

Neuropsychologiczne i neurobiologiczne aspekty pamięci operacyjnej

Neuropsychological and neurobiological aspects of working memory

Alina Borkowska

Zakład Neuropsychologii Klinicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2006; 1, 1: 31–42

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Alina Borkowska, Zakład Neuropsychologii Klinicznej, UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel: +48 52 585 37 02, faks +48 52 585 37 03, e-mail: alab@cm.umk.pl

Streszczenie

Pamięć operacyjna to zdolność do zapamiętania informacji przez krótki czas i manipulowania nimi. Odgrywa ona istotną rolę w organizacji złożonych funkcji poznawczych, procesach adaptacyjnych, plastyczności psychicznej i świadomości.

Sprawność pamięci operacyjnej związana jest głównie z czynnością grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej mózgu oraz z aktywnością różnych układów neuroprzekaznikowych, przede wszystkim dopaminergicznego, glutaminergicznego i BDNF. Badania z zakresu genetyki molekularnej wykazały związek pomiędzy polimorfizmem genów dla układu dopaminergicznego i glutaminergicznego mózgu, a sprawnością pamięci operacyjnej w schizofrenii oraz z polimorfizmem genu BDNF w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Zaburzenia pamięci operacyjnej stwierdza się w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz u zdrowych krewnych pierwszego stopnia pacjentów ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. Obecnie są uznawane za kognitywny marker endofenotypowy predyspozycji do zachorowania.

W schizofrenii zaburzenia pamięci operacyjnej są podstawowym i utrwalonym deficytem, mogącym ulegać nasileniu wraz z czasem trwania choroby, który jest związany z uszkodzeniami strukturalnymi i zmianami czynnościowymi w korze przedczołowej. W chorobie afektywnej dwubiegunowej zaburzenia pamięci operacyjnej w okresie nasilenia objawów depresyjnych mogą mieć nasilenie podobne jak w schizofrenii.

Metodami szczególnie przydatnymi do oceny zaburzeń pamięci operacyjnej jest *test sortowania kart Wisconsin* oraz *test N-back*, a wykonanie tych testów świadczy o stopniu zaburzeń czynności kory przedczołowej. Są one szczególnie przydatne w badaniach neuroobrazowania czynności mózgu podczas stymulacji kognitywnej.

Słowa kluczowe: pamięć operacyjna, neuropsychologia, neurobiologia, genetyka molekularna.

Abstract

Working memory means an abilities to keep information for a short-time and to manipulate them. Working memory play a significant role in the organization of complex cognitive functions, adaptational processes, mental plasticity and consciousness.

Working memory is connected with the activity of dorsolateral prefrontal cortex of the brain and with the activity of different neurotransmitter systems, especially with dopaminergic, glutamatergic and BDNF systems. Molecular genetics studies show an association between working memory abilities and polymorphism of dopaminergic system genes in schizophrenia and polymorphism of BDNF gene in bipolar disorder.

The working memory disturbances are presented in schizophrenia and bipolar disorder and also in healthy first degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Currently they are known as an cognitive endophenotypic marker of vulnerability to these illnesses. In schizophrenia, working memory disturbances are core and enduring deficits, and may increase during the course of the illness. Working memory dysfunctions are connected with structural and functional abnormalities in prefrontal cortex of schizophrenic patients. In bipolar disorder during depressive episodes working memory disturbances may achieve a similar level as in schizophrenia.

The most useful neuropsychological methods for working memory assessment are *Wisconsin Card Sorting Test* and *N-back test*. The performance on these tests is connected with the level of prefrontal cortex dysfunctions. These tests are particularly useful in neuroimaging studies performed during cognitive stimulation.

Key words: working memory, neuropsychology, neurobiology, molecular genetics.

Pamięć operacyjna

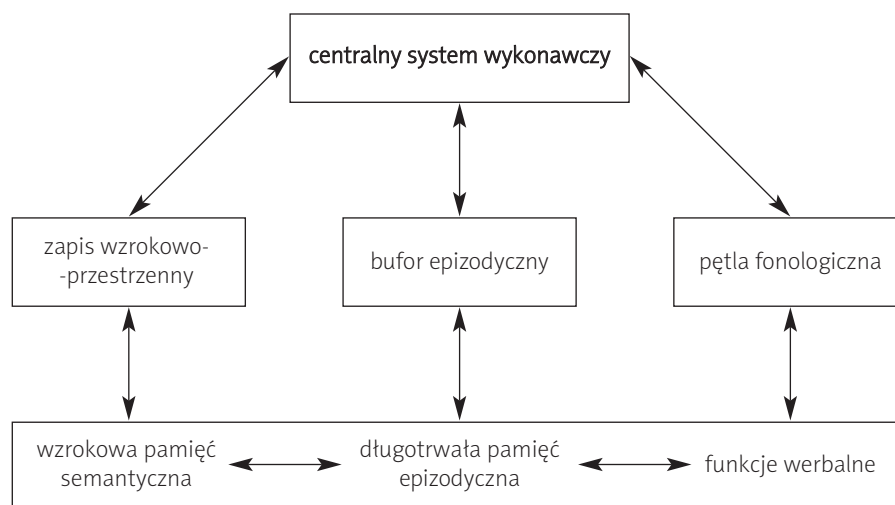
Zastosowanie nowoczesnych technik neuroobrazowania zaowocowało lepszym poznaniem mechanizmów mózgowych złożonych procesów psychicznych, w tym pamięci operacyjnej. Pamięć ta jest związana z aktywnością grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej mózgu, obszarem odgrywającym istotną rolę w organizacji złożonych funkcji psychicznych. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie pamięcią operacyjną, ponieważ wykazano, że ma ona zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu i integracji złożonych procesów poznawczych – tzw. funkcji wykonawczych – takich jak planowanie, myślenie koncepcyjne, rozwiązywanie problemów, orientacja i podejmowanie decyzji w sytuacjach złożonych, a także dla świadomości relacji jednostki z otoczeniem, jej zachowań społecznych i adaptacyjnych. Okazało się ponadto, że zaburzenia pamięci operacyjnej są związane z predyspozycją do zachorowania na choroby psychiczne, szczególnie schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową. Zaburzenia takie występują u krewnych pierwszego stopnia osób chorych, co wskazuje na ich uwarunkowania rodzinne.

Pamięć operacyjna to zdolność utrzymania informacji w pamięci krótkotrwałej i dokonywania na nich operacji. Informacje te są przechowywane i odświeżane tak długo, jak to jest potrzebne i odpowiednio włączane w zależności od wymogów sytuacji. Umożliwiają to tzw. procesy *online*, które stanowią swoiste łącze pomiędzy dopływającymi nowymi informacjami, aktualnie przechowywanymi w buforze epizodycz-

nym oraz doświadczeniami jednostki. Dzięki tym procesom możliwe jest korzystanie z przechowywanych informacji na temat aktualnie wykonywanych czynności oraz przełączanie się na nowe zasady działania, co jest podstawą tzw. plastyczności psychicznej, niezwykle istotnej dla funkcjonowania człowieka w zmieniających się sytuacjach (Baxter i Liddle 1998).

Twórcą koncepcji pamięci operacyjnej jest angielski badacz pamięci – Alan Baddeley – który podkreśla, że na rozwój koncepcji pamięci operacyjnej i jej obecnego kształtu miały wpływ wyniki współczesnych badań neuroobrazowych i neurofizjologicznych w trakcie wykonywania zadań angażujących pamięć operacyjną oraz wyniki badań genetycznych. Aktualnie wyróżnia się następujące elementy składające się na model pamięci operacyjnej: niezależny od modalności zmysłowej centralny system wykonawczy, pętlę fonologiczną, zapis wzrokowo-przestrzenny oraz bufor epizodyczny (Baddeley 2000).

Najważniejszym elementem systemu pamięci operacyjnej jest centralny system wykonawczy (*central executive*), który pełni nadrzędną rolę kierowniczą i kontrolującą w stosunku do pozostałych systemów. Odbiera informacje pochodzące z różnych modalności zmysłowych, przechowuje je przez krótki czas – tak długo, jak długo są niezbędne do wykonania bieżących zadań. Pętla fonologiczna składa się z magazynu fonologicznego, który przechowuje informacje werbalne przez ok. 2 sekundy, a także z kontrolnego systemu artykulacyjnego, który *odświeża* przechowywane informacje poprzez ciągłe, bezgłośnie ich powtarzanie. Jest to możliwe dzięki tzw. powtórkom wewnętrznym, w wyniku



Ryc. 1. Model pamięci operacyjnej (Baddeley 2000)

czego informacja trafia ponownie do magazynu fonologicznego, gdzie docierają też informacje z trzech źródeł: pamięci sensorycznej, kontrolnego systemu artykulacyjnego oraz pamięci długotrwałej. Zapis wzrokowo-przestrzenny przechowuje z kolei informacje wzrokowo-przestrzenne, które mogą pochodzić z pamięci ikonicznej lub z magazynu pamięci długotrwałej. W tym przypadku także działa system wewnętrznych powtórek, ale jak dotychczas mechanizm ten nie został dokładnie opisany. Alan Baddeley w ostatnim czasie wyodrębnił tzw. bufor epizodyczny, którego rola polega na krótkoterminowym przechowywaniu złożonych, wielomodalnych informacji potrzebnych do rozwiązania bieżącego problemu. W tym systemie dochodzi do powiązania informacji podobnych, a pochodzących z różnych źródeł, w spójne epizody tzw. elementy pamięciowe (*chunks*). Jest to proces niezbędny w tworzeniu tzw. kontekstu informacyjnego dla nowo dopływających informacji, których znaczenie jest oceniane w zależności od kontekstu, jaki tworzą przechowywane w buforze epizodycznym elementy pamięciowe. Dzięki temu niezwykle istotnemu procesowi nadajemy odpowiednie znaczenie dopływającym nowym informacjom, w zależności od kontekstu, w jakim się pojawiają. Ma to nie tylko znaczenie dla rozumienia sytuacji, ale też dla szybkiego podejmowania decyzji (Baddeley 2000).

Ostatnie badania nad sprawnością pamięci operacyjnej u ludzi wykazały, że może ona ulegać osłabieniu wraz z wiekiem, a osłabienie pamięci operacyjnej rozpoczyna się już w wieku 35–40 lat (Swanson 1999). Stwierdzono także, że osłabienie pamięci operacyjnej występuje u osób z różnymi chorobami psychicznymi i neurologicznymi, a w niektórych stanowi zasadniczy element obrazu klinicznego.

Mózgowe mechanizmy pamięci operacyjnej

Strukturą mózgu w największym stopniu odpowiedzialną za funkcjonowanie pamięci operacyjnej jest grzbietowo-boczna część kory przedczołowej mózgu (*dorsolateral prefrontal cortex*). W badaniach osób zdrowych wykazano, że podczas zadań angażujących pamięć operacyjną występuje nasilenie aktywności tego obszaru mózgu. W zależności od charakteru zadań (angażujących wzrokowo-przestrzenną lub werbalną pamięć operacyjną) aktywacji ulegają określone obszary kory przedczołowej oraz wzrasta aktywność innych struktur mózgu, które

biorą aktywny udział w tych procesach (D'Esposito i wsp. 2000; Karisgodt i wsp. 2006).

Wykazano, że sprawność różnych rodzajów pamięci operacyjnej jest związana z czynnością innych ośrodków korowych (np. kora ciemieniowa) oraz struktur podkorowych (np. hipokamp, wzgórze i mózdzek) u osób zdrowych. Wykazano, że funkcjonowanie centralnego ośrodka wykonawczego związane jest w największym stopniu z korą przedczołową grzbietowo-boczną, pętli fonologicznej ze środkową częścią kory ciemieniowej, zaś kontrolnego systemu artykulacyjnego z korą przedruchową lewej półkuli, ośrodkiem Broca, dodatkowym polem ruchowym lewej półkuli mózgu oraz prawą półkulą mózdzku (Benson 2001).

Większość danych potwierdza, że werbalna pamięć operacyjna wiąże się z czynnością lewej półkuli mózgu (Awh i wsp. 1996), a wzrokowo-przestrzenna z aktywnością prawej półkuli mózgu (Jonides i wsp. 1993). Już wcześniejsze badania Owena wykazały, że zadania wymagające operowania materiałem przestrzennym wiążą się z aktywacją grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (pola 9/46, 46, 9), zaś zadania werbalne aktywują również obszary brzuszno-przyśrodkowe (pola 44/45, 47) (Owen 1997). W procesach werbalnej pamięci operacyjnej, gdzie bezgłośnie powtarzanie jest niezbędne dla utrzymania i odświeżania informacji wzrasta aktywność ośrodka ruchowego mowy, a podczas innych procesów werbalnych aktywuje się także kora przedruchowa. W zadaniach przestrzennych natomiast wzrost aktywności obserwuje się w obszarze skojarzonego patrzenia w płacie czołowym (Curtis i D'Esposito 2003).

Rowe i wsp. (2000) opublikowali w *Science* interesujące wyniki badań nad wzrokowo-przestrzenną pamięcią operacyjną w badaniach metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Wykazali oni zwiększenie aktywności w obszarze pola 46. wg Brodmanna podczas wyboru prawidłowej reakcji, a pola 8. podczas utrzymywania w pamięci operacyjnej informacji wzrokowo-przestrzennej. Wyniki wcześniejszych badań neuroobrazowych uzyskanych przez Awh i wsp. (1996) oraz Besner (1987) wykazały, że przechowywanie informacji przestrzennych uaktywnia pole 40., podczas gdy ich odtwarzanie pole 44. Wyniki badań z użyciem metody emisji pozytronowej (PET) wykazały zwiększenie metabolizmu glukozy i przepływu regionalnego krwi u zdrowych ochotników w lewej części kory przedczołowej grzbietowo-bocznej podczas zadań werbalnych, a prawej podczas wykonywania zadań wzrokowo-przestrzennych (Frith

i wsp. 1991). Duncan i wsp. (2000) wykazali natomiast, że aktywacja kory przedczołowej nasila się wraz ze wzrostem trudności zadania.

Znakomita amerykańska badaczka pamięci operacyjnej Patrycja Goldman-Rakic (1987) wykazała natomiast, że uszkodzenie w obrębie pola 46. upośledza zdolność utrzymywania informacji *online*, które nie są już prezentowane w otoczeniu, a są konieczne do podjęcia prawidłowych działań w danej chwili. Procesy *online* odgrywają szczególną rolę w procesach świadomości, gdyż dzięki nim posiadamy kontakt z bieżącą sytuacją. Wiele chorób, gdzie uszkodzeniu ulegają procesy *online* doprowadza do dezorganizacji wyższych funkcji psychicznych, niemożności korzystania z doświadczenia i do znacznego zaburzenia procesów adaptacyjnych.

Neuropsychologiczne metody badania pamięci operacyjnej

Najważniejszym, klasycznym testem do badania pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych jest *test sortowania kart Wisconsin* (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST). Test ten doczekał się wielu wersji, w tym nowoczesnych programów komputerowych, które praktycznie zastąpiły tradycyjne badania metodą kartkową. Jedną z najbardziej popularnych wersji jest tego testu jest wersja komputerowa Heatona (1993). Badanemu na monitorze komputera prezentuje się 4 karty wzorcowe przedstawiające: 1) jeden czerwony trójkąt, 2) dwie zielone gwiazdki, 3) trzy żółte krzyże i 4) cztery niebieskie kółka. U dołu ekranu pojawiają się karty (w wersji pełnej 128), które osoba badana ma rozkładać do kart wzorcowych wg kryterium aktualnie wymaganego przez komputer. Komputer informuje badanego czy dobrze, czy też źle ułożył daną kartę. W wypadku poprawnego rozpoznania kryterium reakcji osobie badanej pozwala się na poprawne ułożenie kilku kart, po czym następuje zmiana zasady rozkładania kart, bez uprzedniej informacji o zmianie kryterium. Test kończy się po ułożeniu wszystkich 6 wymaganych kategorii bądź po zużyciu przez badanego wszystkich kart. 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 jednej kategorii. Każdy z tych parametrów ocenia różne procesy składające się na sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych.

Innym testem jest *test N-back*, który bada wzrokową pamięć operacyjną. Popularną wer-

sją jest wersja Coppoli. Osobie badanej prezentuje się na monitorze komputera kolejno cyfry, a jej zadanie polega na naciśnięciu klawisza cyfry uprzednio prezentowanej (w wersji 1-back), prezentowanej dwie kolejki wcześniej (2-back) itp. Ocenia się tu czas reakcji oraz procent reakcji prawidłowych i nieprawidłowych (Coppola 1999).

Innymi metodami używanymi do badania pamięci operacyjnej jest *test łączenia punktów Reitana A i B* (*Trail Making Test A&B*), który bada wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i zdolność przełączania się na nowe kryterium po wyuczeniu jednej zasady reagowania. W pierwszej części testu ocenia się szybkość psychomotoryczną, zaś część druga bada wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i zdolność przełączania się na nowe kryterium po wyuczeniu jednej zasady reagowania. Osoba badana musi jak najszybciej połączyć linią ciągłą naprzemiennie cyfry z kolejnymi literami alfabetu, w porządku 1-A-2-B-3-C-4-D itd. Rozwiązaniem testu jest czas mierzony w sekundach, uzyskany przez osobę badaną w fazie A, czas uzyskany w fazie B oraz różnica czasów B-A. Do prawidłowego wykonania tego testu niezbędna jest także dobra koordynacja wzrokowo-ruchowa (oko-ręka) (Rejtan i Wolfson 1985).

Test Stroopa (*Color Word Interference Test*) służy do badania werbalnej pamięci operacyjnej i składa się z dwóch części: RCNb (*reading color names in black*) i NCWd (*naming color of word – different*). W fazie pierwszej RCNb zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze przeczytanie 10 rzędów po 5 słów oznaczających nazwy kolorów napisanych czarnym drukiem na białej kartce. W drugiej części NCWd osoba badana musi, najszybciej jak potrafi, nazwać kolory druku poszczególnych słów, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnałem. Wytwarza się tu specyficzną sytuację *provokacji perseweracji*, jaką jest wyuczenie jednego kryterium działania i konieczność przestawienia się na inne, podczas gdy poprzednie kryterium nadal jest przypominane. Rozwiązaniem testu jest czas uzyskany w fazie pierwszej i fazie drugiej oraz liczba błędów perseweracyjnych w fazie drugiej testu (Stroop 1935).

Często stosowanym prostym do wykonania testem badającym sprawność pamięci operacyjnej jest *test powtarzania cyfr wspak* (jeden z podtestów testu inteligencji WAIS-R), polegający na odtwarzaniu przez osobę badaną cyfr w odwrotnej kolejności, niż były prezentowane, a także próby z przeliterowaniem słowa w odwrotnej kolejności. Wymagają one utrzymania

w pamięci operacyjnej szeregu cyfr lub liter i operowania nimi w odwrotnym porządku.

Metody te, a zwłaszcza *test WCST* i *N-back*, wykorzystuje się w badaniach neuroobrazowania mózgu podczas stymulacji kognitywnej. Wyniki tych badań wykazały, że podczas zadań angażujących pamięć operacyjną występuje zwiększona aktywacja grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej mózgu u osób zdrowych oraz nieprawidłowości w tym zakresie u osób z zaburzeniami czynności kory przedczołowej mózgu.

Zaburzenia pamięci operacyjnej w schizofrenii

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 przebieg innych sprawności poznawczych, a także wpływającym w największym stopniu na możliwości adaptacyjne chorych (Goldman-Rakic 1991; Hartman i wsp. 2002). Są one związane z nieprawidłową czynnością kory przedczołowej mózgu, w zakresie której stwierdza się u tych chorych liczne anomalie anatomiczne i czynnościowe (Tamminga i wsp. 2006). 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 ulegają dalszemu nasileniu. Nie jest do końca jasne, dlaczego tak się dzieje, ale wskazuje to na możliwość występowania odrębności poszczególnych typów, dlatego też zaburzenia pamięci operacyjnej są jednym z tzw. endofenotypów kognitywnych schizofrenii. Potwierdzają to badania rodzinne, gdzie stwierdza się podobny – jak u osób chorych na schizofrenię – profil zaburzeń kognitywnych u ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia, a zwłaszcza u bliźniąt monozygotycznych, gdzie stopień zgodności dysfunkcji w zakresie pamięci operacyjnej jest bardzo wysoki. Zaburzenia pamięci operacyjnej są znacznie silniej wyrażone u tych zdrowych krewnych pierwszego stopnia, u których choroba ta występuje rodzinnie.

Powyższe obserwacje przyczyniły się do wyodrębnienia zaburzeń pamięci operacyjnej jako kognitywnych markerów endofenotypowych predyspozycji do schizofrenii, a podejście takie okazało się szczególnie przydatne w badaniach

genetycznych (Egan i wsp. 2001; Hoff i wsp. 2002; Rybakowski i Borkowska 2002; Zalla i wsp. 2004).

U chorych na schizofrenię stwierdza się nieprawidłowe wykonanie większości testów badających pamięć operacyjną. Najbardziej powszechnym testem jest *test sortowania kart Wisconsin* (WCST), którego wykonanie koreluje z wynikami badań aktywności kory przedczołowej mózgu metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u chorych na schizofrenię i u osób zdrowych (Bertolino i wsp. 2000; Egan i wsp. 2001). Jednym z pierwszych badań pamięci operacyjnej przy zastosowaniu WCST i rezonansu magnetycznego było badanie amerykańskie Berman i wsp. (1993), którzy 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, wskazująca na hipofrontalność, występowała u badanych osób. Obserwacje te potwierdziły dalsze badania z wykorzystaniem *testu N-back*, z których wynika, że u chorych na schizofrenię istotnie gorsze wykonanie tego testu koreluje z osłabieniem przepływu krwi i zmniejszeniem nasilenia metabolizmu glukozy w korze przedczołowej (Carter i wsp. 1998; Egan i wsp. 2001; Karlsgodt i wsp. 2006). W innych badaniach wykazano natomiast nieprawidłową aktywność neuronów w hipokampie i grzbietowo-bocznej korze przedczołowej mózgu w trakcie wykonywania *N-back*, czego nie stwierdzono u osób zdrowych (Callicot i wsp. 2003).

W badaniach neuroobrazowych podczas wykonywania WCST u chorych na schizofrenię zaobserwowano nieprawidłową aktywację różnych obszarów mózgu, świadczącą o zaburzeniach czynności połączeń neuronalnych pomiędzy jądrami podstawy mózgu, korą ciemieniową i przedczołową mózgu (Bertolino i wsp. 2000). Wyniki tych badań potwierdzają koncepcję tzw. dysmetrii kognitywnej, która zakłada, że zaburzenia w zakresie połączeń neuronalnych, zwłaszcza łączących korę przedczołową, wzgórze i mózdzek są odpowiedzialne za rodzaj obserwowanych w schizofrenii zaburzeń funkcji poznawczych (Andreasen i wsp. 1998).

W naszych badaniach porównywaliśmy sprawność pamięci operacyjnej za pomocą *testów WCST*, *Stroopa* i *TMT* oraz nasilenie zaburzeń ruchów gałek ocznych mierzonych metodą detekcji w podczerwieni, u chorych na schizofrenię, ich rodziców oraz osób dobranych do grupy rodziców osób zdrowych. Wykazaliśmy, że

zaburzenia zarówno w zakresie pamięci operacyjnej, jak i ruchów oczu występują zarówno u chorych na schizofrenię, jak i ich zdrowych rodziców. Rodzice uzyskali istotnie gorsze wyniki w *teście Stroopa B*, *WCST* w zakresie liczby poprawnie ułożonych kategorii oraz poziomu odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, a także w testach badających ruchy gałek ocznych, niż dobrane do nich pod względem płci, wieku i wykształcenia osoby zdrowe. Wskazuje to, że zaburzenia niektórych aspektów pamięci operacyjnej i zaburzenia ruchów gałek ocznych spełniają kryteria markerów endofenotypowych schizofrenii (Rybakowski i Borkowska 2002).

Badania wykonane przez Hintze (2005) u chorych na schizofrenię w okresie poprawy objawowej w trakcie leczenia podtrzymującego oraz ich zdrowych rodziców wykazały, że dysfunkcje pamięci operacyjnej są podobne w obu tych grupach badanych. Stwierdzono, że u chorych na schizofrenię w okresie poprawy objawowej istnieje silna zależność pomiędzy nasileniem objawów negatywnych i dezorganizacji, a stopniem zaburzeń pamięci operacyjnej.

Interesujących danych dostarczyły także badania zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych przeprowadzone u chorych na schizofrenię z objawami zespołu natręctw (obsesyjno-kompulsyjnymi) i bez takich objawów oraz w zespole natręctw niezwiązanym ze schizofrenią, w porównaniu z wynikami osób zdrowych. Osoby chore uzyskały istotnie gorsze wyniki w tych testach w porównaniu z osobami zdrowymi. Najgorsze wyniki w tych testach uzyskali chorzy na schizofrenię bez objawów obsesyjno-kompulsyjnych, nieco lepsze wyniki osiągnęli chorzy na schizofrenię z objawami natręctw, zaś najlepsze wyniki uzyskali chorzy z zespołem natręctw. Może to wskazywać na różne mechanizmy powstawania deficytów pamięci operacyjnej u chorych z zespołem natręctw i chorych na schizofrenię (Borkowska i wsp. 2003). Na złożoność relacji pomiędzy zaburzeniami pamięci operacyjnej a objawami natręctw w schizofrenii zwracają uwagę również autorzy amerykańscy, którzy stwierdzili, że osoby chore na schizofrenię z natręctwami wykazują gorszą sprawność funkcji wykonawczych i czujności, i mają większe nasilenie objawów negatywnych i afektywnych, w porównaniu z chorymi na chorobę schizoafektywną i schizofrenię bez natręctw, natomiast nieoczekiwanie mają lepszą sprawność pamięci wzrokowej. Wskazuje to, że związki pomiędzy różnymi grupami objawów w schizofrenii i dysfunkcjami kognitywnymi nie jest do końca jasna (Lysaker 2002).

Zaburzenia pamięci operacyjnej w chorobach afektywnych

Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również w chorobach afektywnych. Badania neuroobrazowe wskazują na hipofrontalność, która może być związana z nasileniem objawów depresji oraz zaburzeń behawioralnych. Harvey i wsp. (2005) w badaniach z użyciem f-NMR, podczas wykonywania *testu N-back* stwierdzili istotne zaburzenia aktywacji kory przedczołowej, w porównaniu z osobami zdrowymi. Okazało się, że osoby chore potrzebują większej aktywacji w zakresie kory przedczołowej (obustronnie) oraz kory zakrętu obręczy, aby wykonać *test N-back*, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Liczne dane wskazują, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej zaburzenia pamięci operacyjnej są silniej wyrażone, niż w depresji nawracającej i utrzymują się w okresie remisji (Borkowska i Rybakowski 2001; Martinez-Aran i wsp. 2004). Jednakże przebieg dysfunkcji kognitywnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest inny niż w schizofrenii. W okresie pierwszego epizodu nie obserwuje się znacznych zaburzeń kognitywnych, podczas gdy u chorych z wieloletnim przebiegiem choroby wyniki tych badań są bardzo zróżnicowane. Badania neuropsychologiczne wykonane u chorych z pierwszym epizodem choroby afektywnej dwubiegunowej wykazały obecność wybiórczych deficytów poznawczych, zwłaszcza w zakresie funkcji wykonawczych i uwagi, podczas gdy ogólna sprawność intelektualna nie jest w tym okresie osłabiona. W okresie nasilenia objawów depresyjnych, sprawność pamięci operacyjnej jest znacznie osłabiona, nawet na poziomie podobnym, jak u chorych na schizofrenię (Martinez-Aran i wsp. 2000; 2002). W badaniu autorów hiszpańskich, którzy oceniali funkcje poznawcze po 3 latach trwania choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii wskazują, że deficyty poznawcze w obu chorobach mogą mieć podobne nasilenie. Stwierdzili oni, że zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych mają w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego charakter utrwalony (Balanza-Martinez i wsp. 2005).

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 wykonanie *testów WCST*, *Stroopa* i *TMT* u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową uzyskali wyniki znacznie gorsze w zakresie błę-

dów perseweracyjnych i liczby poprawnie ułożonych kategorii w porównaniu z badanymi z chorobą afektywną jednobiegunową w WCST (Borkowska i Rybakowski 2001).

Ostatnie badania wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzane są u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Macintosh i wsp. 2005; Clark i wsp. 2005; Zalla i wsp. 2005). W badaniu sprawności wykonania testów *czołowych* przez zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię i chorych na chorobę afektywną dwubiegunową stwierdzono bardzo podobne deficyty, zwłaszcza w wykonaniu testu *Stroopa*. Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych są więc potencjalnym kognitywnym markerem endofenotypowym predyspozycji do zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową (Glahn i wsp. 2004; Zalla i wsp. 2005).

W etiopatogenezie zaburzeń pamięci operacyjnej w chorobach afektywnych, zwłaszcza w dwubiegunowej, zwraca się uwagę na szczególną rolę nieprawidłowości w zakresie funkcji układu glukokortykoidowego (Watson i wsp. 2006) oraz kory przedczołowej i podkolanowej części kory zakrętu obręczy (Zimmerman i wsp. 2006).

Sprawność pamięci operacyjnej a neuroprzeżytkowość mózgu

W ostatnich latach wiele badań koncentruje się na związku sprawności pamięci operacyjnej z aktywnością układów neuroprzeżytkowych. Wykazano istotne znaczenie różnych układów neuroprzeżytkowych mających znaczenie dla aktywności kory przedczołowej mózgu. Najważniejszym z nich jest układ dopaminergiczny, w którym wykazano, że dopamina nie tylko jest głównym ważnym neuromodulatorem w korze przedczołowej, ale też od jej aktywności w tej strukturze mózgu zależy w największym stopniu sprawność pamięci operacyjnej. Niedawno sądzono, że im wyższy poziom dopaminy w tym regionie mózgu, tym sprawniejsza jest pamięć operacyjna. Ostatnio jednak zwraca się uwagę, że zarówno zbyt niski, jak i zbyt wysoki poziom tego neuroprzeżytkownika może zakłócać sprawność procesów pamięci operacyjnej.

Po raz pierwszy związek poszczególnych receptorów dopaminergicznych ze sprawnością pamięci operacyjnej został opisany przez wspomnianą już Patrycję Goldman-Rakic. Stwierdziła ona, że najważniejszą rolę w procesach związanych z pamięcią operacyjną odgrywają receptory dopaminergiczne typu D1, których aktywność

związana jest głównie ze sprawnością procesów *online*, natomiast współdziałanie receptorów D1 i D2 wpływa na ogólną sprawność pamięci operacyjnej (Goldman-Rakic 2000). Również w badaniach własnych wykazano znaczenie receptorów D1 dla tych procesów, gdzie stwierdzono związek polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego D1 ze sprawnością pamięci operacyjnej (Rybakowski i wsp. 2005).

Ostatnio zwraca się też uwagę na znaczenie układu glutaminergicznego i gabaergicznego dla sprawności pamięci operacyjnej. Te układy neuroprzeżytkowe mogą mieć znaczenie zarówno w powstawaniu zaburzeń pamięci operacyjnej, jak i w ich leczeniu, przy czym wskazuje się na ich liczne asocjacje z układem dopaminergicznym mózgu. Dopamina wpływa na aktywność kory przedczołowej m.in. poprzez pobudzenie piramidowych neuronów glutaminergicznych, a także lokalnych obwodów gabaergicznych. Ma to znaczenie także dla przebiegu innych procesów poznawczych, np. pamięci deklaratywnej oraz w reakcjach emocjonalnych, głównie związanych ze stresem (Williams i wsp. 1995; Gurden i wsp. 1999). Wykazano np., że w schizofrenii deficyt przeżytkowości glutaminergicznego, związanego m.in. z procesami rozwoju mózgu, może być jedną z przyczyn zaburzeń pamięci operacyjnej. U chorych tych występuje zmniejszona zawartość NAA (N-acetyloasparaginian) w korze czołowej, skroniowej i hipokampie (Carlsson i wsp. 1999), zaś poprawa pamięci operacyjnej może być obserwowana po dołączeniu do neuroleptyku typowego blokera receptorów adrenergicznych alfa2 – idazoksanu (Svensson 2005; Hertel i wsp. 2005).

Receptory noradrenergiczne alfa 2A korzystnie wpływają na procesy pamięci operacyjnej (Arnsten i Goldman-Rakic 1985; Franowicz i Arnsten 2002), z kolei aktywacja receptorów alfa1 osłabia te funkcje (Mazure 1995). Noradrenalina posiada również pośredni wpływ na aktywność dopaminergiczną, gdyż obserwuje się zjawisko wychwytu zwrotnego dopaminy w korze przedczołowej przez transporter noradrenaliny (NET) (Maron i wsp. 2002).

Istotną rolę w procesach pamięci operacyjnej, a zwłaszcza w powstawaniu jej zaburzeń mają receptory serotoninerne (Roth 2004). Przykładem mogą być badania neuroanatomiczne u chorych na schizofrenię, które wykazały nieprawidłową dystrybucję receptorów serotoninerznych 5HT2, a także ich wpływ na procesy rozwoju mózgu, które w tej chorobie są jednym z głównych nieprawidłowości (Dean 1996). Prawdopodobnie w powstawaniu zaburzeń funk-

cjonowania pamięci operacyjnej ma znaczenie poziom korowy acetylocholinoesterazy (Pochwik i wsp. 1998), a także receptory muskarynowe. Receptory te odgrywają znaczącą rolę w funkcjonowaniu pamięci operacyjnej oraz połączeń korowo-hipokampalnych, które biorą udział w procesach pamięciowych i uwagi (Anagnostaras i wsp. 2003). W korze czołowej osób chorych na schizofrenię stwierdzono m.in. zmniejszoną dystrybucję receptorów muskarynowych M1 i M4 (Cook i wsp. 2002; Dean i wsp. 2002), co może mieć znaczenie dla powstawania zaburzeń funkcji czołowych u tych chorych.

Niezwykle interesującym układem, na którym koncentrują się badania pamięci operacyjnej w normie i w chorobach psychicznych są neurotrofiny – zaangażowane w procesy plastyczności neuronalnej i procesy neurorozwojowe. Najważniejsza z nich: czynnik 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 (Weickert i wsp. 2003).

Genetyczne uwarunkowania pamięci operacyjnej

Badania genetyczno-molekularne pamięci operacyjnej stanowią w ostatnich latach *gorący nurt* poszukiwań naukowych, zwłaszcza kiedy dysfunkcje pamięci operacyjnej zostały uznane jako tzw. marker endofenotypowy predyspozycji do zachorowania na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową. Bada się przede wszystkim tzw. geny kandydujące, związane z aktualnie dominującą koncepcją patogenetyczną w danej chorobie, np. 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 (Waterworth i wsp. 2002; McGuffin i wsp. 2003).

Najwięcej danych dotyczy badań asocjacji polimorfizmu genu Katechol-O-metylotransferazy (COMT) ze sprawnością pamięci operacyjnej u osób zdrowych oraz chorych na schizofrenię i choroby afektywne. COMT jest głównym enzymem rozkładającym dopaminę w korze przedczołowej. Gen kodujący COMT zlokalizowany jest na chromosomie 22q11 i posiada funkcjonal-

ny polimorfizm związany z 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 (Lachman i wsp. 1996). Mniejsza aktywność enzymu wiąże się zazwyczaj z wyższym poziomem dopaminy w korze przedczołowej. Niektórzy autorzy twierdzą, że może to warunkować lepszą sprawność pamięci operacyjnej. Takie podejście prezentują badacze amerykańscy, którzy opublikowali wyniki badań genetycznych i neuropsychologicznych, w których wykazali funkcjonalny związek pomiędzy lepszym wykonaniem WCST (mniejszą liczbą błędów perseweracyjnych) a allelem Met genu COMT u osób zdrowych oraz u chorych na schizofrenię (Egan i wsp. 2001). Również w badaniach Malhotry i wsp. (2002) osoby zdrowe z allelem Met uzyskały lepszy wynik w zakresie błędów perseweracyjnych, niż osoby posiadające allel Val.

Badania hiszpańskie (Peralta 2002) oraz polskie (Rybakowski i wsp. 2005) również potwierdzają związek polimorfizmu Val158Met genu COMT ze sprawnością pamięci operacyjnej, choć nie zawsze dotyczą tych samych aspektów funkcji poznawczych. Bilder i wsp. (2002) stwierdzili zależność między tym polimorfizmem a większą szybkością przetwarzania informacji oraz sprawnością uwagi. Badania własne wykazały związek polimorfizmu Val/Val z mniejszą liczbą błędów perseweracyjnych u mężczyzn chorych na schizofrenię, natomiast u kobiet wiązał się on z większą liczbą błędów nieperseweracyjnych. Wyniki te wskazują na istotny wpływ płci na aktywność COMT (Rybakowski i wsp. 2005). Coraz częściej wskazuje się także, że nie ma bezpośredniego związku pomiędzy polimorfizmem Val166Met genu COMT a sprawnością pamięci operacyjnej. Badania wykonane u chorych na schizofrenię, ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia i osób zdrowych wskazują, że istotne mogą tu okazać się interakcje pomiędzy genami mającymi wpływ na aktywność dopaminergiczną w korze przedczołowej, gdzie polimorfizm genu COMT jest tylko jednym z istotnych czynników (Krabbendam i wsp. 2006).

Pomimo iż od dawna wskazuje się na związek pomiędzy receptorami dopaminergicznymi typu D1 a sprawnością pamięci operacyjnej, badań nad związkiem polimorfizmu tego genu z wykonaniem testów pamięci operacyjnej jest niewiele. Pierwszym opublikowanym badaniem na świecie były badania polskie, które 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. W naszych badaniach wykazaliśmy ponadto zależność między polimorfizmem 141 ins/del genu receptora D2 z większą liczbą błędów perseweracyjnych u badanych kobiet (Rybakowski i wsp. 2005). Nieprawidłowa czynność receptorów D2 w schizofrenii jest prawdopodobnie ważną przyczyną dysfunkcji połączeń neuronalnych pomiędzy korą przedczołową i strukturami podkorowymi i zaburzeń pamięci operacyjnej w tej chorobie.

Badano również związek pomiędzy polimorfizmem genu transportera dopaminy (DAT) a wykonaniem testów oceniających sprawność pamięci operacyjnej. Gen DAT zlokalizowany jest na chromosomie 5p5.3. Allel A9 tego genu wykazuje mniejszą aktywność, co wiąże się z większą ilością tego neuroprzekaznika w szczelinie synaptycznej (Van Ness i wsp. 2004). Badania własne wykonane u osób chorych na schizofrenię wykazały związek genotypu A9/A9, z lepszym wykonaniem testu WCST w zakresie odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną oraz 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 (Rybakowski i wsp. 2005).

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. Zależność taką stwierdzono z polimorfizmem genu DISC-1 (*Disrupted in Schizophrenia*), zlokalizowanego na chromosomie 1q, który odgrywa istotną rolę we wroście zakończeń neuronalnych (Callicot i wsp. 2003) oraz z genami dotyczącymi przekazywania glutaminergicznego – genem G72 na chromosomie 13q (Goldberg i wsp. 2003) oraz genem modulującym czynność receptora glutaminergicznego (GRM3) zlokalizowanym na chromosomie 7q (Egan i wsp. 2004).

Jak już wspomniano, geny, których znaczenie może okazać się kluczowe w niektórych procesach poznawczych, w tym dotyczących funkcji czołowych, są to geny dla substancji neurotropowych. Jednym z najbardziej istotnych czynników biorą-

cych udział w procesach pamięci i uczenia jest BDNF. Gen BDNF zlokalizowany jest na chromosomie 11 i posiada kilka polimorfizmów, z których najczęściej badany w kontekście funkcji poznawczych jest polimorfizm Val66Met, a ostatnio także C-270T. Dotychczasowe badania tego genu u osób zdrowych wykazały, że posiadanie allelu metioninowego genu Val66Met BDNF jest związane z gorszą pamięcią epizodyczną oraz słabszą aktywnością struktur hipokampa w trakcie wykonywania WCST, oceniającego sprawność pamięci operacyjnej (Egan i wsp. 2003).

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 posiadających allel metioninowy uzyskała znamienne gorsze wyniki we wszystkich obszarach testu (błędy perseweracyjne, błędy nieperseweracyjne, liczba kategorii, procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją i czas do pierwszej kategorii). 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 (Rybakowski i wsp. 2003). Zależności takiej w zakresie wykonania WCST nie stwierdzono u chorych na schizofrenię. U chorych na schizofrenię wykazano natomiast lepsze wykonanie testu N-back (większa liczba poprawnych odpowiedzi) u osób z genotypem Val/Val, czego z kolei nie obserwowano w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Wykonanie testu *N-back* zależy w dużym stopniu od przetwarzania prostych informacji wzrokowych i koordynacji wzrokowo-ruchowej, dlatego też 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 (Rybakowski i wsp. 2006a). Wyniki naszych badań wskazują, że zaburzenia pamięci operacyjnej w schizofrenii związane są z polimorfizmem genów dopaminergicznych, zaś w chorobie afektywnej dwubiegunowej z polimorfizmem BDNF, gdzie allel val z jednej strony wiąże się z predyspozycją do choroby, z drugiej zaś z lepszymi funkcjami wykonawczymi (Rybakowski i wsp. 2006b).

Aktualnie rozpoczęto także badania nad znaczeniem genów związanych z układem glutaminergicznym mózgu a sprawnością pamięci operacyjnej u osób zdrowych i chorych psychicznie. Geny te mają bowiem znaczenie zarówno dla

sprawności funkcji poznawczych związanych z korą przedczołową mózgu, jak też z etiopatogenezą chorób psychicznych. Kinaza Fyn ma kluczowe znaczenie w interakcji pomiędzy hormonem neurotrofowym pochodzenia mózgowego – BDNF, a receptorem glutaminergicznym NMDA w korze przedczołowej. W naszych własnych badaniach, wykonanych u 188 chorych na schizofrenię, 181 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i 108 osób zdrowych stwierdzono, że chorzy na schizofrenię z genotypem T/T polimorfizmu Ex12+894T/G genu FYN uzyskali mniej błędów perseweracyjnych w teście WCST, w porównaniu z chorymi posiadającymi inne genotypy. Zależności takich nie stwierdzono w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i osób zdrowych (Rybakowski i wsp. 2006). Wyniki tych badań wskazują na możliwe związki pomiędzy polimorfizmem genu FYN, determinującym czynność układu glutaminergicznego a sprawnością pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię. W badaniach innego polimorfizmu – 93A/G podobne zależności stwierdzono u chorych na schizofrenię i u osób zdrowych, ale nie u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (Borkowska i wsp. 2006).

Podsumowanie

Pamięć operacyjna to zdolność do zapamiętania informacji przez krótki czas i manipulowania nimi. Pozwala ona na prawidłowe włączanie informacji w zależności od wymogów sytuacji, przechowywanie przez pewien czas informacji na temat aktualnie wykonywanych czynności oraz umożliwia przełączanie się na nowe zasady działania. Sprawność pamięci operacyjnej jest związana z czynnością grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej mózgu oraz innych struktur mózgu, które poprzez połączenia neuronalne z korą przedczołową mają wpływ na przebieg funkcji psychicznych z nią związanych. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na istotne znaczenie pamięci operacyjnej w przebiegu złożonych funkcji poznawczych, które w znacznym stopniu warunkują zdolność człowieka do funkcjonowania w zmieniającej się rzeczywistości i mają wpływ na procesy adaptacyjne. Wykazano także jej związek z kontrolą procesów emocjonalnych, plastycznością zachowania, a także ze świadomością.

Zaburzenia pamięci operacyjnej są istotnym elementem patogenetycznym i klinicznym w chorobach psychicznych, takich jak schizofrenia czy choroby afektywne, zwłaszcza choroba afektywna dwubiegunowa. Dysfunkcje pamięci operacyjnej

występują także u zdrowych krewnych pierwszego stopnia chorych na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową, co spowodowało, że są one traktowane jako kognitywny marker endofenotypowy predyspozycji do zachorowania. Takie podejście okazało się niezwykle korzystne w badaniach z zakresu genetyki molekularnej nad etiopatogenezą zaburzeń psychicznych.

Sprawność pamięci operacyjnej związana jest również z aktywnością różnych układów neuroprzebieżnikowych, przede wszystkim z aktywnością układu dopaminergicznego, glutaminergicznego i układem neurotrofin. Badania z zakresu genetyki molekularnej wykazały związek pomiędzy polimorfizmem genów dla układu dopaminergicznego i glutaminergicznego mózgu a sprawnością pamięci operacyjnej w schizofrenii oraz pomiędzy polimorfizmem genu BDNF a pamięcią operacyjną w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Metodami szczególnie przydatnymi do oceny zaburzeń pamięci operacyjnej jest *test sortowania kart Wisconsin* oraz *test N-back*, które mogą być wykorzystywane także w badaniach neuroobrazowania czynności mózgu podczas stymulacji kognitywnej.

Piśmiennictwo

1. Anagnostaras SG, Murphy GG, Hamilton SE i wsp. Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Neuroscience* 2003; 6: 51-58.
2. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24: 203-218.
3. Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. Alpha 2-adrenergic mechanism in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 1985; 230: 1273-1276.
4. Awh E, Jonides J, Smith EE i wsp. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. *Psychol Sci* 1996; 7: 25-31.
5. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417-423.
6. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G i wsp. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom*. 2005; 74: 113-119.
7. Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res* 1998; 30: 239-249.
8. Berman KF, Doran AR, Pickar D i wsp. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? *Brit J Psychiatry* 1993; 162: 183-192.
9. Besner D. Phonology, lexical access in reading and articulatory suppression: a critical review. *Q J Exp Psychol* 1987; 39: 467-478.
10. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH i wsp. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 26-33.

11. Bilder RM, Volavka J, Czobor P i wsp. Neurocognitive correlates of the COMT Val (158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 701-707.
12. Borkowska A, Rybakowski J. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3: 88-94.
13. Borkowska A, Pilaczyńska E, Rybakowski J. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 359-362.
14. Borkowska A, Rybakowski JK, Tomaszewska M i wsp. N-back test in healthy subjects: relation to candidate genes for major psychoses. *Am J Med Genet* 2006; 7: 752.
15. Callicott JH, Hariiri AR, Egan MF i wsp. 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, 242.
16. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (supl. 4): 37-43.
17. Carter CS, Robertson LC, Nordahl TE i wsp. Perceptual and attentional asymmetries in schizophrenia: further evidence for a left hemisphere deficit. *Psychiatry Res* 1998; 62: 111-119.
18. Clark L, Kempton MJ, Scarna A i wsp. 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: 183-187.
19. Coppola R. Working Memory Test V1.06.1. Clinical Brain Disorder Branch, NIMH 1999.
20. Crook JM, Tomascovic-Crook E, Copolov DL i wsp. 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.
21. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 415-422.
22. Dean B. Serotonin 2 receptors and the serotonin transporter in the schizophrenic brain. *Behav Brain Res* 1996; 73: 169-175.
23. Dean B, McLeod M, Keriakous D i wsp. Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 1: 54-58.
24. D'Esposito M, Postle BR. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 2000; 133: 3-11.
25. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human prefrontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475-483.
26. Egan MF, Goldberg TE, Kalachana BS i wsp. Effect of COMT Val 108/158 Met phenotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917-6922.
27. Egan M, Straub RE, Goldberg TE i wsp. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 12604-12609.
28. Egan M, Kojima M, Callicott JH i wsp. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-269.
29. 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. *Psychopharmacology* 2002; 162: 304-312.
30. Frith CD, Fristo KJ, Liddle PF i wsp. Willed action and the prefrontal cortex in men: a study with PET. *Proc R Soc Lond* 1991; 244: 241-246.
31. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA i wsp. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 171-182.
32. Goldberg TE, Straub R, Callicott J i wsp. 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, 246.
33. Goldman-Rakic P. Circuitry of the primate prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. W: Plum F (ed.). *Handbook of Physiology: The Nervous System, Higher Function of the Brain*. Bethesda MD, American Physiological Society 1987; 373-417.
34. Goldman-Rakic P. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. W: Carroll BJ, Barrett JE (eds). *Psychopathology and the Brain*. New York, Raven Press 1991; 14: 1-17.
35. Goldman-Rakic P. D (1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 295-301.
36. 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. *Neuroscience* 1999; 94: 1019-1027.
37. Hartman M, Stekettee MC, Silva S i wsp. Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Res* 2002; 59: 99-113.
38. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB i wsp. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 2005; 26: 860-869.
39. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL i wsp. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Fla, Psychological Assessment Resources 1993.
40. Henson R. Neural working memory. W: *Working Memory in Perspective*. Andrade J. Psychology Press 2001; 151-173.
41. Hintze B. Zaburzenia pamięci operacyjnej u pacjentów chorych na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia. Praca doktorska, Warszawa, IPN 2006.
42. 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.
43. Jonides J, Smith EE, Koeppel RA i wsp. Spatial memory in humans as revealed by PET. *Nature* 1993; 363: 623-625.
44. Karlsgodt KH, Glahn DC, van Erp TG i wsp. The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophr Res* 2006 (in press).
45. Krabbendam L, Isusi P, Galdos P i wsp. Associations between COMT Val158Met polymorphism and cognition: direct or indirect effects? *Eur Psychiatry* 2006; 21: 338-342.
46. Lachman HM, Papolos DF, Saito T i wsp. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
47. Lysaker PH, Bryson GJ, Marks KA. Association of obsession and compulsion in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 449-453.
48. Malhotra AK. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 652-654.
49. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M i wsp. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychoter Psychosom* 2000; 69: 2-18.
50. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M i wsp. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychoter Psychosom* 2002; 71: 39-46.
51. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M i wsp. Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-270.

52. Moron JA, Brockington A, Wise RA i wsp. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci* 2002; 22: 389-395.
53. Mazure CM. Does stress cause psychiatric illness? W: Spiegel D (ed.). *Progress in Psychiatry*, vol. 46. Washington, DC, American Psychiatric Press 1995; 270.
54. McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5: 121-127.
55. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K i wsp. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 378-385.
56. Owen AM. Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspective. *Prog Neurobiol* 1997; 53: 431-450.
57. Peralta V. Can schizophrenia be diagnosed in the initial prodromal phase? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 664-665.
58. Pierri JN, Volk CL, Auh S i wsp. Somal size of cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal populations. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 111-120.
59. Pochwik P, Davidson M, Hurontunian V i wsp. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24: 325-341.
60. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Neuropsychology Press 1985.
61. Roth B. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology* 2004; 174: 17-24.
62. Rowe JB, Toni I, Josephs O i wsp. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 2000; 288: 1656-1660.
63. Rybakowski J, Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002; 54: 105-110.
64. Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM i wsp. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003; 5: 468-472.
65. Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM i wsp. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res* 2006; 143: 13-19.
66. Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM i wsp. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005; 112: 1575-1582.
67. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibińska M i wsp. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the BDNF gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006a; 60: 70-76.
68. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibińska M i wsp. Illness-specific association of Val66Met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry* 2006b; 11: 122-124.
69. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibińska M i wsp. FYN kinase gene and performance on Wisconsin Card Sorting Test in Major psychoses and control subjects. *Am J Med Genet* 2006; 7: 706.
70. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-662.
71. Swanson H. What develops in working memory? A life span perspective. *Dev Psychol* 1999; 35: 986-1000.
72. Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 36-42.
73. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC i wsp. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord* 2006; 8: 85-90.
74. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK i wsp. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 592-610.
75. Waterworth DM, Basset AS, Brzustowicz LM. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 331-348.
76. 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.
77. Zalla T, Joyce C, Szoke A i wsp. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121: 207-217.
78. Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE i wsp. Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 281-288.