

## Bibliografia

1. Jagodzińska M.: *Psychologia Pamięci*. Warszawa: Helion, 2008.
2. *Mózg a zachowanie*. Red. Górski T., Grabowska A., Zagrodzka J., Warszawa: PWN, 2005.
3. Tonegawa S., Pignatelli M., Roy D.S., Ryan T. J.: *Memory engram storage and retrieval*. *Current Opinion in Neurobiology*, 2015, 35:101–109.

Prof. dr hab. Małgorzata Kossut, Zakład Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej. Instytut Nenckiego, Warszawa. E-mail: m.kossut@nencki.gov.pl



## OD LABORATORIUM DO KLINIKI: OCENA FUNKCJI POZNAWCZYCH W MODELACH ZWIERZĘCYCH

Agnieszka Nikiforuk (Kraków)

### Streszczenie

Zaburzenia funkcji poznawczych występują w przebiegu wielu schorzeń. Postęp w ich farmakoterapii jest możliwy dzięki testom przedklinicznym prowadzonym na gryzoniach laboratoryjnych. Istotnym elementem tych doświadczeń jest właściwy dobór testu do badanego problemu. Dobrą ilustracją tego zagadnienia są inicjatywy prowadzone w obszarze zaburzeń poznawczych w schizofrenii, które mają na celu zwiększenie możliwości przełożenia wyników badań przedklinicznych na badania kliniczne u pacjentów. Kluczowym przedsięwzięciem projektu MATRICS (ang. *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) było stworzenie jednolitej baterii testów pozwalających na ocenę sprawności istotnych dla schizofrenii funkcji poznawczych ujętych w siedem domen, tj. pamięć operacyjna, uwaga, uczenie i pamięć słowna oraz wzrokowa, wnioskowanie i rozwiązywanie problemów, tempo procesów poznawczych, a także społeczne funkcje poznawcze. Natomiast dyskusje w ramach projektu CNTRICS (ang. *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) pozwoliły na wyłonienie testów przedklinicznych pozwalających na badanie tych obszarów poznawczych, których zaburzenia są charakterystyczne dla schizofrenii. Dużą uwagę przywiązano do tego, aby testy stosowane w modelach zwierzęcych stanowiły jak najbliższy odpowiednik stosowanych u ludzi testów neuropoznawczych. Procedury te zostaną pokrótce przedstawione w artykule.

### Abstract

Cognitive deficits can occur in the course of many diseases and conditions. Preclinical studies are an important step towards effective pharmacotherapy of these disturbances. The most urgent need of animal models of neuropsychiatric disorders is the choice of appropriate tests that would generate clinically relevant measure of cognition. Several activities have been initiated to reduce the translational gap between preclinical and clinical research in the development of cognitive enhancers for schizophrenia. The program called MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) identified seven cognitive domains that are primary deficient in schizophrenia (working memory, attention, visual and verbal learning and memory, speed of processing, reasoning and problem solving, and social cognition) and also proposed a battery of appropriate cognitive tests to be used in clinical assessments of potential cognitive enhancers. On the other hand, initiative CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) provided a list of animal tasks that assess cognitive functions, known to be disrupted in schizophrenia, in a way analogous to human tests. These tasks will be reviewed in the current paper.

Zaburzenia funkcji poznawczych towarzyszą zarówno naturalnym procesom starzenia, jak i występują w przebiegu wielu schorzeń [21]. Testy kognitywne prowadzone na gryzoniach laboratoryjnych dostarczają nieocenionych informacji o regulacji złożonych funkcji poznawczych. Stanowią one także szeroką bazę wiedzy, istotną z punktu widzenia farmakoterapii chorób związanych z osłabieniem funkcji poznawczych. Ważnym elementem prowadzonych doświadczeń, jest jednak właściwy dobór testu do badanego problemu. Dobrą ilustracją tego zagadnienia są inicjatywy prowadzone w obszarze zaburzeń poznawczych w schizofrenii, które mają na celu zwiększenie możliwości przełożenia wyników badań przedklinicznych na badania kliniczne u pacjentów [17;23;29;31].

Prócz objawów tak zwanych „pozytywnych”, tj. wytwórczych (np. halucynacje i urojenia) i negatywnych (np. anhedonia, tj. utrata zdolności odczuwania przyjemności, oraz wycofanie społeczne), zaburzenia funkcji poznawczych stanowią istotną cechę schizofrenii [9]. Mogą one pojawiać się już przed pierwszym epizodem choroby, obserwowane są przez cały okres jej trwania i utrzymują się nawet w okresie remisji. Dysfunkcje poznawcze (szczególnie te związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem kory przedczołowej) mogą stanowić neuropsychologiczny wskaźnik predyspozycji do zachorowania. Od stanu funkcji poznawczych zależy w dużym stopniu funkcjonowanie psychospołeczne chorego.

Schizofrenia nie bez powodu została określona już w 1893 przez Kraepelina jako *dementia praecox*, czyli otępienie wczesne [16]. Pomimo że zaburzenia procesów poznawczych zastały ujęte już w pierwszych opisach obrazu klinicznego schizofrenii, deficyty te przez długi czas były uważane za wtórne w stosunku do objawów psychotycznych. Obecnie zaliczane są one do jej osiowych objawów.

Stosowane obecnie metody leczenia farmakologicznego schizofrenii umożliwiają ustąpienie objawów psychotycznych. Ich skuteczność w zakresie poprawy funkcjonowania poznawczego jest jednak ciągle niewystarczająca [13]. Z uwagi na znaczenie problemu podjęta została inicjatywa MATRICS (ang. *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), poświęcona w całości zagadnieniu dysfunkcji poznawczych w schizofrenii [20]. Jej kluczowym przedsięwzięciem było stworzenie jednolitej baterii testów MCCB (ang. *MATRICES Consensus Cognitive Battery*) pozwalających na ocenę sprawności istotnych dla schizofrenii obszarów poznawczych ujętych w siedem domen, tj. pamięć operacyjna, uwaga, uczenie i pamięć słowna

oraz wzrokowa, wnioskowanie i rozwiązywanie problemów, tempo procesów poznawczych, a także społeczne funkcje poznawcze [15]. Inicjatywa MATRICS, skupiona na klinicznej ocenie farmakoterapii zaburzeń kognitywnych, nie poświęciła wiele miejsca zagadnieniom związanym z badaniami przedklinicznymi. Tym niemniej podjęte zostały próby „dopasowania” metod oceny funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych do testów ujętych w baterii MCCB [31].

Inna bateria testów oceniających funkcje poznawcze w schizofrenii została stworzona przez naukowców z Uniwersytetu w Cambridge i funkcjonuje pod nazwą CANTAB (ang. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Ten zestaw to komputerowe testy wykonywane z użyciem ekranów dotykowych [2]. Co istotne, w przypadku baterii CANTAB uwzględniono także analogię pomiędzy badaniami klinicznymi a oceną funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych. Dlatego też testy CANTAB zostały zaprogramowane tak, aby posiadać także swoje przedkliniczne odpowiedniki.

Najistotniejszą inicjatywą z punktu widzenia badań na modelach zwierzęcych jest CNTRICS (ang. *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*). Dyskusje toczone w ramach tego projektu pozwoliły na wyłonienie testów przedklinicznych przeprowadzanych na zwierzętach, najczęściej na drobnych gryzoniach laboratoryjnych, pozwalających na badanie tych obszarów poznawczych, których zaburzenia są charakterystyczne dla schizofrenii [23]. Dużą uwagę przywiązano do tego, aby testy stosowane w modelach zwierzęcych stanowiły jak najbliższy odpowiednik stosowanych u ludzi testów neuropoznawczych. Procedury te zostaną pokrótce przedstawione w następnej części artykułu.

## Ocena procesów uwagi

Zaburzenia uwagi stanowią istotną cechę w obrazie klinicznym schizofrenii. Chorzy wykazują między innymi zaburzenia ciągłości uwagi w tzw. teście ciągłego wykonywania (ang. *Continuous Performance Task*, CPT). Ten test ocenia zdolność osoby badanej do reakcji na istotne bodźce. W wersji „identycznych par” testu CPT badany musi nacisnąć guzik w odpowiedzi na pojawienie się kolejno po sobie tych samych liczb [15]. Pomiar procesów uwagi jest także możliwy u gryzoni [18]. Jednym z szeroko stosowanych testów, który uzyskał także rekomendację inicjatywy CNTRICS, jest opracowany przez Carli i Robbinsa odpowiednik testu CPT, czyli tzw. test 5-CSRTT (ang. *5-Choice Serial Reaction Time Task*) [1;18]. Badania przeprowadza się w klatkach

instrumentalnych posiadających na jednej ze ścian pięć otworów (Ryc. 1). Zwierzęta muszą skojarzyć zagładnięcie do otworu z uruchomieniem podajnika z pokarmem. Tylko zagładnięcie do otworu, w którym zaświeciło się światło (bodziec świetlny trwający 0,5–1 s) powoduje uzyskanie nagrody pokarmowej. Sprawność odpowiedzi wymaga utrzymania ciągłości uwagi w trakcie trwania całej sesji. Badana jest tu także selektywność uwagi, czyli zdolności koncentracji na jednym aspekcie otoczenia (tj. układzie pięciu otworów) oraz podzielność uwagi, która wiąże się z koniecznością monitorowania 5 otworów równocześnie.



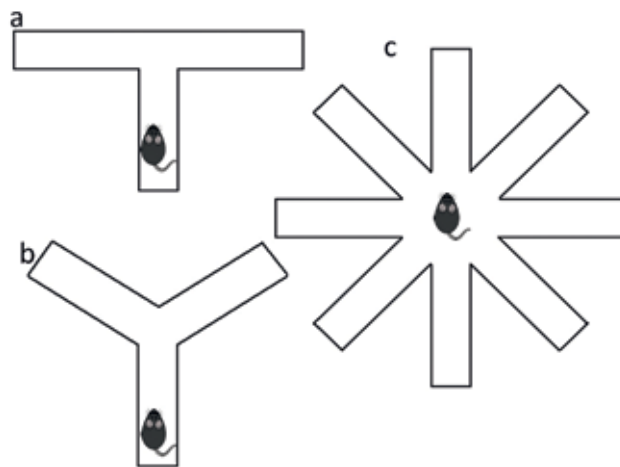
Ryc. 1. Klatka instrumentalna do pomiaru procesów uwagi (5-CSRTT) u szczurów.

Parametry mierzone w czasie sesji obejmują między innymi: liczbę prawidłowych odpowiedzi oraz liczbę błędów. Na tej podstawie określana jest poprawność odpowiedzi. Czas (latencja) pomiędzy pojawieniem się bodźca świetlnego a udzieleniem poprawnej odpowiedzi uznawany jest za wskaźnik tempa procesów poznawczych. Natomiast czas jaki upływa pomiędzy udzieleniem poprawnej odpowiedzi a odebraniem nagrody z magazynu z pokarmem stanowi indeks motywacji pokarmowej. Istotnym parametrem są również odpowiedzi przedwczesne („zagładnięcia” do otworów wykonane przed pojawieniem się bodźca świetlnego), będące miarą impulsywności. Test 5-CSRTT jest szeroko stosowaną procedurą o dobrze scharakteryzowanym podłożu neuroanatomicznym i neurochemicznym [1;18]. Wprowadzane są też jego modyfikacje mające na celu zwiększenie analogii do klinicznego testu CPT, jak np. ostatnio zaproponowana przez Younga wersja 5C-CPT (ang. *5 Choice-Continuous Performance Test*) [30].

### Pamięć robocza

Pamięć robocza może być rozumiana jako tymczasowy magazyn informacji. Krótkotrwałe przechowywanie pojedynczej informacji jest badane u ludzi w testach, takich jak wersja par AX testu

ciągłego wykonywania (AX-CPT) czy też test wzorów kropek (ang. *Dot Pattern Expectancy*; DPX). W teście AX-CPT badany musi poprawnie zareagować na pojawienie się na ekranie litery X (ale nie Y) tylko w tym przypadku, gdy w poprzedniej próbie na ekranie wyświetlona była litera A (ale nie B). Do badania pamięci operacyjnej w warunkach laboratoryjnych często wykorzystywana jest naturalna tendencja gryzoni do alternacji, czyli dokonywanie naprzemiennych wyborów pomiędzy ramionami labiryntu T albo Y [14]. Uważa się, że testy oparte o pomiary alternacji oceniają pamięć krótkotrwałą, gdyż zwierze musi pamiętać swoją wstępną odpowiedź, aby w kolejnej próbie dokonać alternatywnego wyboru. Na podobnej zasadzie oparty jest cały szereg procedur służących ocenie pamięci roboczej, które w literaturze pojawiają się pod zbiorczą nazwą testów „opóźnionego wyboru odwrotnego do wstępnej pozycji” (ang. *Delayed Non-Matching To Position*; DNMT) [7]. Testy te zazwyczaj przeprowadzane są w różnego typu labiryntach (Ryc. 2) bądź klatkach instrumentalnych. Przykładem może być test instrumentalny, podczas którego szczurowi prezentowana jest jedna dźwignia (np. lewa), a jej naciśnięcie powoduje dostarczenie nagrody. Podczas drugiej próby w klatce zostają wysunięte dwie dźwignie (prawa i lewa), a uzyskanie nagrody wymaga naciśnięcia dźwigni przeciwnej do tej z pierwszej próby (tj. w tym przypadku prawej). Często stosowaną procedurą jest także test ośmioramiennego labiryntu promienistego. W jego podstawowej wersji mierzy się zdolność zwierzęcia do unikania ponownych wizyt w tych ramionach labiryntu, z których nagroda została już przez nie uprzednio zabrana.



Ryc. 2. Schematy labiryntu T (a), labiryntu Y (b) i ośmioramiennego labiryntu promienistego (c).

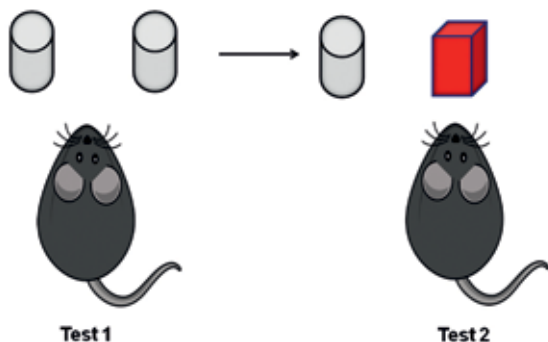
Dyskusje prowadzone w ramach inicjatywy CNTRICS zwróciły jednak uwagę na fakt, że testy stosowane w baterii MCCB oceniają przed wszystkim pojemność

pamięci roboczej, czyli ilości informacji, jaka może być jednocześnie przechowywana w jej zasobach [7].

Sprawność ta może być także mierzona u gryzoni w rekomendowanym przez CNTRICS teście OST (ang. *Odour Span Task*). W tym teście opracowanym przez Dudchenko zwierzę musi zlokalizować nagrodę ukrytą w miseczce oznaczonej danym zapachem [8]. W każdej kolejnej próbie dodawana jest kolejna miseczka oznaczona nowym zapachem; szczur jest nagradzany za zlokalizowanie nowo dodanej miseczki. Liczba zapamiętanych przez zwierzę zapachów (tj. liczba kolejnych prawidłowo wykonanych prób) stanowi wskaźnik pojemności pamięci roboczej (ang. *span*). Opracowana została także wersja testu badająca pojemność przestrzennej pamięci roboczej, w której zwierzę musi zapamiętać lokalizację miseczek [8].

### Uczenie i pamięć wzrokowa

Do oceny pamięci wzrokowej w baterii MCCB został wybrany test pamięci wzrokowo-przestrzennej (ang. *Brief Visuospatial Memory Test—Revised*; BVMT-R), który polega na odtwarzaniu przez badanego 6 figur geometrycznych z pamięci po ich uprzedniej 10-sekundowej prezentacji [15]. Zwierzęcym odpowiednikiem tego testu jest test rozpoznawania nowego obiektu (ang. *Novel Object Recognition Task*; NOR; nazywany również *Spontaneous Object Recognition*; SOR) [11]. Jest on oparty na wrodzonym repertuarze zachowań gryzoni, tj. naturalnej tendencji do eksploracji napotkanych obiektów. Podczas pierwszej próby prezentowane są dwa jednakowe przedmioty (Ryc. 3). Podczas drugiej próby jeden z obiektów zastąpiony zostaje nowym. Na podsta-



Ryc. 3. Schemat testu rozpoznawania nowego obiektu (NOR).

wie czasu, jaki szczur (lub mysz) spędza eksplorując nowy obiekt w stosunku do obiektu prezentowanego już uprzednio, można wyznaczyć indeks dyskryminacji, który stanowi wskaźnik pamięci w tym teście.

Test rozpoznawania nowego obiektu jest jednym z najczęściej stosowanych testów kognitywnych u gryzoni laboratoryjnych [19]. Wprowadzane są również jego modyfikacje, polegające np. na badaniu czasowych zależności pomiędzy pamięcią o badanych obiektach (ang. *Temporal Order Recognition Task*). W innym wariantcie testu NOR uwzględnia została zależność pomiędzy obiektem a kontekstem (czyli otoczeniem), w jakim jest on prezentowany (ang. *Object in Context Recognition Task*). Testem jaki uzyskał rekomendację CNTRICS w zakresie badania epizodycznej pamięci wzrokowej jest instrumentalna procedura oparta o uczenie asocjacji pomiędzy obiektem a jego lokalizacją [4]. Test ten jest przykładem zastosowania ekranów dotykowych i zostanie omówiony w końcowym rozdziale poświęconym rozwojowi tej techniki.

### Ocena funkcji wykonawczych

Funkcje wykonawcze obejmują kontrolę różnych aspektów procesów poznawczych. Umożliwiają one planowanie i rozwiązywanie złożonych problemów, a także adaptację do zmieniających się warunków otoczenia [24]. Istotną funkcją jest elastyczność poznawcza rozumiana jako umiejętność dostosowywania swojego zachowania do zmieniających się wymogów sytuacji. Do oceny tej sprawności u ludzi służy test sortowania kart Wisconsin (ang. *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST) oraz jego zdekomponowana wersja, czyli opracowany przez Roberts test ID/ED (ang. *Intradimensional/Extradimensional shift*) [26]. Wchodzący w skład baterii testów CANTAB test ID/ED posiada swój przedkliniczny odpowiednik pozwalający na ocenę elastyczności poznawczej u gryzoni laboratoryjnych. Jest nim opracowany przez Birell i Brown test przełączania uwagi (ang. *Attentional Set-Shifting Task*; ASST) [3]. Test ten jest rekomendowany przez CNTRICS jako narzędzie do badania funkcji wykonawczych [12].

W teście ASST szczur musi zlokalizować nagrodę znajdującą się w jednej z dwóch miseczek poprzez rozróżnienie zapachów, którymi oznaczone są miseczki lub rodzajów materiałów, pod którymi ukryta jest nagroda (Ryc. 4) [25]. We właściwej części testu zwierzę poddawane jest serii zadań, analogicznej do tej stosowanej w klinicznym teście ID/ED. Początkowe kryterium wyboru może przykładowo stanowić zapach, tj. miseczki oznaczone są dwoma różnymi zapachami stanowiącymi odpowiednio bodziec pozytywny i negatywny. Miseczki wypełnione są także dwoma różnymi rodzajami materiałów, które nie są istotne dla lokalizacji nagrody. W fazie zwanej

międzywymiarowym przełączeniem uwagi (ang. *Extradimensional Set-Shifting*; ED) dochodzi do zmiany reguł wyboru: już nie zapach, lecz rodzaj materiału decyduje o lokalizacji nagrody. Etap ten, będący najistotniejszym elementem testu, stanowi wskaźnik elastyczności poznawczej.



Ryc. 4. Aparat do testu przełączania uwagi (ASST).

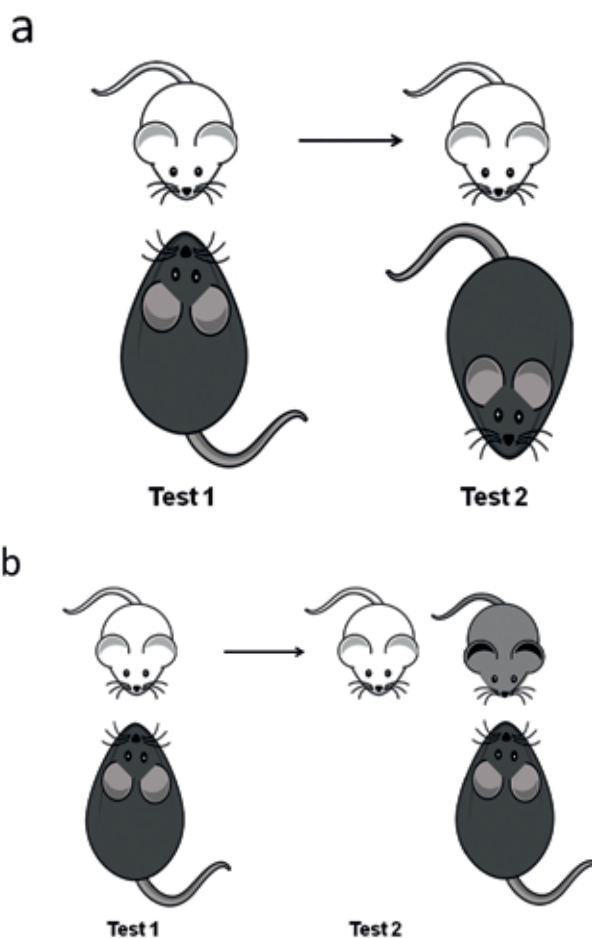
Sprawność międzywymiarowego przełączenia uwagi, zarówno u szczurów, myszy, małp, jak i u człowieka, zależy od poprawnego funkcjonowania kory przedczołowej. Sugeruje to możliwości przeniesienia wyników uzyskanych w teście ASST na badania kliniczne u pacjentów [6].

### Pamięć społeczna

Spoleczne funkcje poznawcze (ang. *social cognition*; tłumaczone także jako „poznanie społeczne” lub „kompetencje społeczne”) można również badać w testach neurokognitywnych u ludzi. Prosty przykładem może być ocena umiejętności rozpoznawania emocji wyrażanych za pomocą mimiki. W teście rozpoznawania emocji (ang. *Emotion Recognition Test*; ERT) badanym przedstawiane są zdjęcia osób, które mimiką wyrażają podstawowe emocje, takie jak szczęście, smutek, strach, gniew, wstręt, złość i zaskoczenie. Badany odpowiada, jaką emocję wyraża przedstawiona na zdjęciu twarz. Tego typu badania oczywiście nie są możliwe u gryzoni laboratoryjnych. Należy jednak pamiętać, że także dla gryzoni, które w naturalnych warunkach tworzą stada, zachowania społeczne odzwierciedlają najistotniejszą z punktu widzenia gatunku sferę życia. Zachowania społeczne można badać w spopularyzowanym przez Sams-Dodda teście interakcji społecznych (ang. *Social Interaction Test*, SI), w którym obserwuje się repertuar

zachowań pary nieznanym sobie zwierząt [27]. Test SI znajduje szerokie zastosowanie w „modelowaniu” objawów negatywnych schizofrenii, takich jak asocjalność czy wycofanie społeczne [28]. Test SI nie ocenia co prawda funkcji poznawczych, tym niemniej pozwala on na poznanie i zrozumienie podstawowych mechanizmów zachowań społecznych u gryzoni laboratoryjnych.

Ocenę pamięci społecznej można natomiast dokonać u szczurów w teście rozpoznawania socjalnego (ang. *social recognition*), w którym dorosłemu szczurowi prezentowany jest młody osobnik w trakcie dwóch prób oddzielonych odstępem czasowym (Ryc. 5a). Początkowe zainteresowanie szczura młodszym kolegą ulega osłabieniu podczas drugiej pre-



Ryc. 5. Schemat testu rozpoznawania socjalnego (ang. *social recognition*; a) i rozróżniania socjalnego (ang. *social discrimination*; b).

zentacji. W drugim wariancie testu, nazywanym rozróżnianiem społecznym (ang. *social discrimination*), podczas drugiej próby dodawany jest nowy młody osobnik (Ryc. 5b) [10]. Naturalna tendencja do preferowania nowości powoduje, że dorosły szczur poświęca więcej zainteresowania nowemu osobnikowi niż temu poznanemu w pierwszej próbie (czyli

prawidłowo rozróżnia młode szczury). Rekomendację CNTRICS uzyskał także stosunkowo nowy dwuetapowy test, pozwalający na badanie zarówno socjalności, jak i preferencji do nowego osobnika u gryzoni (ang. *sociability and social novelty preference*) [22]. Aparat do testu składa się z dwóch pomieszczeń; w jednym z nich umieszczona jest mała klatka ze szczurem, podczas gdy drugi przedział zawiera pustą klatkę. Na podstawie różnic w czasie przebywania w przedziale zawierającym klatkę ze szczurem w porównaniu do przedziału z pustą klatką określana jest socjalność badanego zwierzęcia. W drugim etapie w miejsce pustej klatki prezentowana jest klatka z nowym osobnikiem. Współczynnik dyskryminacji, oparty o różnice w czasie przebywania w przedziale z nowym szczurem w stosunku do przedziału z osobnikiem prezentowanym już uprzednio, stanowi wskaźnik pamięci społecznej.

### Zastosowanie technik „ekranów dotykowych”

Stosunkowo nowatorską techniką jest opracowana przez Busseya i Saksidę metoda oparta o zastosowanie ekranów dotykowych u gryzoni [5]. Odpowiedź w tym teście, polegająca na dotknięciu przez szczura czy mysz ekranu, stanowi reakcję analogiczną do tej badanej w testach u ludzi. Ta analogia niewątpliwie zwiększa możliwość przeniesienia wyników badań doświadczalnych na zwierzętach do klinik. Zaletą tej techniki jest też możliwość elastycznego doboru różnego typu ekranów, co pozwala na badanie różnych procesów kognitywnych w tym samym układzie eksperymentalnym. Jak dotychczasowe metody, ta także została wykorzystana do opracowania kilku testów.

Oprócz prostego pomiaru zdolności rozróżniania przedstawianych kształtów (*visual discrimination*), ekrany dotykowe wykorzystywane są do oceny pamięci operacyjnej czy też procesów uwagi. Przykładem może być też uczenie asocjacji pomiędzy przedmiotem a jego lokalizacją. Test ten nazwany PAL (ang. *Object-Place Paired-Associate Learning*) jest bliskim odpowiednikiem występującego pod tą samą nazwą testu służącego do oceny uczenia i pamięci wzrokowej w baterii CANTAB [4]. W przedklinicznym teście PAL zwierzęciu prezentowane są trzy obrazki (kształty) w trzech różnych lokalizacjach. Szczur lub mysz musi nauczyć się, jaka lokalizacja odpowiada każdemu z kształtów. Odpowiedź polega na dotknięciu przez zwierzę obrazka na ekranie. Prawidłowe rozpoznanie kształtu powoduje uzyskanie nagrody pokarmowej. Podczas testu prezentowane są dwa kształty: jeden w prawidłowej a drugi w błędnej lokalizacji. Zwierzę musi „wybrać” obrazek o prawidłowej lokalizacji.

### Podsumowanie

Nauka dysponuje wieloma testami behawioralnymi, zarówno o dobrze ugruntowanej historii, jak i nowoczesnymi technikami, pozwalającymi na ocenę funkcji poznawczych u gryzoni laboratoryjnych. Opracowanie procedur opartych o ekrany dotykowe jest niewątpliwie przykładem postępu w badaniach funkcji poznawczych w modelach zwierzęcych. Kolejne lata pokażą, czy rozwój tej metody okaże się także przełomowy w poszukiwaniu nowych farmakoterapii zaburzeń kognitywnych.

---

### Bibliografia

1. Bari A., Dalley J.W., Robbins T.W.: *The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats*. Nat Protoc, 2008; 3:759–67.
  2. Barnett J.H., Robbins T.W., Leeson V.C., Sahakian B.J., Joyce E.M., Blackwell A.D.: *Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2010; 34:1161–77.
  3. Birrell J.M., Brown V.J.: *Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat*. J Neurosci, 2000; 20:4320–4.
  4. Bussey T.J., Barch D.M., Baxter M.G.: *Testing long-term memory in animal models of schizophrenia: suggestions from CNTRICS*. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:2141–8.
  5. Bussey T.J., Holmes A., Lyon L., Mar A.C., McAllister K.A., Nithianantharajah J., et al.: *New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: the touchscreen testing method for mice and rats*. Neuropharmacology, 2012; 62:1191–203.
  6. Goetghebuer P., Dias R.: *The attentional set-shifting test paradigm in rats for the screening of novel pro-cognitive compounds with relevance for cognitive deficits in schizophrenia*. Curr Pharm Des, 2014; 20:5060–8.
  7. Dudchenko P.A., Talpos J., Young J., Baxter M.G.: *Animal models of working memory: a review of tasks that might be used in screening drug treatments for the memory impairments found in schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2013; 37:2111–24.
-

8. Dudchenko P.A., Wood E.R., Eichenbaum H.: *Neurotoxic hippocampal lesions have no effect on odor span and little effect on odor recognition memory but produce significant impairments on spatial span, recognition, and alternation.* J Neurosci, 2000; 20:2964–77.
9. Elvevag B., Goldberg T.E.: *Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder.* Crit Rev Neurobiol, 2000; 14:1–21.
10. Engelmann M., Wotjak C.T., Landgraf R.: *Social discrimination procedure: an alternative method to investigate juvenile recognition abilities in rats.* Physiol Behav, 1995; 58:315–21.
11. Ennaceur A., Delacour J.: *A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data.* Behav Brain Res, 1988; 31:47–59.
12. Gilmour G., Arguello A., Bari A., Brown V.J., Carter C., Floresco S.B., et al.: *Measuring the construct of executive control in schizophrenia: defining and validating translational animal paradigms for discovery research.* Neurosci Biobehav Rev, 2013; 37:2125–40.
13. Hill S.K., Bishop J.R., Palumbo D., Sweeney J.A.: *Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges.* Expert Rev Neurother, 2010; 10:43–57.
14. Hughes R.N.: *The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory.* Neurosci Biobehav Rev, 2004; 28:497–505.
15. Jędrasik-Styla M., Ciołkiewicz A., Denisiuk M., Parnowska D.: *Bateria testów MATRICS – standard oceny funkcji poznawczych w badaniach klinicznych w schizofrenii.* Psychiatria Polska, 2012; XLV:261–71.
16. Kahn R.S.: *Dlaczego Kraepelin miał rację: schizofrenia jako zaburzenie poznawcze.* Neuropsychiatria i Neuropsychologia, 2014; 9:41–7.
17. Keeler J.F., Robbins T.W.: *Translating cognition from animals to humans.* Biochem Pharmacol, 2011; 81:1356–66.
18. Lustig C., Kozak R., Sarter M., Young J.W., Robbins T.W.: *CNTRICS final animal model task selection: control of attention.* Neurosci Biobehav Rev, 2013; 37:2099–110.
19. Lyon L., Saksida L.M., Bussey T.J.: *Spontaneous object recognition and its relevance to schizophrenia: a review of findings from pharmacological, genetic, lesion and developmental rodent models.* Psychopharmacology (Berl), 2012; 220:647–72.
20. Marder S.R., Fenton W.: *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia.* Schizophr Res, 2004; 72:5–9.
21. Millan M.J., Agid Y., Brune M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., et al.: *Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy.* Nat Rev Drug Discov, 2012; 11:141–68.
22. Millan M.J., Bales K.L.: *Towards improved animal models for evaluating social cognition and its disruption in schizophrenia: the CNTRICS initiative.* Neurosci Biobehav Rev, 2013; 37:2166–80.
23. Moore H., Geyer M.A., Carter C.S., Barch D.M.: *Harnessing cognitive neuroscience to develop new treatments for improving cognition in schizophrenia: CNTRICS selected cognitive paradigms for animal models.* Neurosci Biobehav Rev, 2013; 37:2087–91.
24. Orellana G., Slachevsky A.: *Executive functioning in schizophrenia.* Front Psychiatry, 2013; 35.
25. Popik P., Nikiforuk A.: *Attentional Set-Shifting Paradigm in the Rat.* Curr Protoc Neurosci, 2015; 72:9.
26. Roberts A.C., Robbins T.W., Everitt B.J.: *The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and non-human primates.* Q J Exp Psychol B, 1988; 40:321–41.
27. Sams-Dodd F.: *Phencyclidine in the social interaction test: An animal model of schizophrenia with face and predictive validity.* Reviews in Neurosciences, 1999; 10:59–89.
28. Wilson C.A., Koenig J.I.: *Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia.* Eur Neuropsychopharmacol, 2014; 24:759–73.
29. Young J.W., Geyer M.A.: *Developing treatments for cognitive deficits in schizophrenia: the challenge of translation.* J Psychopharmacol, 2015; 29:178–96.
30. Young J.W., Light G.A., Marston H.M., Sharp R., Geyer M.A.: *The 5-choice continuous performance test: evidence for a translational test of vigilance for mice.* PLoS One, 2009; 4:e4227.
31. Young J.W., Powell S.B., Risbrough V., Marston H.M., Geyer M.A.: *Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia.* Pharmacol Ther, 2009; 122:150–202.