



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**Η επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας σε γνωσιακές λειτουργίες και το
νευροβιολογικό υπόβαθρο της σε ποντίκια και ανθρώπους**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Σταυρουλάκη Βασιλική

Ψυχολόγος

MSc. Νευροεπιστήμες

Επιβλέπων καθηγητής
Μπίτσιος Παναγιώτης
Καθηγητής Ψυχιατρικής

Ηράκλειο, Μάρτιος 2021

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- **Επιβλέπων:**
Μπίτσιος Παναγιώτης, Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- **Μέλη:**
 - Σιδηροπούλου Κυριακή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
 - Γιακουμάκη Γ. Στυλιανή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Νευροψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Επταμελής Εξειαστική Επιτροπή:

- **Μέλη:**
 - Καραγωγέως Δόμνα (Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης)
 - Σπανάκη Κλεάνθη (Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης)
 - Σταματάκης Αντώνιος (Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας της Συμπεριφοράς, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών)
 - Παναγής Γεώργιος (Καθηγητής Βιοψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διεξαγωγή και η περαίωση της διδακτορικής μου διατριβής αποτέλεσε μια ωφέλιμη και συγχρόνως εποικοδομητική εμπειρία, η οποία συνιστά τον καρπό τόσο της προσωπικής μου προσπάθειας, όσο και της συνδρομής και υποστήριξης πολλών ανθρώπων, στους οποίους θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Σιδηροπούλου Κική, αναπληρώτρια καθηγήτρια Νευροφυσιολογίας του τμήματος βιολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις της και για την ουσιαστική καθοδήγηση και υποστήριξή της.

Ιδιαίτερα επίσης ευχαριστώ την κ. Γιακουμάκη Στέλλα, αναπληρώτρια καθηγήτρια κλινικής νευροψυχολογίας του τμήματος ψυχολογίας για τις ουσιώδεις συμβουλές και την εποικοδομητική της κριτική ως μέλος της τριμελούς επιτροπής. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Μπίτσιο Παναγιώτη, αναπληρωτή καθηγητή ψυχιατρικής του τμήματος ιατρικής, του οποίου οι επιστημονικές συμβουλές υπήρξαν πολύτιμες σε όλη τη διάρκεια της διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής μου επιτροπής για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συνάδελφους μου στο εργαστήριο νευροφυσιολογίας και συμπεριφοράς του τμήματος βιολογίας του πανεπιστημίου Κρήτης για την ουσιώδη βοήθεια και τις εποικοδομητικές τους συμβουλές.

Κλείνοντας, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους συμμετέχοντες της μελέτης, που παρά το απαιτητικό πλαίσιο της πειραματικής διαδικασίας δέχθηκαν ιδιαίτερα πρόθυμα να συμμετάσχουν σε αυτήν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ (Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΗ ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ).....	14
1.1 Τα μοντέλα της μνήμης εργασίας.....	14
1.2 Η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας και οι δοκιμασίες εκτίμησης της. Η περίπτωση της δοκιμασίας Letter Number Sequencing (LNS).....	17
1.3 Το νευρωνικό υπόστρωμα της μνήμης εργασίας.....	20
1.4 Πως η μνήμη εργασίας αλλάζει με βάση την ηλικία.....	24
1.5 Ο ρόλος της ντοπαμίνης και η επίδραση γονιδίων στη μνήμη εργασίας.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ (Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΞΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ).....	30
2.1 Ο ρόλος της γνωστικής εξάσκησης και ο τρόπος που πραγματοποιείται (προϋποθέσεις και γνωρίσματα γνωστικής μεταφοράς).....	30
2.2 Το νευρωνικό υπόστρωμα της γνωστικής μεταφοράς.....	32
2.3 Οι επιδράσεις της γνωστικής εξάσκησης σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες ανθρώπινου δείγματος.....	34
2.4 Οι επιδράσεις της γνωστικής εξάσκησης σε πειραματόζωα.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ (Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΥΕΛΙΞΙΑΣ).....	39
3.1 Τα χαρακτηριστικά της γνωστικής ευελιξίας.....	39
3.2 Το νευρωνικό υπόστρωμα της γνωστικής ευελιξίας.....	41
3.3 Περιπτώσεις γνωστικής ακαμψίας.....	42
3.4 Οι δοκιμασίες εκτίμησης της γνωστικής ευελιξίας	42
3.4.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	43
3.3.2 Intra/Extra Dimensional Set Shift (ID/EDS).....	44
3.4.3 Attentional Set Shifting Task (AST).....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ (ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ).....	47
4.1 Η σημασία της σχιζοτυπίας και η σχέση της με τη σχιζοφρένεια.....	47

4.2 Η κλίμακα εκτίμησης των σχιζοτυπικών γνωρισμάτων προσωπικότητας Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ).....	49
4.3 Εκτίμηση της παρορμητικότητας με τη χρήση της κλίμακας Barratt Impulsiveness Scale (BIS).....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ (ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ)	52
Ερευνητικές υποθέσεις και στόχοι της διδακτορικής διατριβής.....	52
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	54
Μελέτη Ανθρώπινου δείγματος.....	54
Συμμετέχοντες.....	54
Κλίμακες Εκτίμησης Προσωπικότητας.....	54
Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες.....	55
Πειραματική Διαδικασία.....	58
Γονοτύπηση.....	59
Στατιστικές Αναλύσεις.....	62
Μελέτη δείγματος πειραματόζωων.....	63
Πειραματόζωα.....	63
Πειραματικές Δοκιμασίες.....	63
Πειραματική Διαδικασία.....	67
Νευροανατομία με βάση τη χρώση Golgi-Cox.....	67
Νευροανατομία με βάση τη χρώση Nissl.....	69
Στατιστικές Αναλύσεις.....	70
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	71
ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	71
1. Δημογραφικά στοιχεία	71
2. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία ID/EDS	72
3. Ο ρόλος της βελτίωσης της εβδομαδιαίας εξάσκησης στη δοκιμασία ID/EDS.....	77
4. Διαφορές μεταξύ της δοκιμασίας ID/EDS στην αξιολόγηση και στην επαναξιολόγηση..	78
5. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς τους πολυμορφισμούς COMT & BDNF...	78
ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ	81
1. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία AST.....	81

2. Οι επιδόσεις της δοκιμασίας Delayed Alternation Task στην ομάδα πλήρους προσαρμογής.....	88
3. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις δοκιμασίες Μνημονικής Αναγνώρισης Αντικειμένων στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες.....	90
4. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία Συντελεστικής Μάθησης Φόβου στο περιβάλλον στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες.....	91
5. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη νευροανατομία με χρώση Golgi Cox.....	91
6. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη νευροανατομία με χρώση Nissl.....	95
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	97
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	108
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	110

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νευροπλαστικότητα είναι η ικανότητα του ενήλικου εγκεφάλου να μαθαίνει νέες συμπεριφορές, να σχηματίζει νέες μνήμες και επίσης να μεταβάλλει τις υποκείμενες νευρικές δομές που είναι υπεύθυνες για αυτή τη μάθηση. Αυτή η δυνατότητα μπορεί να λειτουργήσει βοηθητικά ενάντια στις γνωστικές διαταραχές, που συμπίπτουν με τις συστημικές νευρικές αλλαγές, όπως η γήρανση ή η εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Έτσι, το ερώτημα που τίθεται είναι εάν καινοτόμες δραστηριότητες μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη βασική γνωσιακή λειτουργία. Μια τέτοια δραστηριότητα είναι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας, η οποία αντιπροσωπεύει ένα αντικείμενο μελέτης με ραγδαία δημοτικότητα.

Η μνήμη εργασίας, ως η ικανότητα διατήρησης και επεξεργασίας πληροφοριών, συνιστά μια θεμελιώδη γνωστική λειτουργία. Συστηματικά θεωρείται απαραίτητη για πτυχές της καθημερινής λειτουργικότητας, όπως η διατήρηση της προσοχής. Ένας τρόπος βελτίωσης της είναι μέσω δοκιμασιών εξάσκησης της. Ένας μεγάλος αριθμός ερευνητικών εργασιών και αρκετών μετα-αναλύσεων έχει ελέγξει τα οφέλη αυτής της εξάσκησης, υποστηρίζοντας (αρκετές από αυτές) ότι μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση και άλλων γνωστικών λειτουργιών που σχετίζονται με αυτήν. Η ικανότητα αυτή, η οποία συνιστά τη γνωστική μεταφορά, είναι ο στόχος της παρούσας μελέτης. Ειδικότερα, η παρούσα μελέτη επιδιώκει να διερευνήσει κατά πόσον η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική ευελιξία, τόσο σε δείγμα ανθρώπων όσο και σε δείγμα μυών. Η γνωστική ευελιξία είναι μια ανώτερη εκτελεστική λειτουργία, που μπορεί να οριστεί ως η ικανότητα προσαρμογής συμπεριφορών σε συνάρτηση με τις αλλαγές του περιβάλλοντος. Απαραίτητη προϋπόθεση για να επέλθει η βελτίωση της γνωστικής ευελιξίας είναι οι δυο λειτουργίες να χρησιμοποιούν κοινό νευροανατομικό και νευροφυσιολογικό υπόβαθρο. Αυτό συμβαίνει στην παρούσα μελέτη, εφόσον το νευροανατομικό υπόβαθρο της μνήμης εργασίας εστιάζει στον προμετωπιαίο φλοιό, μια ανώτερη περιοχή του εγκεφάλου που υποστηρίζει τις εκτελεστικές λειτουργίες. Ο προμετωπιαίος φλοιός συνδέεται, όμως, τόσο με τον ιππόκαμπο, την περιοχή που υποστηρίζει τη χωρική μνήμη, όσο και με τον κογκικομετωπιαίο φλοιό, ο οποίος υποστηρίζει την προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων.

Ειδικότερα, στα πλαίσια του ανθρώπινου δείγματος διερευνήθηκε η επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη γνωστική ευελιξία σε ένα δείγμα 144 υγιών συμμετεχόντων (74: άνδρες & 65: γυναίκες), οι οποίοι διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες. Στην: α)ομάδα ελέγχου: όπου για έξι μέρες μετά τη βασική εκτίμηση, οι συμμετέχοντες δεν είχαν καμία υποχρέωση σχετικά με τη μελέτη, β)ομάδα μερικής εξάσκησης: όπου αμέσως μετά τη βασική εκτίμηση και για έξι μέρες, οι συμμετέχοντες εκτελούσαν καθημερινά τη δοκιμασία Letter Number Sequencing (LNS) μέχρι τις δοκιμές με τρία ψηφία και γ)ομάδα πλήρους εξάσκησης: όπου αμέσως μετά τη βασική εκτίμηση και για έξι μέρες, οι συμμετέχοντες εκτελούσαν καθημερινά τη δοκιμασία LNS. Μετά από μια εβδομάδα, από τη συνεδρία της βασικής εκτίμησης, όλοι οι συμμετέχοντες εκτέλεσαν τη δοκιμασία

Intra/Extra Dimensional Shift (ID/EDS). Επίσης, κατά την πρώτη συνεδρία βασικής εκτίμησης, πραγματοποιήθηκε λήψη δείγματος στοματικού επιχρίσματος των συμμετεχόντων. Αυτό το βήμα είχε ως στόχο τη συσχέτιση της απόδοσης του δείγματος με συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς, δηλαδή τον COMT (rs4680) και τον BDNF (rs6265).

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια στατιστικά σημαντική επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στην προσαρμοστικότητα. Πιο συγκεκριμένα, αναδείχθηκε ότι η ομάδα πλήρους εξάσκησης έκανε λιγότερα λάθη, λιγότερο χρόνο και λιγότερες προσπάθειες για την ολοκλήρωση των σταδίων της δοκιμασίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σχετικά με το φύλο εντοπίστηκε ότι οι άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες συμμετέχουσες χρειάζονταν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να ολοκληρώσουν τα εννέα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κάποια άλλη διαφορά φύλου στη δοκιμασία της γνωστικής ευελιξίας. Σχετικά με τη συσχέτιση του γενετικού υποβάθρου και της ομάδας εξάσκησης ή μη εντοπίστηκε ότι οι συμμετέχοντες μόνο της ομάδας ελέγχου που φέρουν το Met/Val αλληλίο (ετεροζυγώτες) χρειάστηκαν μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών για να ολοκληρώσουν τα στάδια της δοκιμασίας, συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που ήταν ομοζυγώτες (Val/Val και Met/Met) της ομάδας ελέγχου και τους ετεροζυγώτες των δυο ομάδων εξάσκησης.

Χρησιμοποιώντας ένα παρόμοιο πειραματικό σχεδιασμό, με βάση το δεύτερο στόχο, η μελέτη στα ζώα εξέτασε την επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας, μέσω της χρήσης της δοκιμασίας Delayed Alternation Task (DAT) στο T-maze, στη γνωστική ευελιξία. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν 79 μύες ράτσας C57BL/6 (67:αρσενικά & 32:θηλυκά). Στη συνέχεια τα ζώα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: Στην α)στην ομάδα ελέγχου, στην οποία τα ποντίκια παρέμειναν στον κλωβό τους, β)στην ομάδα μερικής προσαρμογής, όπου τα ποντίκια εκτέλεσαν το DAT χωρίς καθυστερήσεις και γ)στην ομάδα πλήρους προσαρμογής, στην οποία τα ποντίκια εκτέλεσαν το DAT με αυξανόμενες καθυστερήσεις. Η εξάσκηση της μνήμης εργασίας διήρκεσε εννέα ημέρες, και δυο ημέρες αργότερα, όλα τα ποντίκια υποβλήθηκαν σε μια δοκιμασία εκτίμησης της γνωστικής ευελιξίας, το Attentional Set - Shifting Task (AST). Επίσης, σε 15 ζώα και των τριών ομάδων πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης αντικειμένων, καθώς και η δοκιμασία συντελεστικής μάθησης φόβου. Με το πέρας των συμπεριφορικών δοκιμασιών από τους μύες που συμμετείχαν στις δοκιμασίες, 26 θανατώθηκαν και οι εγκεφαλοι τους υποβλήθηκαν σε χρώση Golgi-Cox και σε χρώση Nissl.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής, παρουσίασε βελτιωμένη επίδοση ιδιαίτερα στους αρσενικούς μύες, εφόσον έκανε λιγότερα λάθη και λιγότερες δοκιμές προκειμένου να ολοκληρώσει τα στάδια της δοκιμασίας AST, συγκριτικά με την ομάδα μερικής προσαρμογής. Η βελτιωμένη αυτή εικόνα της ομάδας πλήρους προσαρμογής παρατηρήθηκε σε καίρια στάδια της δοκιμασίας, σε ένα από τα οποία γίνεται η εναλλαγή εντός της διάστασης (Compound discrimination reversal -CDR). Στην περίπτωση των θηλυκών μυών εντοπίστηκαν

διαφορές όσον αφορά τους χρόνους αντίδρασης στην ίδια δοκιμασία, καθώς παρατηρήθηκε ότι η ομάδα πλήρους και μερικής προσαρμογής χρειάστηκε λιγότερο χρόνο στις περιπτώσεις των σωστών και συνολικών δοκιμών, όσον αφορά το διάστημα επιλογής ενός από τα δυο δοχεία και εντοπισμού της τροφικής επιβράβευσης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά τις ηλικιακές διαφορές, εντοπίστηκε στο σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων του σταδίου Simple Discrimination και Intradimensional Shift II στους αρσενικούς μύες της ομάδας ελέγχου, ότι τα ζώα ηλικίας 6-9 μηνών παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό λανθασμένων επιλογών σε σχέση με τα νεότερα (2-5), κάτι που δε συμβαίνει στην περίπτωση των άλλων δυο ομάδων. Επίσης, τα μεγαλύτερα σε ηλικία ζώα της ομάδας μερικής προσαρμογής χρειάζονταν μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών για την ολοκλήρωση του σταδίου Extradimensional Shift, συγκριτικά με τα νεότερα, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στις άλλες δυο ομάδες. Οι διαφορές που εντοπίστηκαν στις τρεις ομάδες στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων δεν παρατηρήθηκαν στις δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης και συντελεστικής μάθησης φόβου. Τέλος, μέσω της χρώσης Golgi Cox εντοπίστηκε ότι οι μικρότεροι σε ηλικία αρσενικοί μύες παρουσιάζουν μεγαλύτερη πυκνότητα συνολικών και ώριμων ακανθών συγκριτικά με τους μεγαλύτερους, στις περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου. Επίσης αναδείχθηκε ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής παρουσίαζε μεγαλύτερη πυκνότητα των πιο ώριμων ακανθών (σχήματος μανιταριού και λεπτής γραμμής) τόσο στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού (και για τα δυο φύλα) όσο και του ιπποκάμπου (CA1 περιοχή) (για τους αρσενικούς μύες) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε όμως κάτι αντίστοιχο αναφορικά με το πάχος των περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου στις τρεις ομάδες των μυών με τη χρώση Nissl.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας διατριβής αναδεικνύουν την σημασία της μεταφραστικότητας για τη διερεύνηση των επιδράσεων της εξάσκησης της μνήμης εργασίας σε άλλες γνωστικές λειτουργίες. Η πολύπλευρη προσέγγιση που υιοθετήθηκε συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση των επιδράσεων της νοητικής εξάσκησης και στην προσπάθεια ερμηνείας του νευροβιολογικού υποστρώματος που αυτή δρα. Τα ευρήματα μπορούν να αξιοποιηθούν στο πλαίσιο διαμόρφωσης εξατομικευμένων πρώιμων παρεμβάσεων σε πληθυσμούς κινδύνου με ήπιες μορφές προβλημάτων.

ABSTRACT

Neuroplasticity is the ability of the adult brain to learn new behaviours, to form new memories and also to change the underlying neural circuit that is responsible for this learning. This feature may be helpful against cognitive disorders that coincide with systemic nervous changes, such as aging or the onset of schizophrenia. Thus, the question that arises is whether innovative activities can lead to changes in basic cognitive function. One such activity is the training of working memory, which is a very popular theme of study.

Working memory, as the ability to store and process information, is a fundamental cognitive function. It is systematically considered essential for aspects of daily functioning, such as the ability to retain attention. One way to improve working memory capacity is through training. A large amount of research studies and several meta-analyses have tested the benefits of this training and several of them arguing, whether training can lead to improvements of other cognitive functions that are related to it. This ability, which constitutes cognitive transfer, is the aim of this study. In particular, the present study seeks to investigate whether training of working memory can improve cognitive flexibility in both human and mice. Cognitive flexibility is a superior executive function, which can be defined as the ability to adapt behaviours in a changing environment. One prerequisite for improving cognitive flexibility is that the two tasks (training and transfer) must use a common neuroanatomical and neurophysiological background. In the present study this is accomplished, since the neuroanatomical background of working memory focuses on the prefrontal cortex, an upper area of the brain that supports executive functions. The prefrontal cortex, however, is associated with both the hippocampus, the area that supports spatial memory, and the orbitofrontal cortex, which supports adaptability to changing rules.

In particular, the human study examined the effects of working memory training on cognitive flexibility in a sample of 144 healthy participants, 18-43 years old (74: men & 65: women), who were divided into three groups. In a) control group: participants had no involvement in the study for six days following the baseline assessment session, b) partially adapted group: for six consecutive days following the baseline assessment session, participants were administered the LNS up to the strings with three digits and c) fully adapted group: for six consecutive days following the baseline assessment session, participants were administered the LNS up to the last string. One week after the baseline assessment session, all participants were administered the Intra / Extra Dimensional Shift test (ID/EDS). During the baseline assessment session, mouthwash samples of participants were additionally taken. The aim of this step was the correlation of the performance of the three group of participants with specific genetic polymorphisms, the COMT (rs4680) and BDNF (rs6265).

The results showed a statistically significant effect of working memory training on cognitive flexibility. More specifically, it turned out that the fully adapted group made less mistakes, presented with fewer latency and made less efforts to complete the stages of the task compared to the control group. Regarding gender, it was found that men compared to women participants took longer to complete the nine stages of the ID / EDS test. However, no other sex differences were observed in the cognitive flexibility task. Regarding the correlation between the genetic background and the group, it was found that only in the control group, the participants carrying the Met / Val allele (heterozygotes) needed a larger number of trials to complete the stages of the task compared to the homozygous participants (Val / Val and Met / Met) of control group and also the heterozygotes participants of partially and fully adapted groups.

Using a similar experimental design, based on the second objective, the animal study examines the effect of working memory training, using the Delayed Alternation Task (DAT) in the T-maze, on cognitive flexibility. Specifically, 79 C57BL/6 mice, 2-9 month of age were used (67: *males* & 32: *females*). The animals were divided into three groups, in: a) naive group: mice remained in their home cage and had no involvement in the task, b) partially adaptive group: mice learned to alternate arms but, without any delays in the delayed alternation task and c) fully adaptive group: mice performed the alternation procedure with increasing delays of 10, 20, 30, 40 and 50 seconds, in the same task. The working memory training lasted nine days and two days later, all the mice underwent a cognitive flexibility assessment task, the Attentional Set - Shifting Task (AST). Also, in 15 animals of all three groups, the tasks of memory recognition of objects and the contextual fear learning were performed. At the end of the behavioural tasks, 26 mice were euthanised and their brains were removed and subject to Golgi-Cox staining technique and Nissl staining.

The results show that the fully adapted group performed better, as it made fewer errors and fewer trials to complete the stages of AST compared to the partially adapted group. This improved image of the fully adapted group was observed in key stages of the task, one of which require the shifting within dimension (Compound discrimination reversal -CDR). Also, in the case of female mice, it was found significant differences in the latency in the same task, as it was found that the fully and partially adapted groups presented with fewer latency in the cases of right and total trials, in choosing one of the two bowls and the time finding the food reward, compared to the naive group. Regarding age differences, it was found in Simple Discrimination and Intradimensional Shift I stage, that the animals aged 6-9 months in the naive group presented with decreased number of errors compared to the younger ones (2-5 months). Also, the older animals in the partially adapted group needed a more trials to complete the Extradimensional Shift stage compared to the younger ones, effect that was not observed in the other two groups. These differences observed in the three groups in cognitive flexibility were not

observed in the tasks of memory recognition and contextual fear learning. Finally, with the use of Golgi Cox staining, it was found that younger male mice showed a higher density of total and mature spines compared to the 6-8 months of age mice, in the areas of the prefrontal cortex and hippocampus. Also, the fully adapted group showed an increased density of mature spines of the prefrontal cortex (for both sexes) and hippocampus (CA1 region) (only for male mice) in comparison with naive group. However, no differences were observed in the thickness of the prefrontal cortex and hippocampus in the three groups, with Nissl staining.

In summary, the findings of this thesis support the importance of translation for investigating the effects of working memory training on other cognitive functions. This multi-faceted approach contributes to better understanding of the effects of cognitive training and to the attempt to explore the neural circuit that working memory training acts. The findings have potential implications in the development of customised early intervention programmes in populations at-risk, with mild forms of problem.

Keywords:

Working memory training, cognitive flexibility, transfer, plasticity

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενεργός μνήμη ή μνήμη εργασίας, θεωρείται ευρέως ως μια από τις πιο σημαντικές διανοητικές δεξιότητες, κρίσιμη για γνωστικές ικανότητες, όπως ο σχεδιασμός και η επίλυση προβλημάτων (Klingberg, 2010). Η χωρητικότητα όμως της μνήμη εργασίας, διαφέρει μεταξύ των ανθρώπων, όπως και το είδος των εργασιών που μπορεί να υποστηρίξει ταυτόχρονα. Η βελτίωση των περιορισμών που ενυπάρχουν σε αυτήν μπορεί να λειτουργήσει βοηθητικά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, που δε μπορούν να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά με φαρμακευτικά σκευάσματα. Συγκεκριμένα, η νοητική εξάσκηση έχει προταθεί ως μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να συνδυαστεί και με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στις περιπτώσεις που απαιτείται.

Αυτού του είδους η προσέγγιση αναφέρεται στην ελεγχόμενη εξάσκηση γνωστικών λειτουργιών, σύμφωνα με συμβατές διαδικασίες, οι οποίες θεωρείται ότι διεγείρουν την νευρωνική πλαστικότητα (Sala και Gobert, 2019). Ωστόσο, μέχρι στιγμής, τα ερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της νοητικής εξάσκησης στους ανθρώπους είναι διφορούμενα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν θετική επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας σε άλλες γνωστικές λειτουργίες, αλλά υπάρχουν και μελέτες που δεν δείχνουν κάποια αλλαγή μεταξύ ομάδων ελέγχου και ομάδων που είχαν ασκηθεί σε αυτήν. Πέρα ταύτα, σε πρόσφατες μελέτες, έχει εντοπιστεί ότι η μνήμη εργασίας μπορεί να ενισχυθεί μέσω της εξάσκησης σε όλο το ηλικιακό φάσμα σε τρωκτικά, μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα και σε ανθρώπους. Μάλιστα, η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές άλλων γνωστικών λειτουργιών κατά κύριο λόγο σε ενήλικες αλλά και στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες σε ανθρώπους αλλά και στα υπόλοιπα είδη (Stavroulaki και συν., 2021a). Επιπρόσθετα, η εξάσκηση της μνήμης εργασίας προκαλεί αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας στον προμετωπιαίο φλοιό και τροποποιεί την πυκνότητα των συνάψεων της συγκεκριμένης περιοχής. Επίσης, φαίνεται ότι προκαλεί προσαρμογές στο νευρωνικό κύκλωμα που εμπλέκεται σε αυτήν, στο οποίο πρωτοστατεί η περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού (Constantinidis και Klingberg, 2016).

Η παρούσα έρευνα εντάσσεται σε αυτό το πλαίσιο, σε μια προσπάθεια να διερευνήσει την πιθανότητα βελτίωσης της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων ύστερα από εξάσκηση σε διαδικασίες μνήμης εργασίας τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα.

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ (Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΗ ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ)

1.1 Τα μοντέλα της μνήμης εργασίας

Η βραχύχρονη μνήμη ήδη από τις πρώτες αναφορές είχε θεωρηθεί ως η δεξιότητα σύντομης διατήρησης ενός αριθμού πληροφοριών, οι οποίες είτε θα ανακληθούν είτε θα αποθηκευτούν στη μακρόχρονη μνήμη, μέσω της επανάληψης (Wingfield, 2016). Αυτή η διάκριση σύντομης και μακροχρόνιας αποθήκευσης σαν έννοια φαίνεται να υπήρχε από τον 19^ο αιώνα, μέσω των θεωρήσεων του Αμερικάνου ψυχολόγου William James. Ο James θεώρησε ότι υπάρχουν δυο τύποι μνήμης, η κύρια και η δευτερεύουσα. Η κύρια μνήμη παρουσιάζει δυο κύρια χαρακτηριστικά: έχει περιορισμένη δυνατότητα συγκράτησης και η συγκράτηση είναι ιδιαίτερα ευάλωτη. Η δευτερεύουσα μνήμη, συνιστά τις πληροφορίες που αποθηκεύονται, αλλά δεν είναι επί του παρόντος στη συνείδηση (Cowan, 2014). Βασισμένος στην ιδέα του James, ο Hebb (1949) παρουσίασε μια θεώρηση για τη προσωρινή μνήμη βασισμένη σε νευρολογικά δεδομένα. Υποστήριξε ότι σύνολα κυττάρων πυροδοτούν σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο μιας πληροφορίας και μόνο ένας περιορισμένος αριθμός κυττάρων θα είναι ενεργός με την τρέχουσα νευρωνική πυροδότηση, σε μια δεδομένη στιγμή (Cowan, 2014). Κύρια ένταση στη συγκεκριμένη θεώρηση είναι κατά πόσον η σύντομη αυτή μνήμη θα ταυτιστεί με όλες τις ενεργές πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια δεδομένη στιγμή είτε είναι συνειδητές ή όχι, ή αν θα πρέπει να συσχετιστεί μόνο με τις συνειδητές πληροφορίες (Cowan, 2014). Παρ' όλο τις ενστάσεις όμως, η θεώρηση του Hebb, χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλο βαθμό σε μελλοντικά μοντέλα της μνήμης εργασίας.

Η δυνατότητα ταξινόμησης πληροφοριών είχε από την αρχή θεωρηθεί ότι διαφέρει από άτομα σε άτομα, καθώς παράγοντες όπως η εξοικείωση με τα ερεθίσματα φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα ανάκλησης (Wingfield, 2016). Γι αυτό το λόγο οι μελέτες που ακολούθησαν χρησιμοποιούσαν συγκεκριμένες λίστες ακολουθίας ψηφίων και γραμμάτων προκειμένου να ελέγξουν την ικανότητα σύντομης ανάκλησης (Wingfield, 2016). Το μνημονικό ίχνος θεωρήθηκε ότι έχει διάρκεια 18 δευτερολέπτων στην περίπτωση που δεν ανακληθεί ξανά (Peterson και Peterson 1959), με χωρητικότητα 7 ± 2 στοιχείων (Miller, 1956). Συγκεκριμένα, ο Miller (και συν., 1960) πρότεινε ότι αυτή η περιορισμένη χωρητικότητα της βραχυπρόθεσμης μνήμης σαφώς περιορίζει τις επιδόσεις των ατόμων σε άλλες γνωστικές ικανότητες. Ωστόσο, υποστήριξε ότι παρόλο που υπάρχει ο περιορισμός αυτός στον αριθμό των στοιχείων, ο ίδιος ο ορισμός τους έχει υψηλή ευελιξία και άρα είναι αντικείμενο χειρισμού. Έτσι, ανέφερε ότι αυτή η σύντομη διατήρηση μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική, εφόσον οι πληροφορίες προς ανάκληση οργανώνονται σε κάποια μοτίβα. Επομένως, ο αριθμός 7 είναι το πρακτικό αποτέλεσμα της χρήσης συγκεκριμένων στρατηγικών βοηθητικών προς την ανάκληση. Είναι σημαντικό, επίσης να επισημανθεί ότι η έννοια

της μνήμης εργασίας πρώτη φορά διατυπώθηκε από τον Miller, “ως η νοητική δομή με την οποία θυμόμαστε τα σχέδια και τα υποσχέδια μας”(Cowan, 2014).

Την ίδια χρονολογική περίοδο εντάχθηκε εναργέστερα η έννοια της προσοχής στη θεώρηση για τη βραχύχρονη μνήμη. Ειδικότερα ο Broadbent (1958) υποστήριξε ένα δυαδικό μοντέλο το οποίο αποτελείται από μια αισθητήρια “αποθήκη” πληροφοριών για σύντομο χρονικό διάστημα μέσω ενός φίλτρου προσοχής και της μακρόχρονης μνήμης (η οποία συνιστά τη συσσώρευση όλων των γνώσεων) (Cowan, 2014). Η εμπειρική βάση αυτού του μοντέλου προέκυψε από τις έρευνες που διεξήγαγε για την επιλεκτική προσοχή. Μια σημαντική θεωρητική απόρροια αυτού του μοντέλου δεν ήταν τόσο η διάκριση της χωρητικότητας (μακρόχρονης / βραχύχρονης), αλλά η διάκριση της βραχύχρονης αισθητηριακής μνήμης που σχηματίζεται είτε ανεξάρτητα από την προσοχή είτε συνεργατικά με αυτήν (Cowan, 2014).

Μάλιστα, η αντίληψη αυτή αναδείχθηκε ακόμη περισσότερο μέσω του μοντέλου διπλής αποθήκευσης των Atkinson και Shiffrin (1968) που ακολούθησε. Το μοντέλο αυτό διέκρινε μεταξύ σταθερών δομικών χαρακτηριστικών της μνήμης και διαδικασιών ελέγχου, υποδεικνύοντας έμμεσα την ανάγκη παράλληλης επεξεργασίας και αποθήκευσης. Το μοντέλο περιλάμβανε τρία δομικά χαρακτηριστικά/ στοιχεία: ένα χώρο αισθητηριακών καταχωρήσεων, την προσωρινή αποθήκευση και τη μακρόχρονη αποθήκευση (Baddeley και συν., 2019). Επιπλέον, το μοντέλο προϋποθέτει “διαδρομές” από τον αισθητηριακό χώρο καταχωρήσεων στη βραχύχρονη αποθήκευση και μεταξύ της βραχύχρονης και μακρόχρονης αποθήκευσης. Στις “διαδρομές” των πληροφοριών σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι διαδικασίες ελέγχου, καθώς τροποποιούν τη ροή πληροφοριών ανάμεσα τους, τονίζοντας την πιθανώς πολυπλοκότητα τους και την εξάρτηση από τη μακρόχρονη αποθήκευση. Η εμπειρική βάση αυτού του μοντέλου προέκυψε κυρίως από νευροψυχολογικές μελέτες περιπτώσεων (Baddeley και συν., 2019). Η συγκεκριμένη θεώρηση αντιμετωπίστηκε ως αρκετά αμφιλεγόμενο αντικείμενο, το οποίο όμως επηρέασε σε σημαντικό βαθμό τις απόψεις για τη μνήμη εργασίας.

Στην προηγούμενη θεώρηση αντιτάχθηκαν οι Baddeley και Hitch (1974), οι οποίοι στο μοντέλο τους χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά τον όρο μνήμη εργασίας, υποδεικνύοντας το σύστημα της προσωρινής αποθήκευσης, το οποίο όμως αντιμετωπίστηκε ως πολύπλευρο (Cowan, 2014). Η πολύπλοκη δομική συγκρότηση της μνήμης εργασίας αποδεικνύεται από την ύπαρξη τριών διαφορετικών λειτουργικών συστημάτων. Ειδικότερα, η μνήμη εργασίας περιλαμβάνει δυο συστήματα βραχυπρόθεσμης αποθήκευσης και ένα σύστημα ελέγχου που διέπει την εναπόθεση και την απομάκρυνση των πληροφοριών από τα δυο παραπάνω, ενώ είναι ανεξάρτητο από τη φύση της πληροφορίας. Το ένα σύστημα αποθήκευσης αφορά τις λεκτικές πληροφορίες (αρθρωτικού βρόγχου) και το άλλο τις οπτικοχωρικές πληροφορίες (οπτικό-χωρικού σχεδιασμού). Το πρώτο συνιστά την προηγούμενη έννοια της βραχύχρονης αποθήκευσης, καθώς έχει περιορισμένη χωρητικότητα (Wingfield, 2016). Το σύστημα του αρθρωτικού βρόγχου οργανώνει την

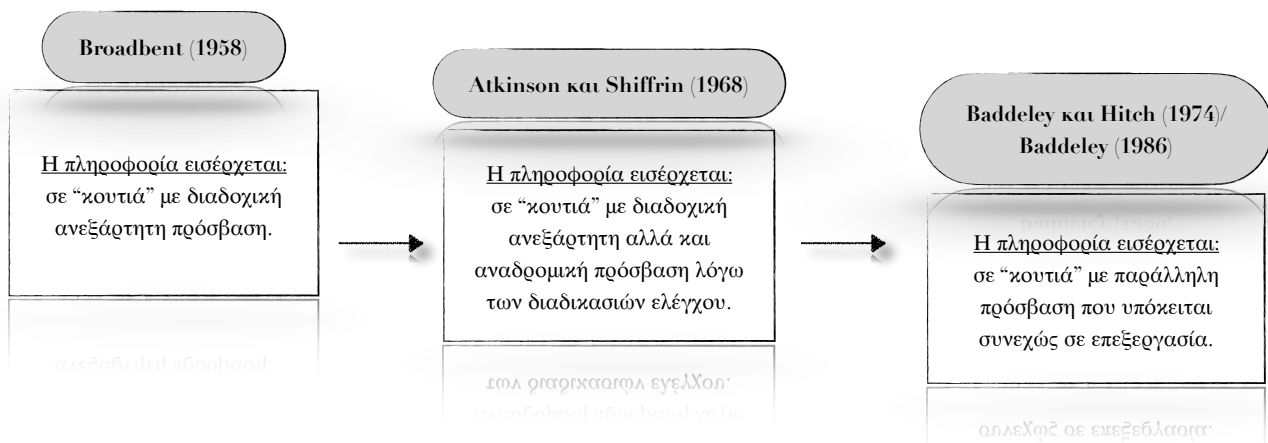
πληροφορία κατά τρόπο γραμμικό και σε χρονική εξέλιξη. Επιπλέον, στο σύστημα αυτό επιτελείται η εσωτερική επανάληψη μέσω της οποίας οι πληροφορίες περνάνε στη μακρόχρονη μνήμη. Η σπουδαιότητα αυτού του συστήματος αναδεικνύεται και από το γεγονός ότι συμβάλει στην εκμάθηση της ανάγνωσης, στην κατανόηση της γλώσσας, αλλά και στην απόκτηση του λεξιλογίου (Παπανικολάου, 2007 σελ. 110). Ανάλογη εικόνα παρουσιάζει και το δεύτερο σύστημα αποθήκευσης, του οπτικό-χωρικού σχεδιασμού, ο ρόλος του οποίου συνίσταται στην επεξεργασία των οπτικών πληροφοριών, μέσω της εικόνας τους (όπως το χρώμα και το σχήμα). Πρόκειται δηλαδή για ένα σύστημα πολύ καλά προσαρμοσμένο στην επεξεργασία των χωρικών πληροφοριών (Παπανικολάου, 2007 σελ. 110). Η σημαντικότερη συνιστώσα, όμως, της μνήμης εργασίας, είναι το κεντρικό εκτελεστικό σύστημα, το οποίο ελέγχει τα άλλα δυο συστήματα αποθήκευσης. Αυτό ενεργοποιείται κάθε φορά που πληροφορίες διάφορων μορφών εισέρχονται στο μνημονικό σύστημα και ελέγχει λειτουργίες που μπορεί να εκτελεστούν, όπως η ανάκληση και η αναδιάταξη των πληροφοριών (Wingfield, 2016). Το κεντρικό εκτελεστικό σύστημα ελέγχει ανάλογα με τη φύση της πληροφορίας την ενεργοποίηση των άλλων συστημάτων. Μάλιστα, ο έλεγχος αυτών των συστημάτων αποθήκευσης, από το κεντρικό εκτελεστικό σύστημα, προτείνει ότι η πληροφορία μπορεί γρήγορα να παραπέμπεται και να συντονίζεται μεταξύ των δυο αποθηκευτικών συστατικών. Τα άλλα δυο συστήματα είναι, επομένως, βοηθητικά και ενεργοποιούνται από το κεντρικό εκτελεστικό σύστημα, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (Παπανικολάου, 2007 σελ. 109).

Στα χρόνια που ακολούθησαν ο Baddeley (2000) προχώρησε σε αναθεώρηση του μοντέλου του, καθώς υποστήριξε ότι το σύστημα αποθήκευσης του αρθρωτικού βρόγχου είχε τη δυνατότητα εφαρμογής κυρίως σε περιπτώσεις, όπως η εκμάθηση νέων λέξεων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, να προστεθεί και ένα τέταρτο συστατικό στο μοντέλο, αυτό του «episodic buffer». Αυτό το νέο συστατικό παρέχει ένα αριθμό σημαντικών νέων χαρακτηριστικών. Αρχικά, έχει μια σύνδεση με τη μακροπρόθεσμη μνήμη εργασίας και μια οδό ενσωμάτωσης πληροφοριών από όλα τα άλλα συστήματα, προκειμένου να παραχθεί μια ενσωματωμένη εμπειρία (Baddeley, 2000). Συμβαίνει αυτό καθώς παρέχει πολυδιάστατες αναπαραστάσεις, εφόσον επιτρέπει τη σύνδεση διαφορετικών χαρακτηριστικών από ποικίλες πηγές τα οποία ενώνονται σε ομάδες (Wingfield, 2016). Η έννοια αυτή περιγράφεται ως πολυτροπική προσωρινή αποθήκευση. Αυτό σημαίνει ότι δεν αποθηκεύει μόνο πληροφορίες ενός είδους, αλλά ασχολείται με πληροφορίες πολλών διαφορετικών μορφών (Baddeley, 2010).

Με την πάροδο των ετών, υπήρξαν πολλές άλλες προτάσεις που προσδοκούσαν να τροποποιήσουν την έννοια της μνήμης εργασίας. Μια από αυτές ήταν του Cowan (1988), ο οποίος τόνισε περισσότερο τη δυνατότητα παρέμβασης μεταξύ των διαφορετικών συστημάτων, χωρίς τον αυστηρό ορισμό των συστημάτων της μνήμης εργασίας. Επίσης, αναφέρθηκε ιδιαίτερα στην έννοια της αισθητηριακής μνήμης. Ειδικότερα, όσον αφορά το φίλτρο της προσοχής υποστήριξε ότι οι πληροφορίες δεν περνούν απλώς ένα φίλτρο, αλλά όλες οι πληροφορίες ενεργοποιούν τη

μακροπρόθεσμη μνήμη σε κάποιο βαθμό (Cowan, 2014). Επίσης, αρκετοί ερευνητές (Daneman και Carpenter, 1980) τα επόμενα χρόνια ασχολήθηκαν με το κατά πόσον οι λεκτικοί και μη κώδικες επιδρούν μεταξύ τους (Cowan, 2014). Τέλος, σήμερα υπάρχει έντονη διαμάχη ως προς τη φύση των περιορισμών της μνήμης εργασίας. Οι περιορισμοί αυτοί είτε εστιάζουν στο επίκεντρο της προσοχής είτε στο χρονικό διάστημα που εναποθέτετε μια πληροφορία στη μνήμη εργασίας, χωρίς όμως να ανακληθεί (Cowan, 2014).

Εικόνα 1.
Σχηματική απεικόνιση των “modal models”.



1.2 Η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας και οι δοκιμασίες εκτίμησης της. Η περίπτωση της δοκιμασίας Letter Number Sequencing (LNS)

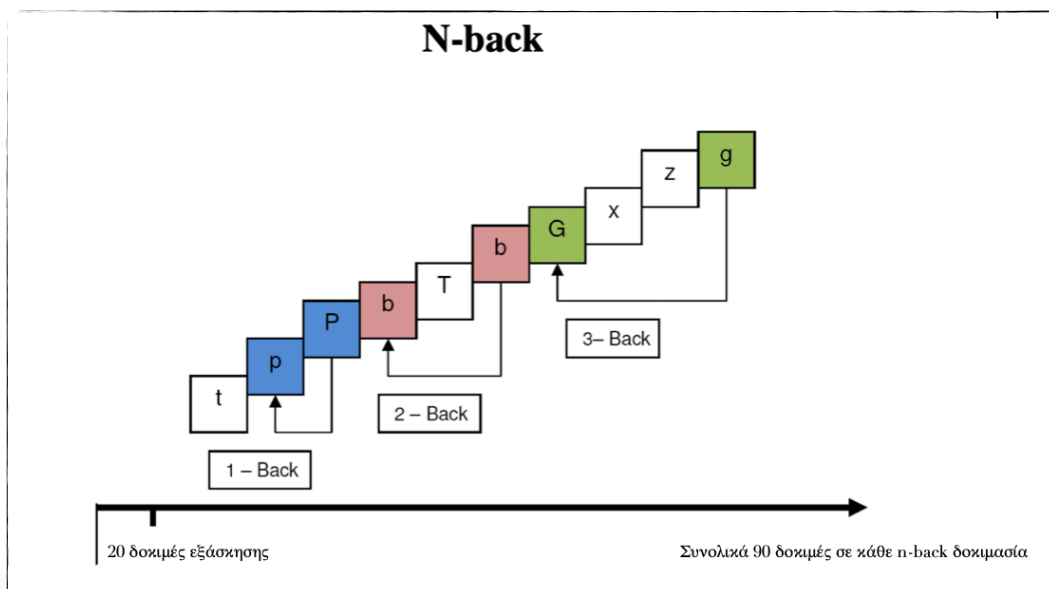
Η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας συνιστά τη δυνατότητα διατήρησης της πρόσβασης σε ένα περιορισμένο αριθμό πληροφοριών, στο πλαίσιο αξιοποίησης τους σε σύνθετες δοκιμασίες (Rey-Merme και συν., 2019). Παραδοσιακά η ικανότητα αυτή θεωρούνταν ένα αμετάβλητο στο χρόνο ατομικό χαρακτηριστικό. Η θεώρηση αυτή όμως άλλαξε μέσω εκτεταμένης έρευνας που ανέφερε ότι η ικανότητα αυτή τόσο σε δείγμα παιδιών όσο και σε ενήλικες μπορεί να ενισχυθεί μέσω εκτεταμένης εξάσκησης (Klingberg και συν., 2002; Klingberg και συν., 2005; Jaeggi και συν., 2008; Constantinidis και Klingberg, 2016). Πιο συγκεκριμένα, η εκκίνηση αυτών των μελετών έγινε το 1972, χρονολογία στην οποία ο Earl Butterfield και οι συνεργάτες του (Klingberg, 2010), διεξήγαγαν μια σειρά ερευνών στις οποίες γινόταν προσπάθεια βελτίωσης μέσω διάφορων στρατηγικών της βραχυπρόθεσμης μνήμης, σε άτομα με ειδικές ανάγκες στη μάθηση. Στη συνέχεια ο Ericsson και οι συνεργάτες του (1980) απέδειξαν ότι ο αριθμός των ψηφίων που ένα άτομο θυμάται μπορεί σημαντικά να βελτιωθεί με την εξάσκηση (Klingberg, 2010). Ωστόσο, αυτού του τύπου η εξάσκηση είναι εξαρτώμενη από το υλικό που πρέπει να ανακληθεί, κάτι το οποίο αντιβαίνει με τη θεώρηση της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας ως χαρακτηριστικό ανεξάρτητο από το υλικό που πρέπει να απομνημονευθεί. Γι αυτό το λόγο οι μετέπειτα μελέτες της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας προσπάθησαν να την αντιμετωπίσουν με τη μη στατική άποψη του Miller. Ο ρόλος της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας έχει εξεταστεί σε ένα ευρύ φάσμα

τομέων (Mielicki και συν., 2018), μελετώντας την ακόμα και σε πιο ασυνήθιστες πτυχές, όπως στην οδήγηση (Watson και συν., 2016) και στον αθλητισμό (Furley και Wood, 2016), αλλά και σε κλινικές διαγνώσεις (Shelton και συν., 2009; Hill και συν., 2010).

Μια μεγάλη ποικιλία δοκιμασιών με διαφορετικές γνωστικές απαιτήσεις μπορεί να ελέγξει τη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας. Οι δοκιμασίες αυτές μπορεί να διαφέρουν στις απαιτήσεις τους αλλά μπορούν να προβλέπουν αρκετά παρόμοια διακύμανση στη χωρητικότητα της (Shipstead και συν., 2014). Αρχικώς, η έρευνα κυριαρχούνταν από λεκτικά παραδείγματα, τα οποία είναι η πιο κοινή ομάδα δοκιμασιών. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη υπο-ομάδα δοκιμασιών αναφέρεται σε αυτές που αξιολογούν την άμεση ικανότητα διατήρησης και δεν εμπλέκουν το χειρισμό των αποθηκευμένων πληροφοριών. Τα ερεθίσματα παρουσιάζονται δηλαδή μεμονωμένα, συνήθως ένα ανά δευτερόλεπτο και στο τέλος της σειράς ο συμμετέχοντας καλείται να ανακαλέσει τη λίστα των ερεθισμάτων με τη σωστή σειριακή ακολουθία. Οι ακολουθίες των στοιχείων που παρουσιάζονται ξεκινούν από δύο ψηφία και αυξάνονται κατά ένα σε κάθε επόμενο επιτυχημένο σύνολο στοιχείων (Conway και συν., 2003). Παραδείγματα αυτών είναι οι δοκιμασίες spatial delayed response tasks, καθώς και οι δοκιμασίες digit or spatial span forward repetition tasks. Μια δεύτερη υπο-ομάδα δοκιμασιών είναι οι σύνθετες (complex span tasks), στις οποίες πρέπει να γίνεται εναλλαγή μεταξύ δύο εργασιών που απαιτούν παράλληλα την επεξεργασία πληροφοριών και την αποθήκευσή τους (Engle και συν., 1999; Luck και Vogel, 2013). Η απόδοση σε αυτές τις δοκιμασίες είναι προγνωστική για την ικανότητα επιλεκτικής προσοχής (Hutchison, 2007; Unsworth και συν., 2009; Unsworth και Spillers, 2010; Shipstead και συν., 2014). Παραδείγματα σε αυτήν την ομάδα είναι οι n-back δοκιμασίες, οι δοκιμασίες digit ή spatial span backward repetition), καθώς και η δοκιμασία Letter number sequencing (Gur και συν., 2007).

Εικόνα 2.

Σχηματική απεικόνιση της δοκιμασίας n-back task (Πηγή: Προσαρμοσθηκε από Bedford και συν., 2009).

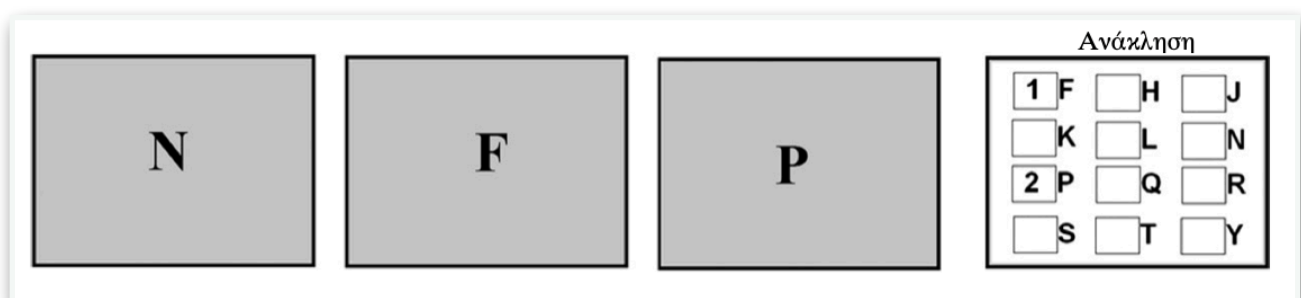


Επίσης, ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία εκτίμησης της εκτελεστικής μνήμης εργασίας είναι η δοκιμασία Letter number sequencing (LNS), η οποία επιστρατεύθηκε και στην παρούσα μελέτη. Η δοκιμασία αυτή συμπεριλαμβάνεται στην κλίμακα Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1997; 2008). Σε αυτήν οι συμμετέχοντες απαιτείται να ακούσουν μια σειρά αριθμών και γραμμάτων και μετά να τα επαναλάβουν, τοποθετώντας πρώτα τους αριθμούς σε αριθμητική και στη συνέχεια τα γράμματα σε αλφαβητική σειρά (Mielicki και συν., 2018). Η δοκιμασία έχει επτά επίπεδα από τρεις έως εννέα δοκιμές σε κάθε επίπεδο (σύνολο 30 δοκιμές). Το πρώτο επίπεδο ξεκινά με τρία στοιχεία και σε κάθε επίπεδο αυξάνεται κατά ένα η ακολουθία, ολοκληρώνοντας με οχτώ στοιχεία (Egeland, 2015). Σε αντίθεση με άλλες δοκιμασίες στη συγκεκριμένη κλίμακα, όπου οι συμμετέχοντες απλά πρέπει να αποθηκεύσουν και να ανακτήσουν τα στοιχεία με τη σειρά που παρουσιάζονται, η δοκιμασία LNS μπορεί να θεωρηθεί ως σύνθετη, λόγω της ανάγκης επίδειξης ταυτόχρονης επεξεργασίας, αποθήκευσης και ανάκτησης των πληροφοριών (Conway και συν., 2005; Hill και συν., 2010). Μάλιστα, κατά τους Haut και συνεργάτες (2000) στη δοκιμασία αυτή, ενεργοποιούνται περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την προσωρινή αποθήκευση, τη διατήρηση και την οργάνωση της πληροφορίας. Επίσης, έχει φανεί έντονη ενεργοποίηση του δεξι ημισφαιρίου, το οποίο μπορεί να είναι αποτέλεσμα της χρησιμοποίησης οπτικοχωρικών συστατικών της μνήμης εργασίας (Haut και συν., 2000). Ακόμα, η εσωτερική συνοχή της δοκιμασίας είναι υψηλή ($\alpha=0,85$) και με όρους της εγκυρότητας του κριτηρίου, η ακολουθία της δοκιμασίας έχει συσχετισθεί με νευροψυχολογικές και γνωστικές μετρήσεις, μεταξύ των σχιζοφρενών ασθενών (Lenzenweger και Gold, 2000).

Μια άλλη ομάδα δοκιμασιών είναι τα Running memory span. Οι δοκιμασίες αυτές είναι πιο απλές καθώς δεν απαιτούν διεργασία επεξεργασίας. Αντί αυτού απαιτούν από τους συμμετέχοντες να παρακολουθήσουν μια σειρά διαδοχικών αντικειμένων (π.χ. λέξεις, γράμματα) και στη συνέχεια να ανακαλέσουν ένα υποσύνολο αυτών. Συνεπώς, οι δοκιμασίες αυτές αναφέρονται σε μια πιο άμεση πτυχή της μνήμης και στην ικανότητα ανανέωση του περιεχομένου της σε πραγματικό χρόνο (Shipstead και συν., 2014). Βέβαια, αρκετές μελέτες καταλήγουν με αρκετές αμφιβολίες ως προς τη σκοπιμότητα διάκρισης αυτών των δοκιμασιών με τις σύνθετες δοκιμασίες, καθώς θεωρούν ότι αντικατοπτρίζουν τις ίδιες διαδικασίες (Shipstead και συν., 2014).

Εικόνα 3.

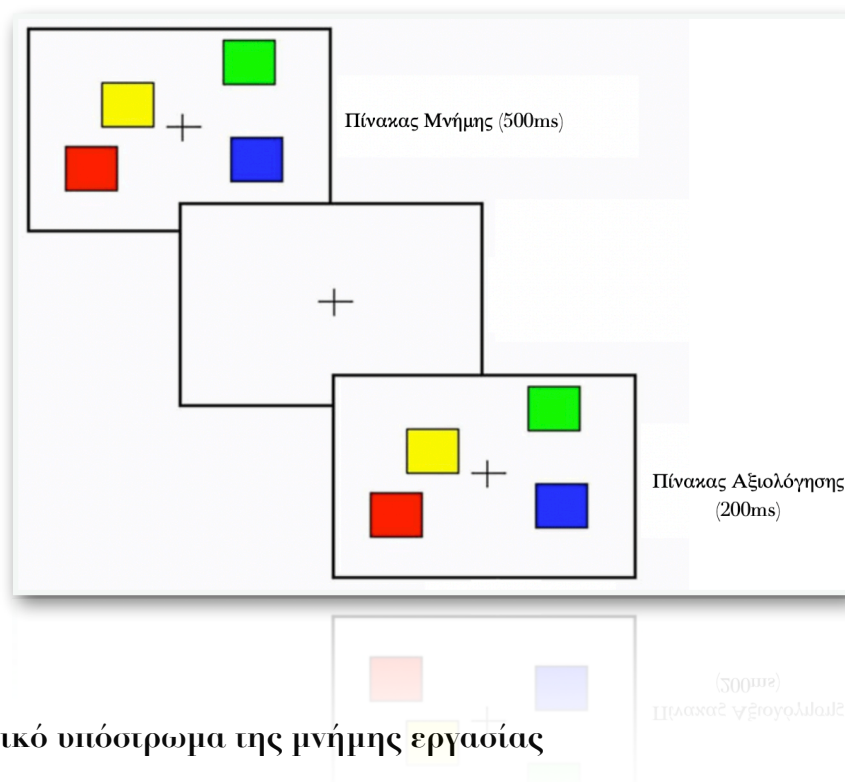
Σχηματική απεικόνιση δοκιμασίας Running memory span (Πηγή: Προσαρμόστηκε από Shipstead και συν., 2014).



Μια τρίτη ομάδα δοκιμασιών είναι αυτές που απεικονίζονται σε υπολογιστή, τα Visual arrays. Σε αυτές τις δοκιμασίες που αντικατοπτρίζουν την καθαρή χωρητικότητα της μνήμης εργασίας, παρουσιάζεται στους συμμετέχοντες ένας πίνακας αντικειμένων. Αυτό ακολουθείται από μια μαύρη οθόνη και στη συνέχεια ο πίνακας επανεμφανίζεται με ένα μόνο στοιχείο. Η απαίτηση ως προς το συμμετέχοντα είναι να αναφέρει κατά πόσον το αντικείμενο έχει αλλάξει από την αρχική του παρουσίαση (Shipstead και συν., 2014). Όταν οι συμμετέχοντες δίνουν σωστές απαντήσεις τότε το αντικείμενο έχει διατηρηθεί στη μνήμη. Όταν όμως δε συμβαίνει αυτό, οι απαντήσεις συχνά στηρίζονται σε εικασίες. Γι αυτό το σκοπό “στατιστικές διορθώσεις” επιτρέπουν στους ερευνητές να εκτιμήσουν την ικανότητα αποθήκευσης ενός ατόμου, ανεξάρτητα από τον αριθμό των αντικειμένων που περιέχονται σε έναν πίνακα (Pashler, 1988; Cowan και συν., 2005; Rouder και συν., 2011; Shipstead και συν., 2014).

Εικόνα 4.

Σχηματική απεικόνιση δοκιμασίας "visual arrays" (Πηγή: Προσαρμοσμένη από Bogost και συν., 2016).



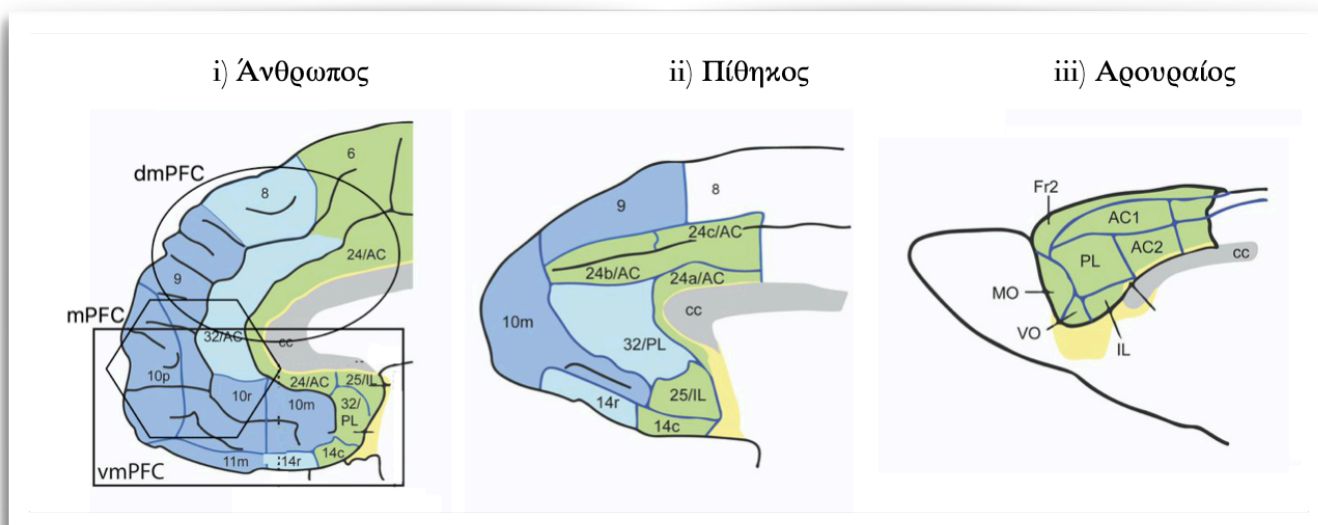
1.3 Το νευρωνικό υπόστρωμα της μνήμης εργασίας

Σήμερα ο εντοπισμός των εγκεφαλικών λειτουργιών σε ανθρώπους έχει γίνει σαφώς ευκολότερος λόγω της ανάπτυξης απεικονιστικών μεθόδων. Έτσι, έρευνες σε εντοπισμένες βλάβες ασθενών και μέθοδοι νευροαπεικόνισης σε υγιείς συμμετέχοντες και σε πειραματόζωα έχουν επιβεβαιώσει ότι οι περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκονται σε λειτουργίες της μνήμης εργασίας. Ειδικότερα, σε αρχική μελέτη (Goldman - Rakic, 1995) είχε εντοπισθεί ότι οι νευρώνες σε ραχιαίες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού σε πιθήκους είναι εξειδικευμένοι στη χωρική μνήμη εργασίας, ενώ οι νευρώνες κοιλιακών περιοχών του ίδιου φλοιού είναι εξειδικευμένοι σε μνήμη που αφορά σε αντικείμενα. Επιπρόσθετα, αρχικές μελέτες πρόκλησης βλάβης στη περιοχή του ραχιοπλευρικού

προμετωπιαίου φλοιού, σε δείγμα πιθήκων αλλά και σε ανθρώπους, είχε αναδείξει σημαντικά μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας (Funahashi και συν., 1993; Bechara και συν., 1999). Βέβαια, η εκτενέστερη ανάπτυξη της νευροαπεικόνισης επέτρεψε μια πιο εμπειριστατωμένη διερεύνηση του νευρικού υποστρώματος της μνήμης εργασίας σε ανθρώπους αποκαλύπτοντας συσχετίσεις μεταξύ της δομής της περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού και της λειτουργίας του με τις επιδόσεις στις δοκιμασίες της μνήμης εργασίας (Bauer και συν., 2018; Chari και συν., 2019; Sun και συν., 2019; Tronchin και συν., 2020).

Εικόνα 5.

Σχηματική απεικόνιση του προμετωπιαίου φλοιού στα τρία διαφορετικά είδη (Πηγή: Προσαρμόστηκε από Roberts & Clarke, 2019).



Τα δεδομένα νευροαπεικόνισης σε ανθρώπους, είχαν αναφέρει ότι οι ραχιαίες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκονται σε δοκιμασίες της μνήμης εργασίας που απαιτούν χειρισμό και διατήρηση, ενώ οι πιο κοιλιακές είναι ενεργές μόνο στην περίπτωση της διατήρησης πληροφοριών. Πιο συγκεκριμένα, η κογχομετωπιαία περιοχή 10 κατά Brodmann (BA 10) και οι έσω μετωπιαίες περιοχές (πρόσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου BA 24) φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση και διατήρηση της προσοχής προς συγκεκριμένες όψεις εξωτερικών ερεθισμάτων ή αυθόρμητα απενεργοποιημένων αναμνήσεων (Knight, 1984). Πιο πρόσφατες νευροφυσιολογικές μελέτες προσπάθησαν να αποκαλύψουν τη σχέση του προμετωπιαίου φλοιού και του κεντρικού εκτελεστικού συστήματος. Το σύστημα αυτό θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού. Ο προμετωπιαίος φλοιός είναι γνωστό ότι λαμβάνει μια ποικιλία πληροφοριών μέσω σηματοδότησης από κάτω προς τα πάνω μέσω φλοιωδών-υποφλοιωδών συνδέσεων και ελέγχει άλλες λειτουργίες με την αντίστροφη διαδικασία (Tomita και συν., 1999; Johnstone και συν., 2007; Hwang και συν., 2010; Lee και συν., 2012; Funahashi και συν., 2013, 2017). Επίσης, η μετατόπιση της προσοχής, η παρακολούθηση πληροφοριών και η αναστολή αποκρίσεων είναι τυπικά παραδείγματα εκτελεστικών λειτουργιών, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με τον προμετωπιαίο φλοιό (Miyake και συν., 2000; Stuss και συν., 2000; Alvarez και συν., 2006;

Funahashi, 2017). Οι λειτουργίες αυτές ελέγχονται από το συγκεκριμένο σύστημα. Σχετικό είναι και το γεγονός ότι μετά από προμετωπιαία βλάβη, συχνά προκαλείται εκτελεστική δυσλειτουργία (Stuss και συν., 1986; Funahashi, 2017). Επομένως, οι λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού συνδέονται στενά με τις λειτουργίες του κεντρικού εκτελεστικού συστήματος (Funahashi, 2017).

Σχετικά με την κυτταρική βάση της μνήμης εργασίας αυτή έχει εκτενώς διερευνηθεί μέσω ηλεκτροφυσιολογικών μελετών κυρίως σε πρωτεύοντα. Σε αυτά καταγράφεται η νευρωνική δραστηριότητα τους, ενώ εμπλέκονται σε δοκιμασίες όπου απαιτείται η ανάκληση της χωρικής θέσης ή της ταυτότητας ενός ερεθίσματος, σε μια περίοδο καθυστέρησης μερικών δευτερολέπτων (συνήθως 1-5s) (Fuster και Alexander, 1971; Funahashi και συν., 1989; Stokes, 2015; Christophel και συν., 2017; Stavroulaki και συν., 2021a). Τέτοιες μελέτες αποκαλύπτουν τη συμμετοχή του προμετωπιαίου φλοιού στη διεργασία της διατήρησης των πληροφοριών, καθώς προμετωπιαίοι νευρώνες, που ονομάζονται κύτταρα μνήμης ή καθυστέρησης, παραμένουν ενεργοί, ενώ το ζώο συγκρατεί στη μνήμη του στοιχεία αναγκαία για απόκριση σε μελλοντική στιγμή (Constantinidis και Klingberg, 2016). Επομένως, οι νευρώνες αυτοί εκπυρσοκοροτούν επίμονα ακόμα και με την απουσία των ερεθισμάτων που αρχικώς προκαλούν την εκπυρσοκορότησή τους. Η διεργασία αυτή ονομάζεται παραμένουσα δραστηριότητα (Constantinidis και Klingberg, 2016). Η δραστηριότητα αυτή των προμετωπιαίων νευρώνων μεταξύ του αισθητήριου ερεθίσματος και της μετέπειτα κινητικής απόκρισης, είναι η πιο ισχυρή απόδειξη / συσχέτιση της με τη μνήμη εργασίας (Ikkaia και Curtis, 2011). Επομένως, σύμφωνα με τη θεωρία αυτής της δραστηριότητας, οι πληροφορίες που σχετίζονται με τις δοκιμασίες συγκρατούνται λόγω της διατήρησης των αντίστοιχων νευρωνικών αναπαραστάσεων, μέσω της εκπυρσοκορότησης (Spraak και συν., 2017).

Αντίστοιχα σε νευροφυσιολογικές μελέτες στα τρωκτικά, παρατηρείται αύξηση της περιόδου καθυστέρησης σε δοκιμασίες της μνήμης εργασίας σε επίμους (Baeg και συν., 2003; Ozdemir και συν., 2020) και μύες (Liu και συν., 2014; Kamigaki και Dan, 2017) με τη διαφορά όμως ότι ένας μικρός αριθμός κυττάρων είναι ενεργός καθ' όλη τη διάρκεια της. Παρατηρείται δηλαδή πυροδότηση των κυττάρων μόνο σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους (Zylberberg και Strowbridge, 2017). Είναι πιθανό δηλαδή η δραστηριότητα καθυστέρησης στον προμετωπιαίο φλοιό ενός επίμου να είναι πιο ισχυρή κατά τη μάθηση μιας δοκιμασίας μνήμης εργασίας και όχι όταν θα έχει συντελεστεί η μάθηση (Baeg και συν., 2003; Liu και συν. 2014). Επομένως, η τμηματική αυτή πυροδότηση φαίνεται να σβήνει όταν το ζώο ανακαλέσει το ερέθισμα, οπότε και οι πληροφορίες δεν είναι αναγκαίες πλέον (Zylberberg και Strowbridge, 2017). Για την ισχυροποίηση περισσότερο της άποψης περί τμηματικής νευρωνικής πυροδότησης, καθώς και του ρόλου της στη μνήμη εργασίας, πρόσφατες έρευνες χρησιμοποιούν την τεχνική της οπτογενετικής. Ειδικότερα, έχει υποστηριχτεί ότι σε δοκιμασίες σε περιπτώσεις που το ζώο έπρεπε να ανακαλέσει το παρουσιαζόμενο ερέθισμα, διαφοροποιήσεις της δραστηριότητας κατά την περίοδο της καθυστέρησης είναι προγνωστικές των μετέπειτα διαφορών συμπεριφοράς (Wimmer και συν.,

2014; Korcec και συν., 2015; Li και συν., 2016; Vergara και συν., 2016; Zylberberg και Strowbridge, 2017). Μάλιστα, όταν συντελούνται οπτογενετικές διαφοροποιήσεις στην νευρωνική δραστηριότητα προκαλούνται και αντίστοιχες αλλαγές στην επακόλουθη συμπεριφορά (Liu και συν., 2014; Korcec και συν., 2015; Li και συν., 2016; Zylberberg και Strowbridge, 2017).

Επίσης, κατά τον Spaak (και συν., 2017) νευροφυσιολογικά στοιχεία ποικίλων μελετών (π.χ Meyers και συν., 2008, 2012; Barak και συν., 2010; Stokes και συν., 2013) προτείνουν το σημαντικό ρόλο της δυναμικής κωδικοποίησης στη σταθερή διατήρηση της μνήμης εργασίας στον προμετωπιαίο φλοιό. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού ποικίλει σε επίπεδο χιλιοστών του δευτερολέπτου κατά τη διάρκεια αντίστοιχων δοκιμασιών και μπορεί ευέλικτα να αποκτηθεί κατά την εξάσκηση της δοκιμασίας (Spaak και συν., 2017). Αυτές οι δυναμικές θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν διαδικασίες που ποικίλλουν στο χρόνο και σχετίζονται με την κωδικοποίηση της μνήμης εργασίας σε μια νευρική κατάσταση «σιωπηλής δραστηριότητας» (Spaak και συν., 2017). Συγκεκριμένα, υπολογιστικά μοντέλα αποδεικνύουν ότι η μνήμη εργασίας μπορεί να διατηρηθεί σε σιωπηλή δραστηριότητα, βασιζόμενα σε γνωστούς μηχανισμούς βραχυπρόθεσμης συναπτικής πλαστικότητας (Hempel και συν., 2000; Mongillo και συν., 2008; Sugase-Miyamoto και συν., 2008; Lundqvist και συν., 2016; Mi και συν., 2017; Spaak και συν., 2017).

Επομένως, η νευρωνική πυροδότηση κατά την περίοδο καθυστέρησης σε δοκιμασίες της μνήμης εργασίας φαίνεται να υποστηρίζεται από ένα δίκτυο νευρώνων εντός του προμετωπιαίου φλοιού, αλλά και του προμετωπιαίου φλοιού και άλλων περιοχών (Wang, 2001; Constantinidis και Procyk, 2004; Stavroulaki και συν., 2021a). Τα NMDA ρεύματα σε αυτές τις συνάψεις μπορεί επίσης να εμπλέκονται σε αυτής της μορφής την πυροδότησης, καθώς παρουσιάζουν χαμηλή κινητική απενεργοποίησης (Wang και συν., 2006, 2008, 2013; Stavroulaki και συν., 2021a). Εκτός από τα NMDA ρεύματα ρόλο σε αυτή την πυροδότηση μπορεί να έχουν τα ενδογενή αναγεννητικά ρεύματα μέσω της ενεργοποίησης των μεταβολοτροπικών υποδοχέων (Sidiropoulou και συν., 2009; Jochems και Yoshida, 2013; Stavroulaki και συν., 2021a). Υπό αυτό το πρίσμα έχουν προταθεί και άλλοι μηχανισμοί, όπως οι ταλαντώσεις νευρικής δραστηριότητας (Lundqvist και συν., 2016, 2018; Stavroulaki και συν., 2021a), λόγω της προαναφερθείσας τμηματικής νευρωνικής πυροδότησης.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στα ευρήματα ότι και άλλες εγκεφαλικές περιοχές είναι επίσης ενεργές κατά τη διατήρηση της μνήμης εργασίας. Μια τέτοια περιοχή είναι ο ιππόκαμπος, του οποίου ο ρόλος στη μνημονική κωδικοποίηση, την αποθήκευση και την ανάκτηση έχει ταυτοποιηθεί (Lawlor-Savage και συν., 2019). Συγκεκριμένα, τόσο οι μελέτες απεικόνισης σε δείγμα ανθρώπων (Ranganath και D'Esposito, 2001) όσο και πειράματα σε ζώα (Spellman και συν., 2015) δείχνουν ότι ο ιππόκαμπος, μαζί με τον προμετωπιαίο φλοιό, ενεργοποιείται κατά την εκτέλεση εργασιών μνήμης εργασίας (Lawlor-Savage και συν., 2019). Επιπλέον, περαιτέρω καταγραφές σε πρωτεύοντα έχουν επίσης αποκαλύψει παραμένονσα

δραστηριότητα στο βρεγματικό φλοιό (Scott και συν., 2019; Nir-Cohen και συν., 2020; Velenosi και συν., 2020) και σε υποφλοιώδεις περιοχές, όπως ο θάλαμος (Bolkan και συν., 2017; Peräkylä και συν., 2017; Viena και συν., 2018; Nir-Cohen και συν., 2020) και το ραβδωτό σώμα (Akhlaghour και συν., 2016; Li και συν., 2018; Borgan και συν., 2019; Nie και συν., 2019). Έτσι, υπό την απουσία αποδεικτικών στοιχείων που εμπλέκουν οποιαδήποτε από αυτές τις περιοχές ως αποκλειστικό σημείο των περιεχομένων της μνήμης, υποδηλώνεται ότι η μνήμη εργασίας, χαρακτηρίζεται καλύτερα ως ένα κατανεμημένο δίκτυο που μετατρέπει σταδιακά αισθητηριακές πληροφορίες στο πλαίσιο προετοιμασίας μιας κατάλληλης συμπεριφοράς-απόκρισης, σε μια χρονική περίοδο. Η παραμένουσα δραστηριότητα μπορεί να παρατηρηθεί οπουδήποτε σε ένα τέτοιο δίκτυο και σε οποιοδήποτε στάδιο μετασχηματισμού (Christophel και συν., 2017).

1.4 Πως η μνήμη εργασίας αλλάζει με βάση την ηλικία

Η μνήμη εργασίας, ως ένα σύνθετο σύστημα που περιλαμβάνει τη διατήρηση και την επεξεργασία των πληροφοριών για τη δημιουργία στόχο-κατευθυνόμενων συμπεριφορών, φθείρεται με την αύξηση της ηλικίας (Gajewski και συν., 2018). Αρκετές μελέτες συσχετίζουν αυτή την πορεία ωρίμανσης με την ωρίμανση του προμετωπιαίου φλοιού, η κατά κόρον περιοχή που εμπλέκεται σε αυτήν την ικανότητα. Η περιοχή αυτή ωριμάζει αρκετά αργότερα στην πορεία ανάπτυξης, αλλά είναι και από τις πρώτες περιοχές που επιδέχεται της φθοράς του χρόνου (Sander και συν., 2012).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που θέλησαν να εντοπίσουν την πορεία ωρίμανσης και φθοράς της μνήμης εργασίας χρησιμοποιώντας συχνά διαφορετικές ηλικιακές ομάδες σε δείγμα ανθρώπων (Jost και συν., 2011). Ειδικότερα, συγκρίνοντας την παιδική με την εφηβική ηλικία παρατηρήθηκε ότι οι έφηβοι παρουσίαζαν καλύτερες επιδόσεις συγκριτικά με τα παιδιά σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας που απαιτούσαν την ανάκληση μιας ακολουθίας στοιχείων (Conklin και συν., 2007). Σχετικά με την επόμενη ηλικιακή ομάδα, σε μια πρόσφατη μελέτη (Isbell και συν., 2015) που διερευνήθηκε κατά πόσον η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας συνεχίζει να αναπτύσσεται από την εφηβεία στην ενήλικη ζωή, διαπιστώθηκε πράγματι αυτή η πορεία. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε ούτε στην ομάδα της πρώιμης ούτε στην ομάδα της ώριμης εφηβείας τα αυξημένα επίπεδα μνημονικής χωρητικότητας που παρατηρούνται στην ενηλικίωση. Η ανώτερη επίδοση των ενηλίκων συγκριτικά με τις άλλες ηλικιακές ομάδες θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ύπαρξη μειωμένου ρυθμού πυροδότησης κατά την περίοδο καθυστέρησης και μειωμένη συνδεσιμότητα των νευρώνων στην προμετωπιαία περιοχή (Zhou και συν., 2014, 2016; Stavroulaki και συν., 2021a). Επίσης, όσον αφορά το γήρας ο Sander και οι συνεργάτες του (2012) με την πειραματική διαδικασία που ακολούθησαν, παρατήρησαν ότι οι ανασταλτικές διαδικασίες ελέγχου (που εντάσσονται στη μνήμη εργασίας) παρατηρούνται στην παιδική ηλικία φθάνοντας σε υψηλότερο επίπεδο στην ενηλικίωση, αλλά φαίνονται να καταρρέουν όταν ο όγκος των πληροφοριών της μνήμης εργασίας είναι μεγάλος στους ώριμους ενήλικες. Στο αποτέλεσμα αυτό συμβάλει και το γεγονός ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία συμμετέχοντες είναι πιο επιρρεπείς σε εξωτερικά ερεθίσματα

που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη διάσπαση τους. Επομένως, αυτές οι ηλικιακές διαφοροποιήσεις στην ανασταλτική επεξεργασία, με την περιορισμένη παρουσία του ανασταλτικού ελέγχου στην παιδική ηλικία και στο γήρας (λόγω ανώριμων ή γερασμένων προμετωπιαίων λοβών), συσχετίζεται με τη μνήμη εργασίας (Sander και συν., 2012). Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρούνται σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, στην οποία εντοπίστηκε ότι τα ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο στους μεγαλύτερους σε ηλικία συμμετέχοντες οφείλονται στην αδυναμία καταστολής της επεξεργασίας πληροφοριών που δε σχετίζονται με τη δοκιμασία, αλλά και στο αυξημένο μνημονικό φορτίο (ZanESCO και συν., 2020). Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι όταν πραγματοποιήθηκαν ορισμένες δυναμικές προσαρμογές στο γνωστικό έλεγχο, αρκετά από τα οφέλη που προκλήθηκαν ήταν παρατηρήσιμα στη μέση ηλικία (ZanESCO και συν., 2020).

Η μνήμη εργασίας στη μέση ηλικία έχει αποδειχθεί ότι είναι αρκετά επιβαρυνμένη. Σε μια πρόσφατη μελέτη αποδείχθηκε ότι η ηλικία σε δείγμα ηλικιωμένων συμμετεχόντων επηρέασε αρνητικά τις επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας (Pliatsikas και συν., 2019). Μάλιστα, σε περιπτώσεις που οι δοκιμασίες της μνήμης εργασίας είχαν διαφορετικό επίπεδο δυσκολίας, οι μειωμένες επιδόσεις στην περίπτωση των μεγαλύτερης ηλικίας συμμετεχόντων ήταν εμφανέστερες σε υψηλότερου επιπέδου δυσκολίας της δοκιμασίας (Schneider-Garces και συν., 2010). Αυτό συμβαίνει καθώς η διαδικασία της γήρανσης συνοδεύεται από εκτεταμένες αλλαγές στη δομική και λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου (Grady, 2012; Jamadar, 2019, 2020). Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί η μειωμένη προσαρμοστικότητα στην ενεργοποίηση των προμετωπιαίων-βρεγματικών περιοχών και ιδίως σε αυξημένης δυσκολίας δοκιμασίες μνήμης εργασίας. Δηλαδή η γήρανση σχετίζεται με τη μείωση της εξαρτώμενης από τη δυσκολία προμετωπιαίας-βρεγματικής σύνδεσης (Heinzel και συν., 2017).

Αντίστοιχες μελέτες διευκρίνισης της πορείας ωρίμανσης και φθοράς της μνήμης εργασίας υπάρχουν σε περιορισμένο αριθμό σε δείγμα πειραματόζων. Ακόμα, όμως και στην περίπτωση αυτή αναδεικνύεται με σαφήνεια η ίδια πορεία ανάπτυξης της μνήμης εργασίας (Koss, 2011). Ειδικότερα, σε δείγμα θηλυκών και αρσενικών αρουραίων ηλικίας 28 ημερών (έφηβα) διαπιστώθηκε μειωμένη επίδοση στη δοκιμασία “delay-discounting” συγκριτικά με ζώα ηλικίας 42 ημερών (ενήλικα) (McClure και συν., 2014). Σε αντίστοιχα αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη των Koss και συνεργατών (2011), όπου με τη χρήση διαφορετικού πειραματικού πρωτοκόλλου (delayed alternation task) διαπιστώθηκε ότι τα έφηβα ζώα παρουσίασαν περισσότερα λάθη συγκριτικά με τα ενήλικα. Η υπεροχή αυτή στην επίδοση των ενήλικων τρωκτικών με το ίδιο πειραματικό πρωτόκολλο διαπιστώθηκε και σε πιο πρόσφατη μελέτη όπου εντοπίστηκε ότι έφηβα ποντίκια εκφράζουν μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης συγκριτικά με τα ενήλικα. Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί ότι σε δοκιμασίες που δεν εμπλέκουν τον προμετωπιαίο φλοιό δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στις δυο ηλικιακές ομάδες (Konstantoudaki και συν., 2018). Οι αιτίες αυτής της πορείας ανάπτυξης της μνήμης εργασίας φαίνονται να σχετίζονται με

μορφολογικές προσαρμογές, καθώς και αλλαγές στη φυσιολογία του προμετωπιαίου φλοιού (Piekarski και συν., 2017; Konstantoudaki και συν., 2018; Kalemaki και συν., 2020; Stavroulaki και συν., 2021a).

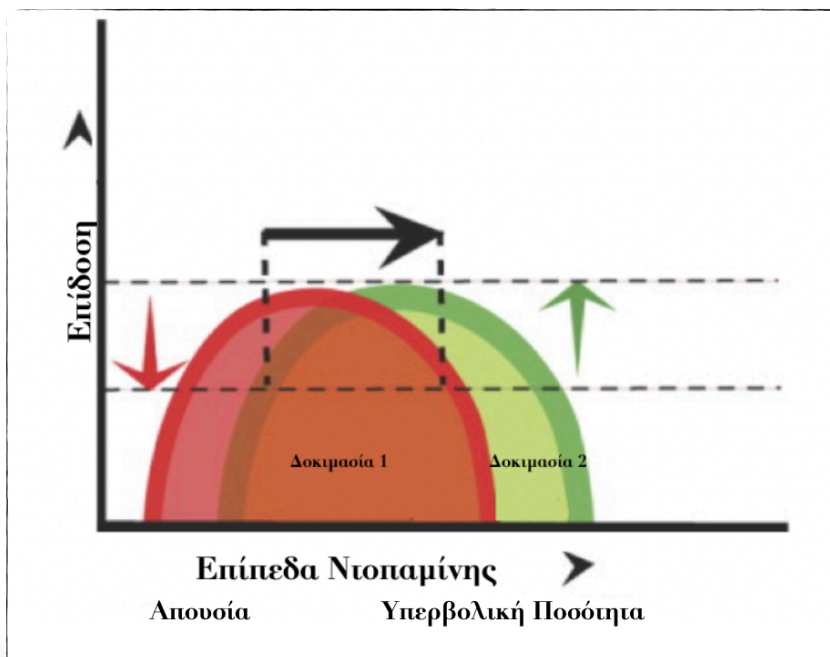
1.5 Ο ρόλος της ντοπαμίνης και η επίδραση γονιδίων στη μνήμη εργασίας

Εκτός από τις επιδράσεις της γήρανσης, έχει εντοπισθεί ότι ασθενείς που υποφέρουν από διάφορες μορφές ψυχιατρικών και νευρολογικών παθήσεων συμπεριλαμβανομένου των νευροαναπτυξιακών διαταραχών έχουν αλλοιωμένη μνήμη εργασίας (πχ. Sandroff και συν., 2017; Ackermann και συν., 2018) και μεταβαλλόμενα επίπεδα ντοπαμίνης (Iversen και Iversen, 2007). Αυτοί οι ασθενείς συχνά πάσχουν από σχιζοφρένεια, άνοια τύπου Alzheimer και νόσο Parkinson (Zokaei και Husain, 2019). Δοθείσας της μεγάλης σημασίας που διαδραματίζει η μνήμη εργασίας στην καθημερινότητα, είναι πολύ σημαντικό να εξετασθεί αν κάποια φαρμακευτική αγωγή μπορεί να βελτιώσει αυτή τη μνήμη σε αυτούς τους πληθυσμούς. Είναι ενδιαφέρον, ότι ένας μεγάλος αριθμός ερευνών σε ανθρώπινο πληθυσμό και σε πειραματόζωα προτείνει ότι ο νευροδιαβιβαστής ντοπαμίνη είναι εξαιρετικά σημαντικός για τη μνήμη εργασίας και ότι τα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο ή διευκολύνουν τις δραστηριότητες της, μπορούν να ενισχύσουν τις δυνατότητες της μνήμης εργασίας (Sawaguchi και Goldman-Rakic, 1994; Bäckman και Nyberg, 2013). Είναι ενδεικτικό επίσης, ότι η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ικανότητας μνήμης εργασίας σχετίζεται με μειωμένη ντοπαμινεργική σηματοδότηση (Mattay και συν., 2006).

Η συσχέτιση της μνήμης εργασίας με την έκφραση της ντοπαμίνης μπορεί να εξηγηθεί μέσω της εξέτασης λειτουργιών της μνήμης εργασίας, όπως αναστολή και μετατόπιση (Bäckman και Nyberg, 2013). Αρχικώς, ο McNab και οι συνάδελφοί του (2009) διαπίστωσαν ότι μετά από 5 εβδομάδες εξάσκησης σε δοκιμασία της μνήμης εργασίας, η αύξηση της χωρητικότητας της σε κάθε άτομο σε σύγκριση με την αρχή, συσχετίστηκε σημαντικά με τις αλλαγές στους φλοιώδεις D1 υποδοχείς, αλλά όχι στους υποφλοιώδεις D2 υποδοχείς. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται κυρίως στη μείωση του αριθμού των πρώτων υποδοχέων. Αυτή η μείωση συμβαδίζει με μελέτες σε πειραματόζωα που δείχνουν ότι μικρές ποσότητες αναστολέων των D1 υποδοχέων μπορούν να ενισχύσουν τη μνήμη εργασίας, ενώ οι μεγάλες δόσεις την επηρεάζουν αρνητικά (Klingberg, 2010). Πιο πρόσφατα μάλιστα αναφέρθηκε ότι με τη χρήση PET απεικόνισης κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας συνεχούς ενημέρωσης (updating task), παρατηρήθηκε αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης συγκριτικά με την απελευθέρωση που αναφέρθηκε σε μια διαφορετική δοκιμασία χαμηλού επιπέδου ελέγχου πριν την εξάσκηση. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι όταν οι συμμετέχοντες εξασκήθηκαν στην δοκιμασία συνεχούς ενημέρωσης, η απελευθέρωση της ντοπαμίνης ήταν αρκετά μεγαλύτερη. Τέλος, παρατηρήθηκε μετά από δοκιμασία της μνήμης εργασίας (n-back task) αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα και στο ραβδωτό σώμα μετά την εξάσκηση στην προαναφερθείσα δοκιμασία (Bäckman και συν., 2017).

Εικόνα 6.

Η σχέση μεταξύ της μνήμης εργασίας και των επιπέδων της ντοπαμίνης: λειτουργία «Αντεστραμμένου σχήματος U», όπου τόσο η μειωμένη όσο και η υπερβολική ποσότητα DA επηρεάζει την απόδοση (Πηγή: Προσαρμόστηκε από Cools & D'Esposito, 2011).



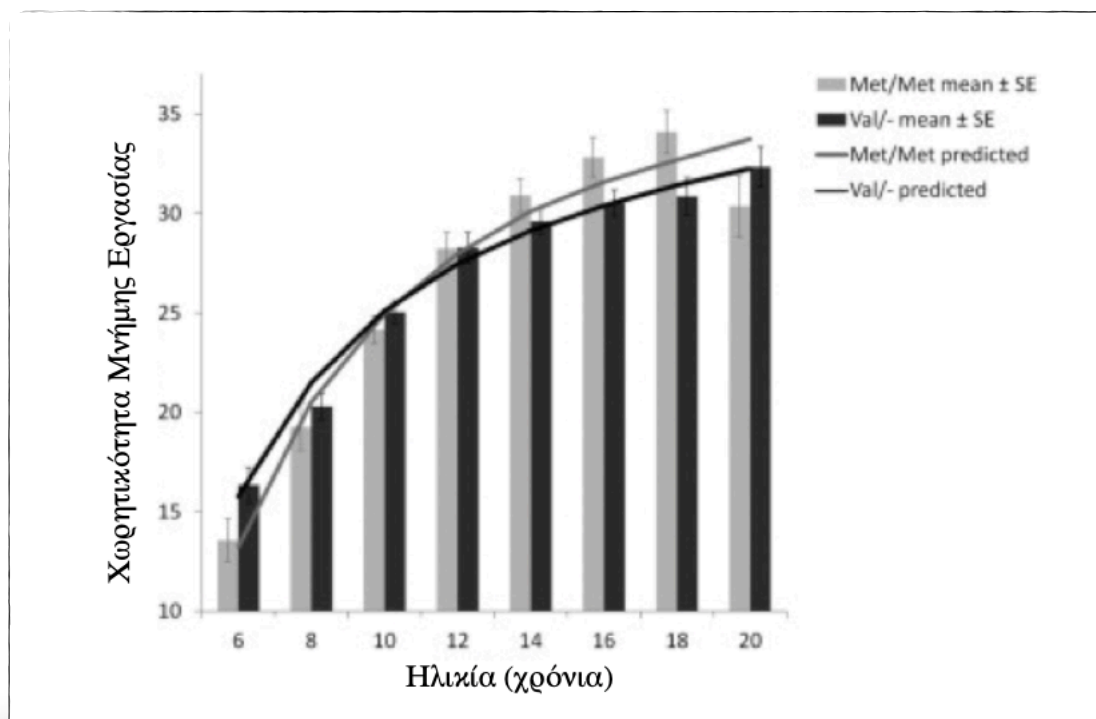
Στο σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το ντοπαμινεργικό σύστημα στη μνήμη εργασίας φαίνεται να εμπλέκονται επίσης και κάποιοι γενετικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, ο Bellander και οι συνεργάτες του (2011) εξέτασαν δύο LMX1A πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) (ο LMX1A είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που εμπλέκεται στην ανάπτυξη των νευρώνων που παράγουν ντοπαμίνη στο μέσω εγκέφαλο) σε σχέση με τη δυνατότητα να επωφεληθούν οι συμμετέχοντες από μια εξάσκηση 4 εβδομάδων σε δοκιμασία της μνήμης εργασίας. Εντοπίστηκε ότι μόνο στην περίπτωση της λεκτικής πτυχής της μνήμης εργασίας, ένα SNP (rs4657412) συσχετίστηκε έντονα με τα παρατηρήσιμα οφέλη από την εξάσκηση της μνήμης εργασίας. Δεν παρατηρήθηκε όμως το ίδιο αποτέλεσμα στις περιπτώσεις της χωρική πτυχής της μνήμης εργασίας, την προσοχή, τον έλεγχο παρεμβολών, την επεισοδιακή μνήμη, την αντιληπτική ταχύτητα και τη λογική. Σε σχετική επίσης μελέτη παρατηρήθηκε ότι δύο SNPs, rs1800497 και rs2283265, που βρίσκονται κοντά και εντός του ντοπαμινεργικού υποδοχέα ντοπαμίνης 2 (DRD2) γονιδίου, συσχετίστηκαν σημαντικά με βελτιώσεις της μνήμης εργασίας κατά τη διάρκεια της εξάσκησης (Söderqvist και συν., 2014). Είναι ενδιαφέρον, ότι ο ίδιος πολυμορφισμός αλληλεπιδρά με τη δραστηριότητα στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα (Nymberg και συν., 2014; Constantinidis και Klingberg, 2016). Έτσι, οι απεικονιστικές και γενετικές μελέτες δείχνουν ότι, εκτός από την περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, το ντοπαμινεργικό σύστημα καθώς και η εμπλοκή του στο ραβδωτό σώμα έχουν σημαντικό ρόλο στη σχετιζόμενη βελτίωση με την εξάσκηση της μνήμης εργασίας (Constantinidis και Klingberg, 2016)

Επίσης, σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει ο πολυμορφισμός Val158Met (rs4680) του γονιδίου COMT (catechol-O-methyl transferase) στη μνήμη εργασίας. Το COMT είναι ένα ένζυμο ευρέως

εκφραζόμενο στον ανθρώπινο εγκέφαλο που αντιπροσωπεύει το 60% της αποικοδόμησης της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς είναι το κύριο καταβολικό μονοπάτι που εμπλέκεται στην αποδόμηση της ντοπαμίνης από τη συναπτική σχισμή (Geller και συν., 2017). Το γονίδιο που το κωδικοποιεί βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11 και περιέχει έναν πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNP) που προκαλεί αυξημένη αναλογία σήματος προς θόρυβο (increased signal-to-noise ratio). Στο κωδικόνιο 158, μια μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή αμινοξέων από βαλίνη (Val) σε μεθειονίνη (Met). Ειδικότερα, το αλληλόμορφο Val φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα παρουσίας συναπτικής ντοπαμίνης στο προμετωπιαίο φλοιό, ενώ το αλληλόμορφο Met σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα (Egan και συν., 2001). Οι φορείς Met / Met περιγράφονται συχνά ως αυτοί με καλύτερες γνωστικές ικανότητες, ενώ οι φορείς Val (Val / Val και Val / Met) έχουν υψηλότερο μεταβολισμό ντοπαμίνης (Meyer-Lindenberg και Weinberger, 2006). Έτσι σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Roussos και συνεργατών (2009), στα οποία διερευνήθηκε η επίδραση του πολυμορφισμού rs4818 COMT στη μνήμη εργασίας, σε υγιείς άνδρες συμμετέχοντες μετά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου και της τολκαπόνης (αναστρέψιμος αναστολέας της COMT), διαπιστώθηκε ότι μετά τη χορήγηση της βελτιώθηκε η επίδοση μόνο των G/G ομοζυγωτών συμμετεχόντων στη μνήμη εργασίας, όπως μετρήθηκαν με τις δοκιμασίες “n-back” και LNS. Οι συμμετέχοντες αυτοί έχουν υψηλά επίπεδα του ενζύμου της COMT και έτσι χαμηλή τονική ντοπαμινεργική σηματοδότηση στον προμετωπιαίο φλοιό. Αντίθετα, όταν δε δινόταν η τολκαπόνη (συνθήκη εικονικού φαρμάκου), ο χρόνος αντίδρασης αυτών των συμμετεχόντων στην “n-back” δοκιμασία ήταν αρκετά μειωμένος σε σχέση με τους C/C ομοζυγώτες (υψηλή ντοπαμινεργική σηματοδότηση στον προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη (Parsenberg και συν., 2014) διαπιστώθηκε ότι σε νεότερους ενήλικες, οι συσχετίσεις μεταξύ των λειτουργιών μνήμης εργασίας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 3 γονότυπων COMT. Σε αντίθεση σε ηλικιωμένους ενήλικες, η συσχέτιση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους φορείς Val, στους οποίους θεωρείται ότι η ντοπαμινεργική διαθεσιμότητα στον προμετωπιαίο φλοιό είναι αρκετά χαμηλότερη σε σχέση με τους ετεροζυγώτες και τους φορείς Met / Met. Επίσης, στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα διαπιστώθηκε ότι οι ομοζυγώτες Val παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα επίδοσης τόσο στην επεισοδιακή μνήμη όσο και στη μνήμη εργασίας από τους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες Met. Εκτός από την ηλικία φαίνεται ότι και το φύλο συμβάλει στις επιδράσεις της γενετικής διακύμανσης στα ντοπαμινεργικά επίπεδα. Συγκεκριμένα, αυξημένη επίδοση στις δοκιμασίες μνήμης εργασίας, αλλά και προσοχής παρατηρήθηκε σε γυναίκες συμμετέχουσες που είναι ομοζυγώτες Val (Gurvich και Rossell, 2015).

Εικόνα 7.

Οι επιδόσεις της κάθε ηλικιακής ομάδας στη χωρητικότητα της μνήμη εργασίας σε συνάρτηση με το πολυμορφισμό COMT (Πηγή: Προσαρμόστηκε από Dumontheil και συν., 2011).



Ο Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) έχει κεντρικό ρόλο στην πλαστικότητα του εγκεφάλου, καθώς εμπλέκεται σε αλλαγές στο πάχος του φλοιού, στη νευρωνική επιβίωση και διαφοροποίηση και στη συναπτική πυκνότητα ως απόκριση στην ενίσχυση του περιβάλλοντος με ερεθίσματα (Håkansson και συν., 2017). Επιπλέον, ο BDNF μπορεί να διεγείρει τη ντοπαμνεργική δραστηριότητα και το αλληλόμορφο BDNF Val συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης (Blöchl και Sirrenberg, 1996; Murer και συν., 2001). Ακόμη υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών που δείχνουν συσχετίσεις μεταξύ του BDNF και της γνωστικής ικανότητας (Gong και συν., 2009). Ειδικότερα, με τη χρήση πειραματόζωων έχει διαπιστωθεί ότι επιδόσεις τους σε δοκιμασίες που απαιτούν τη μνήμη εργασίας εξαρτώνται από τα επίπεδα έκφρασης του BDNF (π.χ υπερέκφραση: Paraleo και συν., 2011 / υποέκφραση: Li και συν., 2010). Επίσης, η ηλικία φαίνεται και εδώ να επιδρά στα αποτελέσματα, καθώς υψηλότερα επίπεδα BDNF στον προμετωπιαίο φλοιό έχουν συνδεθεί με λιγότερα σφάλματα μνήμης εργασίας σε ηλικιωμένους αρουραίους (Bimonte και συν., 2003). Αντίστοιχα σε μελέτες σε ανθρώπους, οι πολυμορφισμοί BDNF rs6265 Val / Met έχουν συσχετιστεί με τις επιδόσεις στις δοκιμασίες μνήμης εργασίας. Συγκεκριμένα, σε παλαιότερη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ομοζυγώτες Val είχαν καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας με ακολουθίες αριθμών από ό,τι οι ομοζυγώτες Met. Κάτι τέτοιο όμως δεν παρατηρήθηκε στην οπτικοχωρική μνήμη εργασίας (Gong και συν., 2009). Επίσης, οι Chen και συνεργάτες (2016) διαπίστωσαν σημαντικές επιδράσεις του BDNF και συγκεκριμένα αυξημένες επιδόσεις των ομοζυγωτών Val σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας εντοπισμένες σε συγκεκριμένες μετωπιαίες εγκεφαλικές περιοχές. Επίσης σχετικά με αυτή τη μελέτη είναι τα αποτελέσματα των Li και συνεργατών (2016), όπου εντοπίστηκε ότι οι ετερόζυγοι και ομόζυγοι ως προς το Val παρουσίαζαν υψηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα (global functional connectivity) συγκριτικά με την τρίτη ομάδα και στις δυο περιπτώσεις των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν (BDNF και COMT). Αυτά

τα αποτελέσματα εξηγούνται από τις αλληλεπιδραστικές επιδράσεις του BDNF και του COMT στα επίπεδα της ντοπαμίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ (Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΞΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ)

2.1 Ο ρόλος της γνωστικής εξάσκησης και ο τρόπος που πραγματοποιείται (προϋποθέσεις και γνωρίσματα γνωστικής μεταφοράς)

Από τη στιγμή που διατυπώθηκε ότι η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας μπορεί να τροποποιηθεί και να ενισχυθεί μέσω της στοχευμένης εξάσκησης της (Morrison και Chein, 2011) έχει συντελεστεί ένας μεγάλος όγκος ερευνών που θέλουν να εντοπίσουν κατά πόσον αυτή η εξάσκηση μπορεί να οδηγήσει και σε αλλαγές άλλων γνωστικών λειτουργιών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται γνωστική μεταφορά και έχει εξεταστεί σε μεγάλη ποικιλία γνωστικών λειτουργιών που είναι είτε στενά είτε απομακρυσμένα συνδεδεμένες με τη μνήμη εργασίας. Στενά συνδεδεμένη είναι η δοκιμασία που στοχεύει σε μια γνωστική διαδικασία παρόμοια με την προς εξέταση γνωστική λειτουργία. Εν αντιθέσει, απομακρυσμένη είναι όταν η γνωστική διαδικασία στην οποία βασίζεται η εξάσκηση και σε αυτή που αναφέρεται η δοκιμασία προς εξέταση είναι διαφορετικές (von Bastian και Oberauer, 2014). Όσο περισσότερα τα κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των δοκιμασιών (εξάσκησης και προς εξέταση), τόσο πιο στενά συνδεδεμένη είναι και η γνωστική μεταφορά (von Bastian και Oberauer, 2014). Η διάκριση αυτή γίνεται κατά κύριο λόγο σε μελέτες ανθρωπίνου δείγματος. Στην περίπτωση όμως των πειραματόζωων δεν είναι τόσο διακριτή αυτή η διαφορά (Light και συν., 2010; Chung και συν., 2019; Stavroulaki και συν., 2021a).

Οι μελέτες που στοχεύουν να επιφέρουν τη γνωστική μεταφορά ακολουθούν κατά κύριο λόγο τον παρακάτω πειραματικό σχεδιασμό. Περιλαμβάνουν δηλαδή τρεις συνήθως διαφορετικές συνεδρίες: μία πριν από την παρέμβαση, μία μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης και μερικές φορές μία συνεδρία αρκετά αργότερα (π.χ., τρεις μήνες) από την παρέμβαση (Stavroulaki και συν., 2021a). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της εξάσκησης μπορούν να αξιολογηθούν από το βαθμό βελτίωσης των ίδιων των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για την εξάσκηση, αλλά και από την απόδοση σε μη εξασκούμενες δοκιμασίες μετά την παρέμβαση (γνωστική μεταφορά), σε σύγκριση με την πρώτη συνεδρία αλλά και συγκριτικά με διαφορετικές ομάδες (Dahlin και συν., 2008; Brehmer και συν., 2012; Stavroulaki και συν., 2021a). Ως προς τις ομάδες, σε δείγμα ανθρώπων, σημαντικό ρόλο έχει η παρουσία της ομάδας ελέγχου, καθώς η επιλογή της είναι σημαντική για τη διάκριση των πιθανών ωφελειών της εξάσκησης στην πειραματική ομάδα. Παλαιότερα, χρησιμοποιούνταν κατά κόρον παθητικές ομάδες ελέγχου, οι συμμετέχοντες στις οποίες δεν είχαν καμία εμπλοκή στη μελέτη. Ωστόσο, σήμερα όλο και περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν ενεργές ομάδες ελέγχου. Σε αυτές οι συμμετέχοντες εκτελούν γνωστικές δραστηριότητες που δε σχετίζονται σημαντικά και συγκεκριμένα με τη μνήμη εργασίας (π.χ. κουίζ, παζλ ή διαφορετικούς

τύπους παιχνιδιών) (Stavroulaki και συν., 2021a). Ωστόσο, η επιλογή αυτού του τύπου των δοκιμασιών πρέπει να είναι πολύ προσεκτική, καθώς συχνά οι λειτουργίες που εξετάζουν, συγχέονται με τη λειτουργία της μνήμης εργασίας. Στην περίπτωση των πειραματόζωων αρκετά λίγες μελέτες σε τρωκτικά περιλαμβάνουν τη χρήση ενεργών καθώς και παθητικών ομάδων ελέγχου (Light και συν., 2010; Chung και συν., 2019; Stavroulaki και συν., 2021a).

Οι παρεμβάσεις/δοκιμασίες εξάσκησης ενδέχεται να ποικίλουν σε ελάχιστο αριθμό, σε συχνότητα (ελάχιστος και ημερήσιος χρόνος εξάσκησης) και σε διάρκεια συνεδριών. Οι δοκιμασίες περιλαμβάνουν συνήθως τυπικά γνωστικά τεστ και παιχνίδια μέσω υπολογιστή, τα οποία εμπλέκουν τη μνήμη εργασίας. Όσον αφορά τις μελέτες σε δείγμα ανθρώπων αυτές χρησιμοποιούν κατά κύριο λόγο δοκιμασίες που στηρίζονται σε απλές και σύνθετες δοκιμασίες ακολουθίας στοιχείων (Schmiedek, 2014). Επιπλέον, χρησιμοποιούνται δοκιμασίες συνεχής ενημέρωσης, οι οποίες αξιολογούν την ακρίβεια της ενημέρωσης στη μνήμη εργασίας μέσω μιας ακολουθίας βημάτων, καθώς και δοκιμασίες συνδεσιμότητας (*binding tasks*) οι οποίες εντοπίσουν την ικανότητα δημιουργίας και διατήρησης συνδέσεων της μνήμης εργασίας (Wilhelm και συν., 2013). Όσον αφορά τη χρήση δοκιμασιών εξάσκησης σε πειραματόζωα, στην περίπτωση των τρωκτικών χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο εκδοχές των δοκιμασιών καθυστερημένης απόκρισης, με επικρατέστερη τη δοκιμασία *Delayed Alternation task*. Στη δοκιμασία αυτή τα τρωκτικά πρέπει να εναλλάσσουν τους βραχίονες του λαβυρίνθου σχήματος T προκειμένου να βρουν την τροφή μεταξύ των δοκιμών, με την ύπαρξη καθυστερήσεων (Konstantoudaki και συν., 2018). Μια άλλη δοκιμασία είναι ο ακτινικός λαβύρινθος οκτώ βραχιόνων, στα οποία οι βραχίονες που επισκέπτονται τα τρωκτικά πρέπει να ανακαλούνται μεταξύ των διαδοχικών επιλογών (Zaichenko και συν., 2018). Σε πρωτεύοντα χρησιμοποιούνται κυρίως οι δοκιμασίες *Oculomotor Delayed Response task* (Constantinidis και Klingberg, 2016) και η δοκιμασία *Spatial match nonmatch task* (Meyer και συν., 2011; Qi και συν., 2012; Qi και Constantinidis, 2012). Στην πρώτη δοκιμασία, παρουσιάζεται ένα ερέθισμα σε μια συγκεκριμένη περιοχή ενός οπτικού πεδίου, το οποίο στη συνέχεια εξαφανίζεται και το πρωτεύον πρέπει να περιμένει αρκετά δευτερόλεπτα (περίοδος καθυστέρησης) προτού μετακινήσει το βλέμμα του στη θέση όπου εμφανίστηκε το ερέθισμα. Στην δεύτερη δοκιμασία το πρωτεύον στοχεύει το βλέμμα του σε ένα κεντρικό σημείο και παρατηρεί δύο ερεθίσματα που παρουσιάζονται διαδοχικά, διαχωρισμένα με περιόδους καθυστέρησης. Στη συνέχεια πρέπει να επιλέξει έναν μπλε στόχο εάν τα δύο ερεθίσματα ήταν ίδια, ή έναν κόκκινο στόχο εάν διέφεραν (Constantinidis και Klingberg, 2016).

Επιπλέον, οι περισσότερες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τη δυνατότητα προσαρμογής της δυσκολίας στη δοκιμασία εξάσκησης, ώστε ο βαθμός της δυσκολίας να αντιστοιχεί στο επίπεδο του συμμετέχοντα. Όταν ο συμμετέχων επιτυγχάνει το επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας αυξάνεται, ενώ όταν αποτυγχάνει η δοκιμασία γίνεται λιγότερο απαιτητική (von Bastian και Oberauer, 2014). Η ευεργετική παρουσία αυτής της προσαρμοστικότητας σε μελέτες

έχει εξακριβωθεί, καθώς σε πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι και μόνο η ύπαρξη ποικιλίας στο επίπεδο δυσκολίας που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία της μνήμης εργασίας ήταν αρκετή για την ενίσχυση της γνωστικής απόδοσης στις πειραματικές ομάδες, συγκριτικά με την ενεργή ομάδα ελέγχου (von Bastian και Eschen, 2016). Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που φαίνεται να υποστηρίζουν ότι δε μπορεί κάθε είδος γνωστικής εξάσκησης να οδηγήσει στη γενικευμένη βελτίωση (Morrison και Chein, 2011). Ορισμένες στρατηγικές εξάσκησης είναι δηλαδή περισσότερο αποτελεσματικές από άλλες στην εκμάθηση νέων δεξιοτήτων, προφανώς επειδή οι στρατηγικές αυτές διαφέρουν στον τρόπο που αξιοποιούν διάφορες διεργασίες του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη μάθηση (Voss και συν., 2012). Έχει επιπλέον εντοπιστεί ότι τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (π.χ. ηλικία, φύλο, βασικό επίπεδο γνωστικών λειτουργιών) και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εξάσκησης είναι παράγοντες που διαμεσολαβούν των αποτελεσμάτων (von Bastian και Oberauer, 2014).

2.2 Το νευρωνικό υπόστρωμα της γνωστικής μεταφοράς

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι νευρωνικοί μηχανισμοί της μεταφοράς της εξάσκησης, πρέπει κατά τους Buschkuhl και συνεργάτες (2012) να γίνει αντιληπτό ότι για να είναι αποτελεσματική η εξάσκηση μιας δοκιμασίας θα πρέπει να μοιράζεται τουλάχιστον ορισμένα στοιχεία με την υπό εξέταση δοκιμασία. Η επικάλυψη των γνωστικών συστατικών σχετίζεται με την ιδέα των κοινών νευρωνικών μηχανισμών. Η εξάσκηση δηλαδή ενός συγκεκριμένου νευρωνικού κυκλώματος, μπορεί να οδηγήσει στη μεταφορά της εξάσκησης σε άλλες δοκιμασίες που δεσμεύονται στο κύκλωμα. Άρα, η επίδραση της εξάσκησης σε μια συγκεκριμένη περιοχή του φλοιού, αναμένεται να μεταφερθεί σε άλλες δοκιμασίες και λειτουργίες βασισμένη στο γεγονός της ύπαρξης κοινών νευρωνικών δικτύων (Bäckman και Nyberg, 2013). Επομένως, για να είναι αποτελεσματική η νοητική εξάσκηση στη βελτίωση γνωστικών λειτουργιών (να επέλθει δηλαδή η μεταφορά), θα πρέπει η νοητική εξάσκηση να χρησιμοποιεί κοινό νευροανατομικό και νευροφυσιολογικό υπόβαθρο με τις γνωστικές λειτουργίες, οι οποίες ελέγχονται για βελτίωση.

Έχουν εφαρμοστεί διάφορες τεχνικές απεικόνισης εγκεφάλου, όπως δομική (Magnetic Resonance Imaging; MRI) και λειτουργική απεικόνιση (Functional Magnetic Resonance Imaging; fMRI and EEG), προκειμένου να αποκαλυφθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί νευρωνικής πλαστικότητας (McKendrick και συν., 2014). Ειδικότερα, έχει υποστηριχθεί ότι η εξάσκηση μπορεί να τροποποιήσει την πλαστικότητα του εγκεφάλου με ποικίλους τρόπους. Συνολικά οι μεταβολές αυτές της νευρικής δραστηριότητας περιλαμβάνουν: α) τα μετωπιαία-βρεγματικά δίκτυα, στα οποία η αυξημένη τοπική και μεταξύ τους συνδεσιμότητα συσχετίζεται θετικά με τη βελτίωση της επίδοσης σε δοκιμασίες (Thompson και συν., 2016) β) το μετωπιαίο-ραβδωτό σύστημα, με υψηλότερη ενεργοποίηση του ραβδωτού και του VLPFC (ventrolateral prefrontal cortex) και χαμηλότερη ενεργοποίηση του DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) μετά την εξάσκηση (Dahlin και συν., 2008) και γ) αλλαγές στον όγκο του ιππόκαμπου (Greenberg και συν., 2019). Πιο

αναλυτικά, έχει αναφερθεί η αύξηση της πυκνότητας της λευκής ουσίας στο μεσολόβιο (το οποίο συνδέεται με την περιοχή DLPFC) (McKendrick και συν., 2014) καθώς και αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας (Draganski και συν., 2004, 2006; Taubert και συν., 2010; Hamzei και συν., 2012; McKendrick και συν., 2014). Ωστόσο, όσον αφορά το τελευταίο σημείο οι Lawlor-Savage και συνεργάτες (2019) φαίνεται να διαφωνούν, καθώς ανέφεραν την απουσία σημαντικών αλλαγών στη φαιά ουσία (επιφάνεια/πυκνότητα/όγκος) στις περιοχές του προμετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού. Ακόμα σε άλλες μελέτες εντοπίζεται ότι η σύντομη εξάσκηση της μνήμη εργασίας σχετίζεται με μειώσεις της αιμοδυναμικής απόκρισης στον DLPFC (Garavan και συν., 2000; Jansma και συν., 2001; Landau και συν., 2004, 2007; Sayala και συν., 2006; Schneiders και συν., 2011; McKendrick και συν., 2014), ενώ η παρατεταμένη εξάσκηση έχει συνδεθεί με αύξηση της αιμοδυναμικής απόκρισης του DLPFC (Olesen και συν., 2004; Westerberg και Klingberg, 2007; Dahlin και συν., 2008; Jolles και συν., 2010; McKendrick και συν., 2014). Εκτός από την περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, απεικονιστικές μελέτες αναφέρουν αύξηση της αιμοδυναμικής απόκρισης στο ραβδωτό σώμα ως απόκριση στην εξάσκηση (Bäckman και συν., 2017). Επομένως, συνολικά, η εξάσκηση της μνήμη εργασίας οδηγεί σε σημαντική αναδιοργάνωση της νευρωνικής ενεργοποίησης σε όλο τον εγκέφαλο (Fine και συν., 2020).

Οι μελέτες στα ζώα έχουν επίσης διερευνήσει τις νευρωνικές βάσεις της εξάσκησης της μνήμη εργασίας σε πρωτεύοντα (Qi και Constantinidis, 2013; Zhou και συν., 2016) και σε τρωκτικά (Liu και συν., 2014; Kirschmann και συν., 2019). Στις περιπτώσεις της χρήσης και των δυο ειδών πειραματόζωων έχει διαπιστωθεί ότι η περίοδος καθυστέρησης στις δοκιμασίες εξάσκησης της μνήμη εργασίας είναι το βασικό σημείο μελέτης του νευρωνικού υποβάθρου όπου μπορεί να εντοπισθεί η αλλαγή που θα επιφέρει την πλαστικότητα (Baeg και συν., 2003; Meyer και συν., 2011; Liu και συν., 2014). Όσον αφορά τα πρωτεύοντα έχει διαπιστωθεί ότι η εξάσκηση της μνήμη εργασίας (spatial match nonmatch task) σε ομάδα πιθήκων οδήγησε σε μεγαλύτερες αλλαγές της κοιλιακής περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού, προκαλώντας αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας και ενισχύοντας την επιλεκτικότητα του ερεθίσματος. Αυτό δε συνέβη στις ραχιαίες περιοχές του (Meyer και συν., 2011). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν στη μνήμη εργασίας μετά την εξάσκηση πιθήκων επηρεάζεται από μια περισσότερο κατανεμημένη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού, διατηρώντας τη χρονική δυναμική αυτής της νευρωνικής δραστηριότητας (Tang και συν., 2019). Στην περίπτωση των τρωκτικών έχει διαπιστωθεί, ότι τα ποντίκια της ομάδας της εξάσκησης στη δοκιμασία delayed alternation task, 1-3 ημέρες μετά το τέλος της εξάσκησης, παρουσιάζουν αυξημένο LTP (long-term potentiation) στην περιοχή του προμετωπιαίου και αποκρίσεις στις CA3-προς-CA1 συνάψεις του ιππόκαμπου (Stavroulaki και συν., 2021b). Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρήθηκε συγκριτικά με τις ομάδες ενεργού και παθητικού ελέγχου. Επιπλέον, σε μελέτη με διαφορετικό πειραματικό σχεδιασμό εντοπίστηκε ότι η εξάσκηση μπορεί να επιφέρει αλλαγές στη λειτουργία ενός διεγερτικού/ανασταλτικού συναπτικού κυκλώματος προκαλώντας αύξηση της έκφρασης της

PKMζ (που διαμεσολαβεί το LTP) και συγκεκριμένα στους ενδονευρώνες που εκφράζουν τη σωματοστασίνη (Chung και συν., 2019).

Επίσης, στα ζώα η εξάσκηση σχετίζεται με αλλαγές στην συναπτική πλαστικότητα αναφορικά με τη δενδριτική μορφολογία. Οι δενδριτικές άκανθες είναι μικροσκοπικές προεξοχές που βρίσκονται στους δενδρίτες των νευρώνων (Calabrese και συν., 2006; Tan, 2015). Οι δενδριτικές άκανθες αντιπροσωπεύουν θέσεις συναπτικής επαφής και αποτελούνται κυρίως από πολυμερισμένη ακτίνη ή νηματώδη ακτίνη. Άρα αντιπροσωπεύουν θέσεις συναπτικής επαφής και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι κυρίως διεγερτικές (Kiron και συν., 1999; Tan, 2015). Λόγω των μεγάλων διαφορών στο σχήμα τους, χρησιμοποιούνται συχνά οι παρακάτω όροι για τη διάκριση τους: "μανιτάρι", "λεπτό ή φιλόποδα" ή "σφαίρα" (Bonhoeffer και Yuste, 2002; Alvarez και Sabatini, 2007; Tan, 2015). Επομένως, η εξάσκηση σε τρωκτικά με δοκιμασία (βασιζόμενη στην περιοχή του ιππόκαμπου) μάθησης χωρικού λαβυρίνθου έχει συσχετιστεί με παροδικές αυξήσεις στην πυκνότητα των δενδριτικών ακανθών (Beltran-Campos και συν., 2011), ενώ η εξάσκηση σε άλλες δοκιμασίες αλλά εξαρτώμενες από τον ιππόκαμπο, συνδέονται με αλλαγές στη συναπτική δομή (Leuner και συν., 2003; Villanueva-Espino και συν., 2019). Επίσης, η γνωστική εξάσκηση σε πρόσφατη μελέτη προκάλεσε αύξηση των βασικών και κορυφαίων δενδριτών στην περιοχή του ιπποκάμπου CA1 σε αρσενικούς αρουραίους, σε αντιθεση με τους θηλυκούς που παρουσίασαν μόνο αναδιαμόρφωση (remodeling) στους κορυφαίους δενδρίτες της ίδιας περιοχής. Τέλος, και στα δυο φύλα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της πυκνότητας των δενδριτικών ακανθών των νευρώνων της CA1 και CA3 περιοχής (Villanueva-Espino και συν., 2019). Επίσης, η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μπορεί να επάγει μοριακές αλλαγές, όπως η ενεργοποίηση ή η καταστολή γονιδίων και την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης (Gruden και συν., 2013; Cassanelli και συν., 2015; Constantinidis και Klingberg, 2016). Ειδικότερα, σύμφωνα με τον Gruden και τους συνεργάτες (2013), η εξάσκηση σε υδάτινο λαβύρινθο για 4 ημέρες σε αρουραίους οδήγησε σε αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων Casp3, Ascl1 και S100a6. Αυτά τα γονίδια σχετίζονται με νευρογένεση, απόπτωση και νευροπλαστικότητα.

2.3 Οι επιδράσεις της γνωστικής εξάσκησης σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες ανθρώπινου δείγματος

Στην περίπτωση της παιδικής ηλικίας οι περισσότερες μελέτες διερεύνησης των επιδράσεων της γνωστικής εξάσκησης έχουν πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο των μαθησιακών επιδόσεων (Söderqvist και Nutley, 2015; Blankenship και συν., 2018). Οι έρευνες αυτές υποδεικνύουν ισχυρή συνδεσιμότητα μεταξύ της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας και των ακαδημαϊκών επιτευγμάτων. Επομένως, έχει διαπιστωθεί ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μέσω της δοκιμασίας n-back οδήγησε όχι μόνο σε βελτιώσεις της ίδιας της μνήμης εργασίας σε παιδιά (8-10 ετών), αλλά και στη ρευστή νοημοσύνη τους (Jaeggi και συν., 2011; Peng και συν., 2017). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ύπαρξη της κοντινής και απομακρυσμένης μεταφοράς της

εξάσκησης διαπιστώθηκε με τη σύγκριση της πειραματικής ομάδας με ενεργητικές και παθητικές ομάδες ελέγχου. Οι ωφέλιμες αυτές επιδράσεις στο συγκεκριμένο γνωστικό τομέα έχουν εντοπιστεί και σε ποιο πρόσφατη μελέτη με τη χρήση δοκιμασιών εξάσκησης της μνήμης εργασίας, οι οποίες χορηγήθηκαν τόσο στην περίπτωση της επαναλαμβανόμενης εξάσκησης όσο και στην συνθήκη ανάκλησης στοιχείων (Swanson και συν., 2018). Επίσης, χρησιμοποιώντας το πληροφοριακό σύστημα Cogmed εξάσκησης της μνήμης εργασίας, διαπιστώθηκε σε παιδιά ηλικίας 7-12 με σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) απομακρυσμένη μεταφορά της εξάσκησης στα ελλείμματα που προκαλούνται από το σύνδρομο. Η βελτιωμένη εικόνα που ακολουθεί την εξάσκηση έχει εντοπιστεί και σε εφήβους (Leone de Voog και συν., 2016; Beloe και συν., 2019; Zhao και συν., 2019). Ειδικότερα, εντοπίστηκε ότι η χρήση δοκιμασιών εξάσκησης της μνήμης εργασίας μέσω υπολογιστή οδήγησε σε βελτιώσεις της μνήμης εργασίας, καθώς και σε μεταφορά της εξάσκησης στο πλαίσιο της βραχύβιας και μακροπρόθεσμης συναισθηματικής λειτουργικότητας (Leone de Voog και συν., 2016). Επιπλέον, κατά τους Beloe και Derakshan (2019) έφηβοι που εξασκούνταν σε μια σύνθετη δοκιμασία εξάσκησης (dual n-back task) μείωσαν τα αναφερόμενα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, αποτέλεσμα που διατηρήθηκε και στον επανέλεγχο. Τέλος, μέσω δοκιμασίας εξάσκησης της μνήμης εργασίας με χρήση υπολογιστή παρατηρήθηκε σε έφηβους ηλικίας 13-15 χρονών (συγκρινόμενοι με μια ενεργή ομάδα ελέγχου) η ύπαρξη απομακρυσμένης μεταφοράς της εξάσκησης σε δοκιμασίες αξιολόγησης της προοπτικής μνήμης καθώς και σε δοκιμασίες συνεχούς ενημέρωσης. Εντούτοις οι επιδράσεις αυτές δεν παρατηρήθηκαν στην περίπτωση του επανέλεγχου (Zhao και συν., 2019). Παρόλα αυτά η εξάσκηση της μνήμης εργασίας ήταν ανεπιτυχής στην περίπτωση της μελέτης της μαθητικής ικανότητας σε παιδιά (Nelwan και συν., 2018) καθώς και του γνωστικού ελέγχου και της προσοχής σε εφήβους (Rosenbaum και συν., 2017; Ackermann και συν., 2018). Αιτίες αυτών των αρνητικών αποτελεσμάτων αφορούν το μειωμένο κίνητρο για την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου εξάσκησης και το μεγάλο ποσοστό απόσυρσης των συμμετεχόντων (Rosenbaum και συν., 2017; Nelwan και συν., 2018; Stavroulaki και συν., 2021a).

Στην περίπτωση των ενηλίκων έχει διαπιστωθεί ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μπορεί να οδηγήσει σε ωφέλιμες επιδράσεις τόσο σε κοντινές όσο και σε απομακρυσμένες ως προς τη δοκιμασία εξάσκησης γνωστικές λειτουργίες (Jaeggi και συν., 2008). Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι η εξάσκηση μέσω της δοκιμασίας n-back οδήγησε σε σημαντική και ειδική ως προς τη δοκιμασία επέκταση των σύνθετων ικανοτήτων που απαιτεί η δοκιμασία, συνοδευόμενες από αλλαγές στη σχέση μεταξύ του φορτίου της μνήμης εργασίας και της ενεργοποίησης της (Thompson και συν., 2016). Επίσης, ο Waris και οι συνεργάτες του (2015) εντόπισαν ότι η πειραματική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρουσίασε βελτιωμένη επίδοση σε δοκιμασία n-back, ακολουθούμενη από μια δοκιμασία συνεχής ενημέρωσης. Ύπαρξη κοντινής μεταφοράς στη μνήμη εργασίας έχει παρατηρηθεί μάλιστα δεόντως μέσω της εξάσκησης σε δοκιμασίες συνεχής ενημέρωσης (Linares και συν., 2018; Laine και συν., 2018). Ωστόσο, ο κύριος

όγκος των μελετών προσπαθεί να εντοπίσει κατά πόσον η εξάσκηση μπορεί να οδηγήσει σε μεταφορά σε διαφορετικές ως προς αυτήν που εξασκείται λειτουργίες. Αυτό έχει εντοπιστεί όσον αφορά τη λειτουργία της επεισοδιακής μνήμης (Rudebeck και συν., 2012), τη συλλογιστική (Stephenson και Halpern, 2013), την αναστολή απόκρισης και τον έλεγχο προσοχής (Sarı και συν., 2016), καθώς και τη γνωστική ευελιξία (Brehmer και συν., 2012; Waris και συν., 2015). Οι επιδράσεις της εξάσκησης της μνήμης εργασίας έχουν εντοπιστεί και σε διαφορετικά πλαίσια, όπως η συναισθηματική ρύθμιση (Xiu και συν., 2016, 2018), ο έλεγχος των επιπέδων του άγχους (Pan και συν., 2020) και συνολικά η καθημερινή λειτουργικότητα (Spencer-Smith και Klingberg, 2015). Επομένως, μέσω της εξάσκησης της μνήμης εργασίας οι συμμετέχοντες θα μπορούν να οδηγηθούν σε βελτιωμένη ρύθμιση των συναισθημάτων τους (Barkus, 2020). Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μπορεί να συνδεθεί με διαφορετικού τύπου παρεμβάσεις για πιο συνεπή αποτελέσματα (Au και συν., 2016). Μια τέτοια μορφής παρέμβαση είναι η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) όπου σε συνδυασμό με την εξάσκηση, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επίδοσης σε μη σχετικές ως προς τη μνήμη εργασίας δοκιμασίες. Βέβαια δεν παρατηρήθηκε κάποια ευεργετική επίδραση από το συνδυασμό των δυο παρεμβάσεων στις ανασταλτικές εργασίες ελέγχου που διερευνήθηκαν (Ke και συν., 2019).

Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές αναφορές μη ύπαρξης της μεταφοράς της εξάσκησης σε πλήθος γνωστικών λειτουργιών (Melby-Lervag και συν., 2013; Au και συν., 2015; Melby-Lervag και συν., 2016). Ειδικότερα, η εξάσκηση της μνήμης εργασίας απέτυχε να επιφέρει βελτιώσεις σε εκτελεστικές λειτουργίες (Eitherton και συν., 2019; Gordon και συν., 2019), στη συλλογιστική ικανότητα (Linares και συν., 2019) και στη δηλωτική μνήμη (Shahar και συν., 2018). Επίσης, δε φαίνεται συγκριτικά με ομάδες ελέγχου να βελτίωσε τη λήψη αποφάσεων και την ευαλωτότητα στη λήψη ρίσκου (Kable και συν., 2017; De Simoni και von Bastian 2018). Λόγω αυτής της αμφισημίας έχουν διεξαχθεί αρκετές μετα-αναλύσεις που προσπάθησαν να διευκρινίσουν αυτά τα αποτελέσματα, καθώς και τις αιτίες των μικτών αποτελεσμάτων. Ειδικότερα, οι Melby-Lervag και συνεργάτες (2016) διενήργησε μια μετα-ανάλυση για την εντόπιση μεταφοράς εξάσκησης σε λειτουργίες όπως η λεκτική ικανότητα και μη, η αποκωδικοποίηση λέξεων, η κατανόηση ανάγνωσης και η αριθμητική. Οι μελέτες που περιελάμβαναν είχαν τον κλασικό πειραματικό σχεδιασμό της πρώτης βασικής συνεδρίας, του συστήματος εξάσκησης και του μετα-ελέγχου. Επίσης, βασική προϋπόθεση ήταν όλες οι μελέτες να περιλαμβάνουν στο σχεδιασμό τους ομάδα ελέγχου. Δεν εντόπισαν όμως κανένα αποδεικτικό στοιχείο εμφάνισης απομακρυσμένης μεταφοράς σε δοκιμασίες λεκτικής ή μη λεκτικής ικανότητας, κατανόησης ανάγνωσης και αριθμητικής συγκριτικά με την προηγούμενη μετα-ανάλυση τους (Melby-Lervag και συν., 2013). Εν αντιθέσει, οι Au και συνεργάτες (2015) στη μετα ανάλυση τους είχαν εντοπίσει μια μικρή επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη συλλογιστική. Οι συγκεκριμένοι επίσης ερευνητές (Au και συν., 2015) προσπάθησαν να ανακεφαλαιώσουν τις αιτίες αυτής της διαφωνίας μεταξύ των αποτελεσμάτων. Βασική αιτία θα μπορούσε κατά τους ίδιους να είναι οι ατομικές διαφορές στις

προϋπάρχοντες γνωστικές ικανότητες προς εξέταση και τα κίνητρα των συμμετεχόντων. Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλουν σε αυτή τη διχογνωμία είναι οι διαφορές στα πρωτόκολλα εξάσκησης, οι τρόποι μέτρησης των αποτελεσμάτων ή τις ατομικές διαφορές στο αποτέλεσμα της εξάσκησης (Jaeggi και συν., 2011, 2014; Shah και συν., 2012; Stavrulaki και συν., 2021a). Δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες περιλάμβαναν άνδρες και γυναίκες, πιθανές διαφορές φύλου καθώς και συγκεκριμένης ηλικίας θα μπορούσαν επίσης να οδηγήσουν σε αυτές τις αποκλίσεις (Stavrulaki και συν., 2021a).

Έχει αποδειχθεί επίσης ότι ειδικά σχεδιασμένα εργαλεία γνωστικής εξάσκησης μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά τους ηλικιωμένους, επηρεάζοντας τη νευρική τους πλαστικότητα. Στην πραγματικότητα, πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι ορισμένες μορφές γνωστικής παρέμβασης (π.χ. εξάσκηση της ταχύτητα επεξεργασίας) σε υγιείς ηλικιωμένους μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην καθημερινή λειτουργικότητα τους (Wolinsky και συν., 2013; Rebok και συν., 2014; Simon και συν., 2018) και ακόμη και να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας 10 χρόνια μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος εξάσκησης (Edwards και συν., 2017; Simon και συν., 2018). Παρόλο που υπάρχουν πολλές μορφές γνωστικής εξάσκησης, η εξάσκηση της μνήμη εργασίας έχει συγκεντρώσει τη μεγαλύτερη προσοχή σε υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες. Ωστόσο, η βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτής της εξάσκησης σε ηλικιωμένους ενήλικες είναι αμφιλεγόμενη. Από τη μία πλευρά, μελέτες έδειξαν ότι η εξάσκηση σε ηλικιωμένους θα μπορούσε να ενάγει σημαντικά κέρδη τόσο στις σχετικές με την εξάσκηση δοκιμασίες όσο και σε λιγότερο παρόμοιες. Φαίνεται δηλαδή να υπάρχουν κάποιες βελτιώσεις σε μη εξασκούμενες δοκιμασίες που μοιράζονται κάποιες γνωστικές διαδικασίες με τη δοκιμασία προς εξάσκηση, αν και είναι συνήθως μικρές όσον αφορά το μέγεθος του αποτελέσματος (Karbach και Verhaeghen, 2014; Borella και συν., 2017). Εν αντιθέσει, σε άλλες μελέτες, η ύπαρξη απομακρυσμένης μεταφοράς της εξάσκησης σε δοκιμασίες που αντικατοπτρίζουν τις λειτουργίες σε άλλους γνωστικούς τομείς είναι δύσκολο να εντοπιστεί, καθώς τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιόμορφα μεταξύ των μελετών (Carrelli και συν., 2013; Simons και συν., 2016; Karbach και Verhaeghen, 2016; Simon και συν., 2018). Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις μεταφοράς σε σημαντικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής (Rebok και συν., 2014; Edwards και συν., 2017; Cantarella και συν., 2017; Simon και συν., 2018). Αυτά τα διφορούμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές στις μελέτες όπως ο τύπος, η ένταση και η διάρκεια των προγραμμάτων εξάσκησης και τα χαρακτηριστικά των ομάδων ελέγχου (ενεργή ή παθητική) (Karbach και Verhaeghen, 2014). Τέλος, ένας άλλος συγχυτικός παράγοντας στα αποτελέσματα είναι το εύρος ηλικίας των συμμετεχόντων (Matysiak και συν., 2019). Ειδικότερα, κατά τους Matysiak και συνεργατών (2019) μελέτες που εμπλέκουν συμμετέχοντες νεότερης ηλικίας (<74 ετών) αποκόμιστηκαν μεγαλύτερα κέρδη από την εξάσκηση σε αντιθέσει με μελέτες με μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος (75-87 ετών), όπου αναφέρονταν μικτά ευρήματα όσον αφορά τη μεταφορά.

2.4 Οι επιδράσεις της γνωστικής εξάσκησης σε πειραματόζωα

Σε αντίθεση με τις μελέτες διερεύνησης των επιδράσεων της γνωστικής εξάσκησης ανθρώπινου δείγματος, οι αντίστοιχες έρευνες με τη χρήση πειραματόζωων είναι αρκετά περιορισμένες. Επιπλέον, λόγω του μικρού μεγέθους τους δεν είναι δυσδιάκριτη η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων τους σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και διαφορετικά φύλα. Ειδικότερα, όσον αφορά τη χρήση τρωκτικών έχει εντοπιστεί ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας ενισχύει την επίδοσή τους σε μια μεγάλη ποικιλία γνωστικών δοκιμασιών (Light και συν., 2010; Ioakeimidis και συν., 2018). Αναλυτικότερα, στην περίπτωση της πρώτης μελέτης (Light και συν., 2010) διερευνήθηκε η επίδοση στην επιλεκτική προσοχή. Δηλαδή είχε εντοπιστεί ότι η εξάσκηση οδήγησε σε βελτίωση της επιλεκτικής προσοχής των ζώων και της γνωστικής ευελιξίας χρησιμοποιώντας μια ανάλογη δοκιμασία με τη δοκιμασία σε ανθρώπους επιλεκτικής προσοχής (Stroop task), καθώς και της χωρικής μνήμης αξιοποιώντας τη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου. Αυτή η βελτίωση της γενικής γνωστικής απόδοσης μετριάστηκε όταν μειώθηκαν οι απαιτήσεις της επιλεκτικής προσοχής. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν στοιχεία ότι η γενική γνωστική απόδοση ενός ζώου σχετίζεται αιτιωδώς με την πρότερη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας και την επιλεκτική προσοχή, παρέχοντας ένα πλαίσιο υιοθέτησης στρατηγικών συμπεριφοράς για την ενίσχυση αυτών των ικανοτήτων. Η ικανότητα της γνωστικής ευελιξίας έχει διερευνηθεί και σε μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι όταν ποντίκια εξασκούνται στη δοκιμασία delayed alternation task για 9 μέρες συγκριτικά με ομάδες ποντικών ενεργητικού ή παθητικού ελέγχου, η ικανότητα της προσαρμοστικότητας (η οποία ελέγχθηκε με τη δοκιμασία attentional set shifting) βελτιώθηκε (Stavroulaki και συν., 2021b). Το αποτέλεσμα αυτό είχε εντοπισθεί και στο παρελθόν αλλά σε μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα ζώων (18 μηνών), αφού ο Matzel (και συν., 2011) διαπίστωσε επίσης ότι η “longitudinal attentional engagement” αποτρέπει τα ποντίκια από γνωστικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την ηλικία και την έλλειψη γνωστικής προσαρμοστικότητας. Επίσης, η εξάσκηση της μνήμης εργασίας οδήγησε σε βελτιώσεις και στην περίπτωση της μνήμης αναφοράς (Ioakeimidis και συν., 2018), καθώς διαπιστώθηκε ότι η πειραματική ομάδα είχε καλύτερες επιδόσεις συγκριτικά με τις άλλες δυο ομάδες ελέγχου. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας μειώνει την παρουσία αρνητικών συμπεριφορών, όπως ο εθισμός (Boivin και συν., 2015) και κατά τη διάρκεια της εφηβείας αναστρέφει τα ελλείμματα σε δοκιμασίες εκτελεστικής λειτουργίας, λόγω της προγεννητικής έκθεσης σε αιθανόλη (Waddell και Mooney, 2017). Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε ότι 9 μέρες γνωστικής εξάσκησης μείωσε την εξαρτώμενη προτίμηση θέσης στην κοκαΐνη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Μάλιστα, η παρατηρήσιμη αυτή συμπεριφορά είχε μεγάλη διάρκεια στο χρόνο, καθώς ανάμεσα στην εξάσκηση και στον έλεγχο της προτίμησης θέσης διαμεσολάβησε ένα διάστημα 4 εβδομάδων. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, τα ποντίκια της πειραματικής ομάδας που εξασκήθηκαν σε μια δοκιμασία αποφυγής θέσης (active place avoidance task) βελτίωσαν το μαθησιακό τους ποσοστό σε άλλες δοκιμασίες, όπως η αριστερή / δεξιά διάκριση θέσης (left/right discrimination task) (Chung και συν., 2019).

Σχετικά με την περίπτωση των μη ανθρωπίνων πρωτεύοντων οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί διερευνούν τις επιδράσεις της γνωστικής εξάσκησης στο πλαίσιο των νευρωνικών αλλαγών που εντοπίζονται, παρά στο αυτό καθ' αυτό αποτέλεσμα της εξάσκησης στην ίδια ή σε άλλες γνωστικές δοκιμασίες (π.χ. Qi και συν., 2012; Qi και Constantinidis, 2012). Παρόλα αυτά έχει εντοπισθεί ότι η γνωστική εξάσκηση οδηγεί σε βελτιώσεις στη χωρική δοκιμασία match nonmatch (Meyer και συν., 2011), καθώς και στη δοκιμασία oculomotor delayed response (Zhou και συν., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ (Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΥΕΛΙΞΙΑΣ)

3.1 Τα χαρακτηριστικά της γνωστικής ευελιξίας

Σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον, η συμπεριφορά πρέπει να είναι προσαρμοσμένη και εύελικτη ως προς αυτό. Η γνωστική ευελιξία είναι η ικανότητα προσαρμογής της στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς ως απόκριση στις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις κάθε καταστάσεως (Klanker και συν., 2013). Αναφέρεται δηλαδή στη δυνατότητα κάθε ατόμου να αφοσιωθεί αποτελεσματικά στην κάθε εργασία, να αποδεσμευτεί από κάθε προηγούμενη, να διαμορφώσει εκ νέου ένα καινούριο σύνολο απόκρισης και να εφαρμόσει αυτό το σύνολο σε μια καινούρια εργασία (Dajani και Uddin, 2015). Η ικανότητα αυτή έχει επίσης συσχετιστεί και φαίνεται και να ενεργοποιείται από τα κάτω προς τα πάνω στοιχεία του περιβάλλοντος, τα οποία συμπεριλαμβάνουν επιπλέον υποσυνείδητες ενδείξεις (Braem και Egner, 2018).

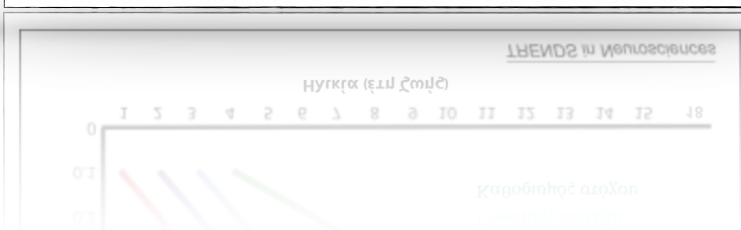
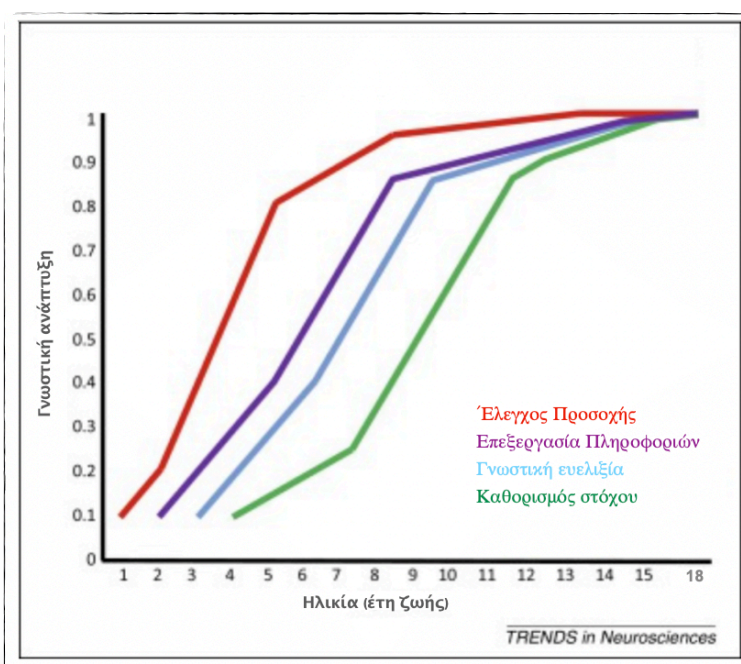
Η γνωστική ευελιξία είναι ένας από τους γνωστικούς τομείς που ομαδοποιούνται ως εκτελεστικές λειτουργίες ή εκτελεστικός έλεγχος. Ως λειτουργία είναι απαραίτητη για το γνωστικό έλεγχο της συμπεριφοράς, δηλαδή την επιλογή και τον έλεγχο με επιτυχία συμπεριφορών που διευκολύνουν την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων (Gilbert και Burgess, 2008). Η γνωστική ευελιξία επιπλέον μπορεί να θεωρηθεί και το άθροισμα εμπλεκόμενων πτυχών εκτελεστικών λειτουργιών που απαιτούν όμως την εναλλαγή, ή την αναδιάρθρωση της απόκρισης ενός ατόμου ως προς ένα καινούριο στόχο. Κατά κύριο λόγο η δεξιότητα αυτή εμπλέκεται με τις πτυχές της σιωπηρής ανίχνευσης και της προσοχής, της μνήμης εργασίας, της αναστολής και της εναλλαγής (Dajani και Uddin, 2015). Η διαδικασία σιωπηρής ανίχνευσης είναι κατά τους Dajani και Uddin (2015) το πρώτο βήμα για την κατανομή της προσοχής και τη συνακόλουθη εφαρμογή ευέλικτων συμπεριφορών. Ως προς την αναστολή, αυτή είναι καίριο κομμάτι της γνωστικής ευελιξίας καθώς στην περίπτωση της ανάγκης προσαρμογής νέων συμπεριφορών στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον, οι συμπεριφορές που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως πρέπει να ανασταλούν. Τέλος, η διαδικασία εναλλαγής έχει εξεταστεί σαφώς λιγότερο, καθώς είναι αρκετά δύσκολο να εξεταστεί μεμονωμένα από τις άλλες διαδικασίες που εμπλέκουν τη γνωστική ευελιξία (Dajani και Uddin, 2015).

Όσον αφορά την ανάπτυξη της έχει διαπιστωθεί ότι η αυτή ξεκίνα από τα τρία ως τα πέντε έτη ακολουθώντας ένα αναπτυξιακό συνεχές που εκτείνεται από την παιδική ηλικία ως την ενηλικίωση (Morton και συν., 2009). Βέβαια, οι ικανότητες με τις οποίες σχετίζεται όπως η

αναστολή, ο σχεδιασμός και η μνήμη εργασίας ακολουθούν διαφορετικές αναπτυξιακές τροχιές από τη γνωστική ευελιξία. Η αναστολή αναπτύσσεται ήδη από τους πρώτους 12 μήνες ζωής και ωριμάζει σε μεγάλο βαθμό στην ηλικία των 10 έως 12 ετών. Η μνήμη εργασίας εμφανίζεται επίσης νωρίς στην παιδική ηλικία και συνεχίζει να βελτιώνεται σε όλη την εφηβεία (Hunter και Sparrow, 2012; Dajani και Uddin, 2015). Ταχύτερες και πιο ακριβείς δεξιότητες γνωστικής ευελιξίας κατά την ενηλικίωση μπορούν να αποδοθούν σε βελτιώσεις σε ικανότητες όπως η ταχύτητα αντίληψης, το ανώτερο επίπεδο μνήμης εργασίας (Cepeda και συν., 2001; Dajani και Uddin, 2015), η αυξημένη αντίσταση σε παρεμβολές που προκύπτουν από άσχετα ερεθίσματα (Cragg και Nation, 2009; Dajani και Uddin, 2015), οι βελτιωμένες ικανότητες αναδιάρθρωσης (Manzi και συν., 2011; Dajani και Uddin, 2015) και η χρήση μιας σχετιζόμενης με την εργασία επεξεργασίας (Chatham και συν., 2012; Dajani και Uddin, 2015). Η προσαρμοστικότητα βέβαια έχει συσχετιστεί και με άλλες γνωστικές ικανότητες όπως, η νοημοσύνη και η κατανόηση του προφορικού και γραπτού λόγου (Colzato και συν., 2006). Όσο μεγαλύτερη γνωστική ευελιξία υποδεικνύει ένα άτομο τόσο αυτή σχετίζεται με θετικά αποτελέσματα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, όπως καλύτερη ικανότητα ανάγνωσης στην παιδική ηλικία (De Abreu και συν., 2014; Dajani και Uddin, 2015). Επίσης, τα υψηλότερα ποσοστά γνωστικής ευελιξίας έχει φανεί ότι σχετίζονται με υψηλότερη αντοχή σε δυσμενή γεγονότα και στο στρες στην ενηλικίωση (Genet και Siemer, 2011; Dajani και Uddin, 2015), υψηλότερα επίπεδα δημιουργικότητας στην ενήλικη ζωή (Chen και συν., 2014; Dajani και Uddin, 2015) και καλύτερη ποιότητα ζωής σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Davis και συν., 2010; Dajani και Uddin, 2015). Bäckman και συν., 2017).

Εικόνα 8.

Η αναπτυξιακή πορεία της γνωστικής ευελιξίας και άλλων σχετιζόμενων με αυτήν εκτελεστικών λειτουργιών (Πηγή: Προσαρμόστηκε από Anderson, 2002).



3.2 Το νευρωνικό υιόοτρωμα της γνωστικής ευελιξίας

Οι δομές που εμπλέκονται στη γνωστική ευελιξία έχουν εκτενώς διερευνηθεί με τη χρήση διάφορων μεθόδων και τεχνικών. Ένα μεγάλο σύνολο νευρογνωστικής έρευνας προτείνει ότι ένα νευρωνικό δίκτυο που περιλαμβάνει προμετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές εμπλέκεται στον γνωστικό έλεγχο (Armbruster και συν., 2012). Το κύκλωμα αυτό περιλαμβάνει υψηλού επιπέδου φλοιικές περιοχές (VLPFC, DLPFC), τον προκινητικό φλοιό, το βρεγματικό φλοιό, τον κροταφικό λοβό, καθώς και υποφλοιώδεις δομές όπως ο θάλαμος (Kim και συν., 2012; Niendam και συν., 2012). Ειδικότερα, όσον αφορά την περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού έχει διαπιστωθεί ότι βλάβες σε τμήματα του οδηγεί σε τμηματικά ελλείμματα σε ξεχωριστές μορφές γνωστικής ευελιξίας. Βλάβες στον κορχομετωπαίο λοβό θεωρείται ότι επηρεάζουν συγκεκριμένα την αντίστροφη μάθηση αλλά όχι την αλλαγή του κανόνα (Dias και συν., 1996; McAlonan και Brown, 2003; Hornak και συν., 2004; Boulougouris και συν., 2007). Αντίστροφες επιπτώσεις παρατηρούνται στην περιοχή του πλευρικού προμετωπιαίου φλοιού (στα τρωκτικά) (Uylings και συν., 2003), με την αντίστροφη μάθηση να μένει ανεπηρέαστη αλλά να επηρεάζει την αλλαγή σε διαφορετικό κανόνα (Owen και συν., 1991; Dias και συν., 1996, 1997; Birrell και Brown, 2000; Bissonette και συν., 2008). Αναφορικά με την VLPFC κατά τους Dajani και Uddin (2015) οι Dippel και Beste (2015) υποστήριξαν ότι η περιοχή αυτή προάγει την επιλογή μιας στρατηγικής που ιεραρχικά εντάσσει δράσεις κατά τη διάρκεια εργασιών που απαιτούν περίπλοκη αλληλουχία των κινητικών ενεργειών. Τα δεδομένα τους υποδηλώνουν ότι η δεξιά VLPFC υποστηρίζει την επιλογή του πιο αποτελεσματικού συνόλου απόκρισης, όταν το άτομο έρχεται αντιμέτωπο με μια εργασία που απαιτεί διάφορες πιθανές απαντήσεις.

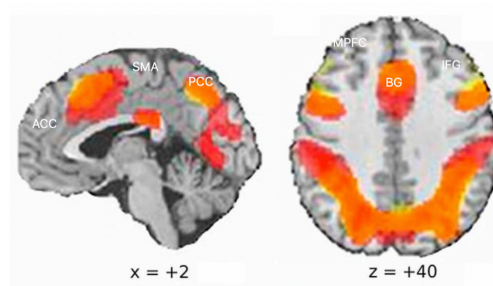
Μια άλλη σημαντική περιοχή όσον αφορά τη γνωστική ευελιξία είναι η περιοχή του βρεγματικού φλοιού. Οι βρεγματικοί φλοιοί τείνουν να δείχνουν ισχυρότερη ενεργοποίηση από τις προμετωπικές περιοχές κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών γνωστικής ευελιξίας (Smith και συν., 2004; Wager και συν., 2004). Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της απαιτούμενης προσοχής για την επιτυχημένη εναλλαγή σχημάτων απόκρισης. Έτσι, η εμπλοκή της μπορεί να μην σχετίζεται ειδικά με τις διαδικασίες μετατόπισης, οι οποίες είναι πιθανό να βασίζονται σε προμετωπιαίους φλοιούς. Τέλος, η περιοχή του ραβδωτού σώματος φαίνεται επίσης να έχει σημαντικό ρόλο λόγω των προβολών της περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού σε αυτήν (Rogers και συν., 2000; Floresco και συν., 2006α; Ragozzino, 2007; Clarke και συν., 2008; Castane και συν., 2010). Τόσο, οι μελέτες βλάβης όσο και απεικονιστικές μελέτες υποδεικνύουν ότι διαφορετικοί τύποι γνωστικής ευελιξίας ρυθμίζονται από το επικαλυπτόμενο κύκλωμα μετωπιαίου-ραβδωτού (Klanker και συν., 2013). Συγκεκριμένα, εμπλέκονται στην αντίστροφη μάθηση (Divac, 1971; Dias και συν., 1996; Rogers και συν., 2000; McAlonan και Brown, 2003; Bellebaum και συν., 2008; Clarke και συν., 2008; Castane και συν., 2010; Ghahremani και συν., 2010), όπως και στην εναλλαγή κανόνων (Owen και συν.,

1991; Dias και συν., 1996; Birrell και Brown, 2000; Sohn και συν., 2000; Manes και συν., 2002; Ragozzino, 2007; Graham και συν., 2009).

Εικόνα 9.

Δραστηριότητα στη δοκιμασία εναλλαγής κανόνα και αναστολής παρεμβολών

(Πηγή: Προσαρμοσθηκε από Armbruster-Genç και συν., 2016).



3.3 Περιπτώσεις γνωστικής ακαμψίας

Καθώς οι εκτελεστικές δεξιότητες καθίστανται όλο και πιο αποτελεσματικές εφόσον οι έφηβοι προχωρούν στην ενηλικίωση, το άθροισμα των διαφόρων εκτελεστικών δυσλειτουργιών που έχουν συσσωρευτεί με την πάροδο του χρόνου μπορεί να έχει τη μεγαλύτερη επίδραση κατά την ενηλικίωση (Dajani και Uddin, 2015). Τα μειωμένα επίπεδα γνωστικής ευελιξίας και μνήμης εργασίας σχετίζονται με μια σειρά ακαδημαϊκών ελλειμμάτων από την ανάγνωση έως πιο σύνθετες δεξιότητες (de Abreu και συν., 2014). Στους ενήλικες, η γνωστική δυσκαμψία σχετίζεται με ποικίλα κλινικά συμπτώματα, όπως μεγαλύτερη διάρκεια της ασθένειας της διατροφικής διαταραχής (Tchanturia και συν., 2011).

Επίσης, ελλείμματα γνωστικής ευελιξίας έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (Sergeant και συν., 2003; Willcutt και συν., 2005; Rommelse και συν., 2007), την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Chamberlain και συν., 2007; Britton και συν., 2010; Odlaug και συν., 2010; Ornstein και συν., 2010), την ανορεξία, τη βουλιμία (Tchanturia και συν., 2004; Gillberg και συν., 2007; Tchanturia και συν., 2011; Galimberti και συν., 2012) και τη κατάθλιψη (Marazziti και συν., 2010; Meiran και συν., 2011; Lee και συν., 2012) μεταξύ άλλων. Σε κάθε μία από αυτές τις διαταραχές εμφανίζονται ποικίλες πτυχές της γνωστικής ακαμψίας. Για παράδειγμα, οι έφηβοι με νευρική ανορεξία έχουν αξιοσημείωτες μειώσεις στις ικανότητες μετατόπισης της απόκρισης τους, το οποίο αποτέλεσμα (Tchanturia και συν., 2011) μπορεί να συνδέεται με ατελή ωρίμανση του προμετωπιαίου φλοιού, η οποία σχετίζεται με τον υποσιτισμό. Επιπλέον, ελλείμματα γνωστικής ευελιξίας είναι ιδιαίτερα ορατά στην περίπτωση του αυτισμού (Corbett και συν., 2009; D’Cruz και συν., 2013) και φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συνδεδεμένα με τα βασικά συμπτώματα της διαταραχής.

3.4 Οι δοκιμασίες εκτίμησης της γνωστικής ευελιξίας

Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της γνωστικής ευελιξίας ποικίλλουν σημαντικά στο σχεδιασμό και στον τρόπο με τον οποίο χαρακτηρίζουν την ευέλικτη έναντι της άκαμπτης απόκρισης (Pope και συν., 2018). Ως επί το πλείστον, οι δοκιμασίες διακρίνονται σε δυο κατηγορίες στις forced-switch ή cue-switch. Οι πρώτες καθοδηγούν τους συμμετέχοντες πρώτα να

μάθουν μια μέθοδο λύσης και στη συνέχεια απαιτούν αλλάζοντας τις συνθήκες ανταμοιβής να την εγκαταλείψουν και να την αντικαταστήσουν με κάποια άλλη. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι δοκιμασίες Discrimination Reversals και Card Sorting (π.χ. Wisconsin Card Sorting task) (Pope και συν., 2018) και έχουν αναπτυχθεί για ανθρώπους, για μη ανθρώπινα πρωτεύοντα καθώς και για τρωκτικά. Στην περίπτωση αυτών των δοκιμασιών ως βαθμός εμμονής χαρακτηρίζεται η προσκόλληση σε λάθος μοτίβο απόκρισης (δηλαδή ο αριθμός των λανθασμένων δοκιμών) προτού υιοθετηθεί η νέα, σωστή στρατηγική λύσης (Pope και συν., 2018).

Ομοίως, οι δοκιμασίες cue-switch αξιολογούν την ικανότητα των ατόμων να αλλάζουν μεταξύ γνωστών στρατηγικών, συγκρίνοντας όμως τις δοκιμές που απαιτούν από τα άτομα είτε να επαναλάβουν την προηγούμενη στρατηγική τους (δοκιμές παραμονής) είτε να στραφούν σε άλλη στρατηγική (εναλλαγή δοκιμών) στο ρεπερτόριο τους (Stoet και Snyder, 2008; Zelazo, 2008; Pope και συν., 2018). Οι περιπτώσεις αυτών των δοκιμασιών είναι πιο απαιτητικές καθώς τόσο τα παιδιά όσο και οι ενήλικες παρουσιάζουν έντονα ελλείμματα στο χρόνο απόκρισης ή / και την ακρίβεια στην εναλλαγή δοκιμών σε σύγκριση με τις δοκιμές παραμονής (Diamond και Kirkham, 2005; Stoet και Snyder, 2008; Luwel και συν., 2009; Ionescu, 2012; Lemaire και συν., 2017; Pope και συν., 2018). Και οι δυο τύποι εναλλαγών βέβαια οδηγούν σε επιβράδυνση του χρόνου απόκρισης και μείωση της ακρίβειας, το οποίο αναφέρεται ως κόστος εναλλαγής. Αυτό θεωρείται ότι συμβαίνει λόγω του χρόνου που χρειάζεται για να ανασταλεί η απόκριση από την προηγούμενη δοκιμή, όπως και ο χρόνος που απαιτείται για να ανταποκριθεί ξανά ο συμμετέχοντας στη νέα δοκιμή (Monsell, 2003; Badre και συν., 2006; Dajani και Uddin, 2015). Ωστόσο, αυτά τα λάθη στην εναλλαγή μεταξύ των δυο δοκιμών δεν παρουσιάζονται σε ορισμένα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (Stoet και Snyder, 2003, 2008), υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι υποπροϊόν της ανθρώπινης κωδικοποίησης (Pope και συν., 2018).

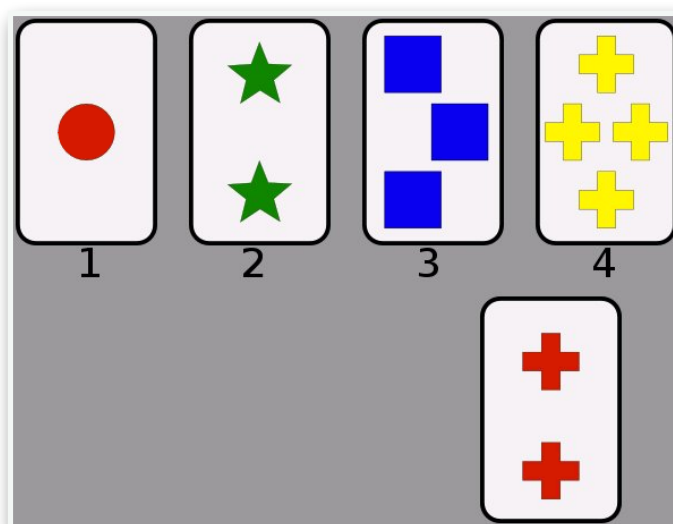
3.4.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Στην παρούσα μελέτη, για την αξιολόγηση της γνωστικής ευελιξίας στο δείγμα ανθρώπων που επιστρατεύτηκε χρησιμοποιήθηκαν δυο δοκιμασίες μέτρησης της: το Wisconsin Card Sorting Test και το ID/ ED Set Shift. Η πρώτη δοκιμασία (WCST) είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα νευρογνωστικά εργαλεία μέτρησης για την αξιολόγηση της γνωστικής ευελιξίας (Wang και συν., 2015) και της μνήμης εργασίας, καθώς απαιτεί χειρισμό δεδομένων για σύντομο χρονικό διάστημα (Dias και συν., 2015). Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας οι συμμετέχοντες πρέπει να ταιριάξουν μια κάρτα - στόχο με τέσσερις διαφορετικές κάρτες με βάση τρεις πιθανούς κανόνες, το χρώμα, το σχήμα και τον αριθμό. Δε δίνονται οδηγίες για το πώς πρέπει να ταιριάξουν τις κάρτες που τους έχουν δοθεί, αλλά δίνεται ανατροφοδότηση μετά από κάθε ταιριασμα του συμμετέχοντα, η οποία τον βοηθάει να βρει τους σωστούς κανόνες ταξινόμησης. Αρχικά, οι συμμετέχοντες εφόσον δε γνωρίζουν το σωστό κανόνα, ταιριάξουν τις κάρτες τυχαία ή διαμορφώνουν μια υπόθεση και τη δοκιμάζουν (Wang και συν., 2015). Μετά από κάποιες

διαδοχικές σωστές απαντήσεις, οι συμμετέχοντες ενημερώνονται ότι ο κανόνας αλλάζει και έτσι πρέπει να χρησιμοποιήσουν έναν άλλο, ενώ συγχρόνως αναστέλλουν την τάση να εφαρμόσουν μη σωστά χαρακτηριστικά (Salthouse και συν., 2003; Alvarez και Emory, 2006). Η δοκιμασία αυτή θεωρείται μια πρωτότυπη δοκιμασία αξιολόγησης των εκτελεστικών λειτουργιών, εφόσον η αποτελεσματική επίδοση στηρίζεται σε διάφορες εκτελεστικές πτυχές, όπως η προσοχή, η μνήμη εργασίας και η αναστολή απόκρισης (Pera – Guardiola και συν., 2016). Ακόμα, σε κάποιες μελέτες (Yang και συν., 2011) έχει διαπιστωθεί ότι η ύπαρξη ψυχοπαθολογίας σχετίζεται με τα ελλείμματα που παρατηρήθηκαν στη επίδοση των συμμετεχόντων σε αυτήν τη δοκιμασία (Pera – Guardiola και συν., 2016). Με το αποτέλεσμα αυτό, όμως, δε φαίνεται να συμφωνούν πορίσματα άλλων ερευνών (Lapierre και συν., 1995; Roussy και Tourpin, 2000; Mol και συν., 2009), στα οποία εντοπίζεται ότι η συνολική βαθμολογία σε αυτή δε σχετίζεται ή μόνο οριακά συνδέεται με συνολικά σκορ ψυχοπαθολογίας που προκύπτουν από το εργαλείο Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R) (Pera – Guardiola και συν., 2016).

Δεδομένου, ότι η δοκιμασία αυτή είναι ένα εργαλείο που παρέχει ένα μεγάλο ποσοστό στατιστικών πληροφοριών, κατά τους Moniz και συνεργάτες (2016) υπάρχουν συχνά ερωτήσεις για το ποιες μετρήσεις είναι πιο σημαντικές προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδοση του συμμετέχοντα. Έχει θεωρηθεί πιο κατάλληλη η μέτρηση των λαθών εμμονής και μη, η μέτρηση των προσπαθειών επιτυχούς διεκπεραίωσης της πρώτης κατηγορίας και η αποτυχία να διατηρηθεί ο κανόνας (Strauss και συν., 2006), όπως και ο αριθμός των επιτυχημένων κατηγοριών (Moniz και συν., 2016).

Εικόνα 10.
Η δοκιμασία Wisconsin Card Sorting Test (WCST).



3.4.2 Intra/Extra Dimensional Set Shift (ID/EDS)

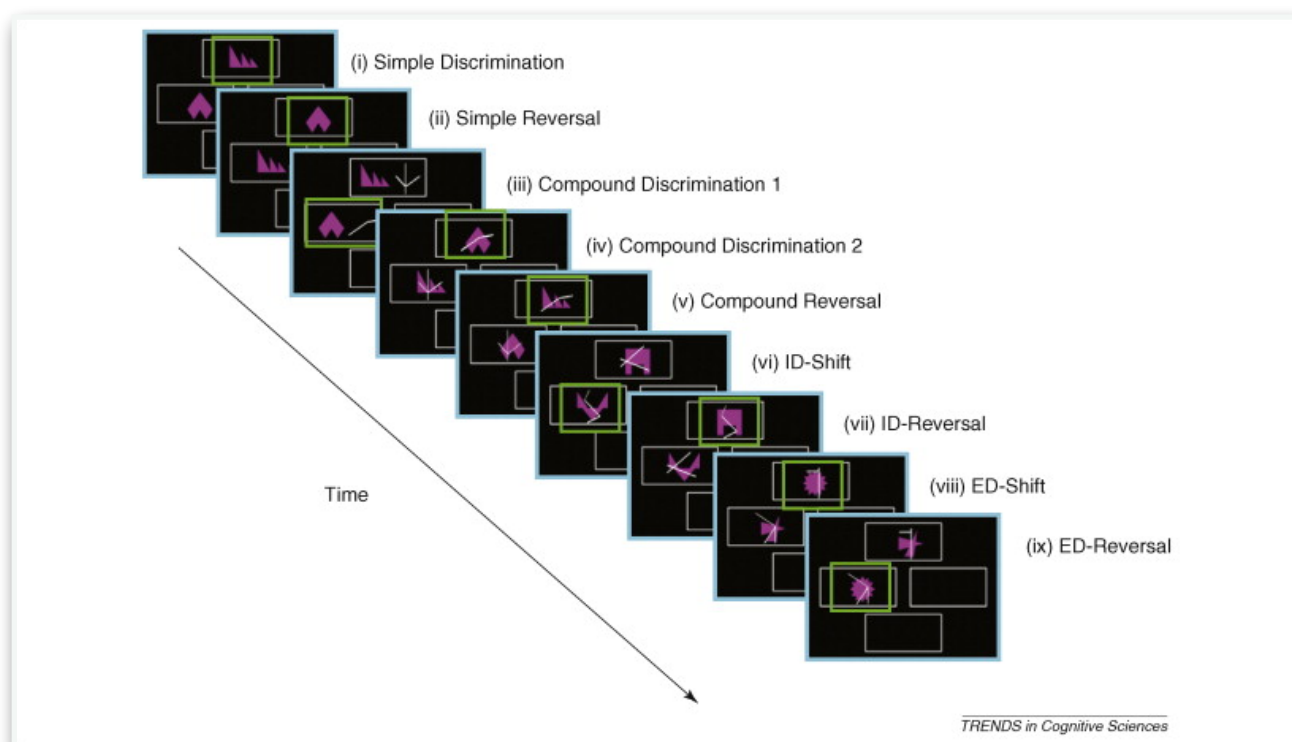
Μια άλλη δοκιμασία που χρησιμοποιείται σε δείγμα ανθρώπων είναι η δοκιμασία Intra/ Extra Dimensional Set Shift, η οποία αποτελεί μέρος της συστοιχίας των νευροψυχολογικών δοκιμασιών της Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Η CANTAB, η οποία

αναπτύχθηκε στη βάση του νευρωνικού συσχετισμού της γνωστικής λειτουργίας και της συμπεριφοράς διαθέτει καλές ψυχομετρικές ιδιότητες και έχει χρησιμοποιηθεί στην έρευνα και στην κλινική πράξη εκτενέστερα (Pantelis και συν., 2015). Η δοκιμασία ID/EDS που περιλαμβάνεται σε αυτήν, είναι ανάλογη με τη δοκιμασία WCST και παρέχει μια αξιόπιστη εκτίμηση της γνωστικής ευελιξίας, της μετατόπισης της προσοχής και της επιλογής ενός συμπεριφορικού σχετικού ερεθίσματος σε ένα δεδομένο πλαίσιο (Valansevav και συν., 2016). Ειδικότερα, κατά τους Micaί και συνεργάτες (2015), αξιολογεί την αναγνώριση ενός κανόνα και την αναστροφή του, εκτιμώντας την ικανότητα του συμμετέχοντα να διακρίνει οπτικά χαρακτηριστικά, να διατηρεί την προσοχή και να την μετατοπίζει ευέλικτα. Απαιτεί από τους συμμετέχοντες, δηλαδή, να παρακολουθούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ερεθίσματος και να στρέφουν την προσοχή τους σε άλλα, όταν αυτό απαιτείται. Επιπρόσθετα, παρόλο που η επίδοση στη δοκιμασία WCST θεωρείται ότι βασίζεται σε μια σειρά γνωστικών διαδικασιών και είναι ευαίσθητη στη μνήμη, στην κινητοποίηση, στην προσοχή και σε διαδικασίες μάθησης, το ID/EDS θεωρείται ως πιο ειδικό εργαλείο αξιολόγησης της μέτωπο-χωρικής λειτουργικότητας (Pantelis και συν., 2015). Βέβαια, οι δυο αυτές δοκιμασίες επιτρέπουν την αξιολόγηση διαφορετικών γνωστικών ικανοτήτων στον ίδιο συμμετέχοντα, όπως η διακριτική μάθηση, ο σχηματισμός ενός πλαισίου προσοχής και η μετατόπιση της. Επιπλέον, και οι δυο δοκιμασίες μπορούν να εντοπίζουν αποτελεσματικά γνωστικά ελλείμματα σε ένα ευρύ φάσμα ψυχικών διαταραχών (Scheggia και Papaleo, 2016), συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού (Hill, 2004), της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Head και συν., 1989) και της υπερκινητικότητας (Chamberlain και συν., 2011). Μάλιστα, προηγούμενες μελέτες έχουν βρει σταθερά στοιχεία ουσιαστικών ελλειμμάτων στην ικανότητα μετατόπισης σε άτομα με χρόνια σχιζοφρένεια, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία ID/EDS (Elliott και συν., 1995; Pantelis και συν., 1999; Jazbec και συν., 2007; Ceaser και συν., 2008; Donohoe και συν., 2008; Pantelis και συν., 2015).

Η δοκιμασία ξεκινά με δυο απλά χρωματιστά σχήματα, από τα οποία το ένα είναι σωστό και το άλλο λάθος και οι συμμετέχοντες λαμβάνουν την οδηγία να επιλέξουν αυτό που θεωρούν ότι είναι σωστό. Δίδεται θετική και αρνητική ανατροφοδότηση, καθώς με βάση αυτή μαθαίνουν τον κανόνα του σωστού σχήματος (Micaί και συν., 2015). Μετά από έξι επιτυχείς δοκιμές τα ερεθίσματα ή και ο κανόνας αλλάζουν. Αυτές οι αλλαγές αρχικά είναι «intradimensional», εντός δηλαδή της ίδιας διάστασης. Χρησιμοποιούνται δυο διαστάσεις ερεθισμάτων (χρωματιστά σχήματα, άσπρες γραμμές) και δυο επίπεδα πολυπλοκότητας (μια διάσταση: είτε σχήματα είτε γραμμές / δύο διαστάσεις: γραμμές υπερκείμενες των σχημάτων) (Micaί και συν., 2015). Η δοκιμασία δηλαδή περιλαμβάνει δύο τύπους μετατόπισης: την Intra-dimensional shift (IDS), η οποία εμπλέκει τη μετατόπιση της προσοχής εντός της ίδιας διάστασης των ερεθισμάτων και την Extra-dimensional Shift (EDS), η οποία περιλαμβάνει μετατόπιση της προσοχής σε ένα προηγούμενο άσχετο ερέθισμα (Pantelis και συν., 2015). Ακόμα, η δοκιμασία τερματίζεται αν οι συμμετέχοντες αποτύχουν να βρουν τον κανόνα μετά από 50 προσπάθειες σε οποιαδήποτε στάδιο

(Micaí και συν., 2015). Οι μετρήσεις που προκύπτουν, οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο, είναι ο αριθμός των extra dimensional shift σφαλμάτων, ο αριθμός των σφαλμάτων πριν την extra-dimensional μετατόπιση, ο αριθμός των σταδίων που ολοκληρώθηκαν επιτυχημένα (συνολικά εννέα) και ο συνολικός αριθμός των λαθών (Czapla και συν., 2015). Γενικότερα, οι δυσκολίες σε αυτήν τη δοκιμασία αντανακλούν την δυσχέρεια των εκτελεστικών λειτουργιών, υποδεικνύοντας μια συγκεκριμένη αλλοίωση στη γνωστική ευελιξία (Czapla και συν., 2015)

Εικόνα 11.
Τα στάδια της δοκιμασίας Intra/Extra Dimensional Set Shift (ID/EDS).



3.4.3 Attentional Set Shifting Task (AST)

Στην παρούσα μελέτη, για την αξιολόγηση της γνωστικής ευελιξίας στο δείγμα μύων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Attentional Set Shifting Task (AST). Η δοκιμασία αυτή αναπτύχθηκε ως ανάλογη της δοκιμασίας WCST (Roberts και συν., 1988) και συνιστά μια πιο άμεση μέτρηση της ικανότητας εναλλαγής ενός γνωστικού σχήματος και ένας καλύτερος τρόπος μέτρησης των διαταραχών του μετωπιαίου λοβού (Klanker και συν., 2013). Μελέτες βλάβης τόσο σε πρωτεύοντα όσο και σε τρωκτικά, έδειξαν ότι συγκεκριμένες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού μπορούν να αποδοθούν στην ικανότητα εκτέλεσης συγκεκριμένων σταδίων της δοκιμασίας AST (Dias και συν., 1996; Heisler και συν., 2015). Οι βλάβες στον κορχομετωπιαίο φλοιό, έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν ελλείμματα στην εκμάθηση αντιστροφής στο AST (McAlonan και Brown, 2003; Heisler και συν., 2015). Επιπλέον, οι βλάβες στο μέσο προμετωπιαίο φλοιό οδηγούν σε συγκεκριμένες δυσκολίες στην εκτέλεση του τελευταίου σταδίου της δοκιμασίας.

Η δοκιμασία διακρίνεται σε επιμέρους στάδια, όπου αισθητηριακές ενδείξεις διαφορετικής φύσεως πρέπει να συσχετιστούν με μια ανταμοιβή τροφής. Κάθε στάδιο αποτελείται από ποικίλο αριθμό δοκιμών εξαρτώμενο από την επίδοση του ζώου. Σε όλες τις δοκιμές με εξαίρεση αυτού του πρώτου σταδίου δύο οσμές και δύο υποστρώματα τυχαία συνδυάζονται και τοποθετούνται σε δύο δοχεία σε ένα ανοιχτό πεδίο. Μόνο ένα στοιχείο (είτε μια οσμή είτε ένα υπόστρωμα) συσχετίζεται κάθε φορά με μια τροφική επιβράβευση. Υπάρχουν διαφορά στάδια στη δοκιμασία που διαρκεί τρεις ημέρες. Στο simple discrimination στάδιο (SD), τα ποντίκια μαθαίνουν να κάνουν διακρίσεις μεταξύ δύο υποστρωμάτων, χωρίς οσμές. Στο compound discrimination στάδιο (CD), δύο οσμές προστίθενται ως "διασπαστές", ενώ ένα υπόστρωμα παραμένει συνδεδεμένο με την τροφή. Στο intradimensional shift στάδιο (IDS), παρουσιάζονται νέα σύνολα οσμών και υποστρωμάτων και αναμένεται από το τρωκτικό να πραγματοποιηθεί μεταφορά του κανόνα που είχε μάθει προηγουμένως. Συμβαίνει αυτό καθώς τα υποστρώματα συνεχίζουν να είναι το εξαρτημένο στοιχείο ενώ οι οσμές οι "διασπαστές". Αυτό αναφέρεται ως δημιουργία ενός συνόλου προσοχής. Στην περίπτωση των σταδίων αναστροφής (π.χ. CDR και IDSR), το υπόστρωμα που συσχετίζεται με την ανταμοιβή αναστρέφεται και η τροφή συσχετίζεται πλέον με το άλλο υπόστρωμα. Τέλος, στο extradimensional shift στάδιο (EDS), εισάγονται νέα σύνολα υποστρωμάτων και οσμών, αλλά αυτή τη φορά η ανταμοιβή σχετίζεται με την οσμή (Fodoulis και συν., 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ (ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ)

4.1 Η σημασία της σχιζοτιμίας και η σχέση της με τη σχιζοφρένεια

Η σχιζοτυπία προσφέρει μια χρήσιμη και ενοποιημένη δομή για την κατανόηση της ψυχοπαθολογίας του φάσματος της σχιζοφρένειας (Kwapil και συν., 2018). Αυτή αναφέρεται σε ένα σύνολο χαρακτηριστικών προσωπικότητας, τα οποία αντικατοπτρίζουν την υποκλινική έκφραση της σχιζοφρένειας στο γενικό πληθυσμό (Ellinger και συν., 2015). Αυτή περιλαμβάνει συμπεριφορές, σκέψεις και συναισθήματα που σε ένα λιγότερο έντονο επίπεδο μοιάζουν με χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας. Τα σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά μπορεί να συνιστούν νευρογνωστικά και βιοσυμπεριφορικά ελλείμματα, κλινικά και υποκλινικά συμπτώματα και κοινωνική διαλειτουργικότητα (Kwapil και συν., 2012). Θεωρείται, δηλαδή, ως ένας ευρύς πολυδιάστατος φαινότυπος που περιλαμβάνει τη σχιζοφρένεια, διαταραχές στο φάσμα της, καθώς και τη πρόδρομη και μη κλινική εκδήλωση της (Lenzenweger, 2010; Kwapil και συν., 2012). Παρά το γεγονός ότι η σχιζοτυπία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τη σχιζοφρένεια και για διαταραχές στο φάσμα της (Ellinger και συν., 2015), μόνο λίγα άτομα με υψηλές βαθμολογίες σχιζοτυπίας εξελίσσονται σε κλινικά ασθενή και υπάρχει μια σημαντική και σταθερή διακύμανση στη σχιζοτυπία κατά μήκος όλου του φάσματος από χαμηλές σε υψηλές βαθμολογίες (Ellinger και συν., 2015). Βέβαια, είναι αλήθεια ότι οι άνθρωποι που διαθέτουν αυτά τα σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά έχουν μια προδιάθεση για τη σχιζοφρένεια και μπορεί να βιώσουν πολλές

εμπειρίες που θα μοιάζουν με αυτή, ωστόσο δεν οδηγούνται στη ψύχωση (Tsaousis και συν., 2015). Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν (Johns και Os, 2001; Tsaousis και συν., 2015), μάλιστα, ότι η σχιζοτυπία είναι μάλλον ένα ποσοτικό γνώρισμα που κυμαίνεται από το ένα άκρο του φάσματος στην κανονικότητα, σε διαφορετικές κατανομές των σχιζότυπων χαρακτηριστικών και στο άλλο άκρο στη ψύχωση, τονίζοντας έτσι τη μεγάλη ποικιλία στις διαστάσεις των σχιζότυπων χαρακτηριστικών. Αυτή η οπτική επεκτείνεται περισσότερο στο DSM-V προτείνοντας ότι οι διαταραχές προσωπικότητας μπορούν να γίνουν κατανοητές ως πτυχές δυσπροσαρμοστικών χαρακτηριστικών, που είναι συνεχώς κατανομημένες σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

Προηγούμενες έρευνες έχουν, επίσης, δείξει ότι η σχιζοφρένεια και η σχιζοτυπία φαίνεται να έχουν σημαντική επικάλυψη όσον αφορά τους αιτιολογικούς παράγοντες σε επίπεδα γενετικά, βιολογικά και ψυχοκοινωνικά, το οποίο υποστηρίζει τη φαινομενολογική και αιτιολογική συνέχεια και τον ισχυρισμό ότι η σχιζοτυπία είναι ένα χρήσιμο πλαίσιο για τη διερεύνηση της κατάστασης και σε υγιή άτομα, καθώς και για την αιτιολόγηση σε διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας (Barrantes-Vidal και συν., 2015). Έχουν διατυπωθεί διάφορα μοντέλα περιγραφής της σχιζοφρένειας τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν και στην περίπτωση της σχιζοτυπίας. Ειδικότερα, το πρώτο μοντέλο είναι τριών παραγόντων καθώς περιλαμβάνονται θετικά, αρνητικά και αποδιοργανωμένα συμπτώματα (Liddle και Barnes, 1990; Arndt και συν., 1991). Μάλιστα, αυτό χρησιμοποιείται και στην περίπτωση της σχιζοτυπίας (γνωστικοί ή θετικοί, διαπροσωπικοί ή αρνητικοί και αποδιοργανωμένοι σχιζοτυπικοί παράγοντες) (Rossi και Daneluzzo, 2002; Fossati και συν., 2003). Οι παράγοντες αυτοί αναφέρονται στη γνωστική αντιληπτική δυσλειτουργία, η οποία φαίνεται να περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν ιδέες αναφοράς, παράξενες πεποιθήσεις / μαγική σκέψη, ασυνήθιστες αντιληπτικές εμπειρίες και καχυποψία. Τα διαπροσωπικά ελλείμματα περιλαμβάνουν το υπερβολικό κοινωνικό άγχος, απουσία στενών φίλων, περιορισμένο συναίσθημα και καχυποψία. Η αποδιοργάνωση περιλαμβάνει την εκκεντρική ή παράξενη συμπεριφορά και την περιέργη ομιλία (Mata και συν., 2005). Ωστόσο, όσον αφορά το ζήτημα αυτό της διάστασης της σχιζοτυπίας δε συμφωνούν όλες οι μελέτες σε υγιές και κλινικό πληθυσμό για την ύπαρξη των τριών αυτών παραγόντων (Ballaglia και συν., 1997). Ειδικότερα, έχει προταθεί ένα μοντέλο δυο παραγόντων, όπου η οργάνωση της σχιζότυπης προσωπικότητας αποτελείται από θετικά και αρνητικά σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά, τα οποία έχουν συσχετισθεί με τη σχιζοφρένεια σε επίπεδο γενετικό, νευρογνωσιακό, νευροβιολογικό, νευροχημικό και σε ότι αφορά συναισθήματα και συμπεριφορές (Raine, 2006; Tsaousis και συν., 2015). Η θετική σχιζοτυπία, δηλαδή, κατά τους Kwapil και συνεργάτες (2012) μπορεί να συσχετισθεί με εμπειρίες που μοιάζουν με ψυχωτικές, κατάχρηση ουσιών, διαταραχές διάθεσης και ιστορικό θεραπείας όσον αφορά τη ψυχική υγεία. Η αρνητική σχιζοτυπία μπορεί να συνδεθεί ειδικά με αρνητικά και σχιζοειδή συμπτώματα. Και οι δυο διαστάσεις συνδέονται με συνολικά φτωχή λειτουργικότητα, και ειδικά η αρνητική με μειωμένη πιθανότητα στενών, οικείων σχέσεων (Kwapil και συν., 2012). Αντιθέτως, ο Stefanis και οι συνεργάτες του (2004), πρότειναν ένα μοντέλο τεσσάρων παραγόντων, το οποίο περιλαμβάνει τη

γνωστική αντιληπτική, την παρανοειδή, την αρνητική και την αποδιοργανωτική διάσταση. Επιβεβαίωση αυτών των διαστάσεων έχει γίνει σε αρκετές έρευνες (Bora και Baysan Arabasi, 2009; Compton και συν., 2009; Raine και Benishay, 2014; Barron και συν., 2015; Tsaousis και συν., 2015). Εντούτοις, οι προαναφερθείσες μελέτες δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες, καθώς διαφοροποιούνται τόσο ως προς τα ψυχομετρικά μέσα και τους πληθυσμούς που αξιοποίησαν, όσο και ως προς τις στατιστικές αναλύσεις που εφάρμοσαν για να εξετάσουν τις επιμέρους διαστάσεις της σχιζοτυπίας.

4.3 Η κλίμακα εκτίμησης των σχιζοτυπικών γνωρισμάτων προσωπικότητας Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)

Μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιημένων κλιμάκων για την εκτίμηση της σχιζότυπης προσωπικότητας, με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM, είναι το ερωτηματολόγιο Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) (Raine, 1991). Το SPQ θεωρείται μία πολυδιάστατη κλίμακα εκτίμησης των σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών, η οποία συνιστά ένα πολλά υποσχόμενο δείκτη εκτίμησης της γενετικής ευπάθειας της σχιζοφρένειας (Vollema και συν., 2002). Η κλίμακα αυτή είναι μια κορυφαία μέθοδος εκτίμησης της κανονικότητας, αλλά και διάφορων βαθμών σχιζοτυπίας. Αν και η αρχική κλίμακα, η οποία προτάθηκε από τον Raine το 1991, εκτιμήθηκε σε προπτυχιακούς φοιτητές και ελέγχθηκε για την ικανότητα του να διακρίνει τη σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας (SPD), σύντομα εξελίχθηκε ως τρόπος μέτρησης της πολυδιάστατης σχιζοτυπίας παρά ως διαγνωστικό εργαλείο (Davidson και συν., 2016). Συνακόλουθη ψυχομετρική μελέτη μείωσε το μέγεθος της κλίμακας και βελτίωσε την έκφραση των ερωτήσεων (Davidson και συν., 2016). Οι πρόσφατες εκδοχές της δείχνουν γενικότερα καλή αξιοπιστία και σταθερότητα σε ανθρώπους με ή χωρίς ψύχωση (Mason, 2015; Davidson και συν., 2016), καταδεικνύοντας έτσι τον πολύτιμο ρόλο της στην αξιολόγηση των ατομικών διαφορών στα σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά προσωπικότητας, σε κλινική, ψυχομετρική και πειραματική έρευνα (Fink και συν., 2013; Fonseca-Pedrero και συν., 2018). Η κλίμακα SPQ έχει μεταφραστεί και εκτιμηθεί σε πολλές χώρες (Preti και συν., 2015) και υπάρχουν ενδείξεις ισοδυναμίας μεταξύ πολιτισμών υποστηρίζοντας έτσι τη διαπολιτισμική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της (Fonseca Pedrero και συν., 2014a,b; Preti και συν., 2015; Kemp και συν., 2018). Μάλιστα, η ελληνική εκδοχή της έχει αναφέρει αξιόπιστους δείκτες εσωτερικής συνοχής, αξιοπιστίας, συγκλίνουσας εγκυρότητας και εγκυρότητας κριτηρίου και έτσι θεωρείται ένα αποτελεσματικό ψυχομετρικό εργαλείο εκτίμησης των σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών μεταξύ φύλου και ηλικιακών ομάδων στον ελληνικό πληθυσμό (Tsaousis και συν., 2015). Εκτός από τα αναφερόμενα θετικά αυτά γνωρίσματα της, η κλίμακα SPQ επίσης, είναι σύντομη και εύκολη στη χορήγηση της. Ωστόσο, παρουσιάζει και ένα αρνητικό γνώρισμα, το οποίο συνιστά την προκατάληψη και την κοινωνική σκοπιμότητα, πτυχές που μπορεί να επηρεάζουν τη συμπλήρωση της από τους συμμετέχοντες (Nelson και συν., 2013).

Επιπλέον, μελέτες που εκτιμούν τη σύνθεση του ερωτηματολογίου έχουν υποστηρίξει την αρχική του δομή, όπου εντοπίζονται εννέα υποκλίμακες και τρεις κύριοι παράγοντες. Αυτοί είναι οι ακόλουθοι: γνωστικά αντιληπτικά ελλείμματα (ιδέες αναφοράς, μαγική σκέψη, ασυνήθιστες αντιληπτικές εμπειρίες, παρανοϊκός ιδεασμός), διαπροσωπικά ελλείμματα (κοινωνικό άγχος, απουσία στενών φίλων, αμβλύ συναίσθημα, παρανοϊκός ιδεασμός) και αποδιοργάνωση (περίεργη συμπεριφορά και ομιλία) (Reynolds και συν., 2000; Rossi και Daneluzzo, 2002; Calkins και συν., 2004; Compton και συν., 2009; Tsaousis και συν., 2015; Kwapil και συν., 2018). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι εναλλακτικά μοντέλα με τρεις ή και τέσσερις παράγοντες μπορεί να ταιριάσουν περισσότερο με τα εμπειρικά δεδομένα (Stefanis και συν., 2004; Tsaousis και συν., 2015). Μάλιστα, τα πέντε πιο κυρίαρχα μοντέλα που έχουν προταθεί είναι το μοντέλο των δυο παραγόντων των Kendler και συνεργατών (1991) και των Siever και Gunderson (1983), το αρχικό μοντέλο των τριών παραγόντων (Raine και συν., 1994), το εναλλακτικό αυτού των Wuthrich και Bates (2006) και το μοντέλο των τεσσάρων παραγόντων των Stefanis και συνεργατών (2004). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τεσσάρων παραγόντων, όπου έχει εντοπιστεί ότι οι δείκτες «goodness of fit» είναι παρόμοιοι ή και ακόμα καλύτεροι από αυτούς που αναφέρονται για το αρχικό μοντέλο του Raine (Wuthrich και Bates, 2006; Compton και συν., 2009; Fonseca - Pedrero και συν., 2014; Gross, 2014, Preti και συν., 2015).

Τέλος, όσον αφορά την ίδια την οργάνωση του ερωτηματολογίου, αυτό αποτελείται από 74 ερωτήσεις με διχοτομικές απαντήσεις (ΝΑΙ/ΟΧΙ). Όλες οι ερωτήσεις που έχουν συμπληρωθεί με θετική απάντηση βαθμολογούνται με 1 και συναθροίζονται προκειμένου να προκύψει η συνολική βαθμολογία (Noguchi και συν., 2008). Όσο πιο υψηλή είναι η συνολική βαθμολογία του κάθε ενός από τους τέσσερις παράγοντες τόσο υψηλότερο είναι το αντίστοιχο επίπεδο της σχιζοτυπίας (Stefanis και συν., 2004; Stefanis και συν., 2006; Tsaousis και συν., 2015).

4.4 Εκτίμηση της παρορμητικότητας με τη χρήση της κλίμακας Barratt Impulsiveness Scale (BIS)

Η παρορμητικότητα συνιστά μια κατασκευή που σχετίζεται με την κατανόηση τόσο των υγιών διαφορών της προσωπικότητας, όσο και πιο ακραίων χαρακτηριστικών παθολογικής συμπεριφοράς μεταξύ κλινικών πληθυσμών (Stanford και συν., 2009). Μία από τις πιο γνωστές και πιο χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης της παρορμητικότητας, είναι η κλίμακα Barratt Impulsiveness (BIS-11). Η κλίμακα σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη διαπροσωπική/συμπεριφορική δομή της παρορμητικότητας (Steinberg και συν., 2012; Kapitány-Fövény και συν., 2020). Είναι αδιαμφισβήτητα η πιο χρησιμοποιημένη κλίμακα και είναι ειδικά σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της παρορμητικότητας στην έρευνα και σε κλινικά περιβάλλοντα (Stanford και συν., 2009; Juneja και συν., 2019). Ειδικότερα, η κλίμακα αυτή έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλαπλούς πληθυσμούς με νευροψυχιατρικό ιστορικό (Reid και συν., 2014) καθώς και σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (Juneja και συν., 2019). Η κλίμακα έχει δείξει θετικές συσχετίσεις με νευροψυχιατρικές

μετρήσεις της παρορμητικότητας και είναι ευαίσθητη σε εκτελεστικά ελλείμματα σε προμετωπιαία και κογχομετωπιαία κυκλώματα σε κλινικά δείγματα. Είναι ενδιαφέρον, επίσης, ότι οι βαθμολογίες της είναι σε θέση να προσθέσουν μια πιθανότητα πρόβλεψης της μεταβλητότητας των ψυχολογικών δοκιμασιών στη διάγνωση της μεταιχμιακής διαταραχής προσωπικότητας (Swann και συν., 2004; Hanson, και συν., 2008; Reid και συν., 2014). Επίσης, συσχετισμοί ανάμεσα σε αποτελέσματα νευροαπεικόνισης και στις συνολικές βαθμολογίες της κλίμακας έχουν υποστηρίξει σχέσεις μεταξύ συμπεριφορικής δυσλειτουργίας και φλοιικών περιοχών, που εμπλέκονται σε ελλείμματα αναστολής, όπως είναι η περιοχή του πλαγιοπίσθιου προμετωπιαίου φλοιού (Valdes και συν., 2006).

Η κλίμακα αυτή, συνιστά ένα ερωτηματολόγιο αυτό-αναφοράς με 30 ερωτήσεις, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως σε μια μεγάλη γκάμα πληθυσμού (Patton και συν., 1995; Moeller και συν., 2001; Moeller και συν., 2002; Orozco-Cabal και συν., 2010; Huang και συν., 2013; Juneja και συν., 2019). Προκειμένου να εκτιμήσει μακροπρόθεσμα μοτίβα συμπεριφοράς ζητά από τους συμμετέχοντες να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικά με τους τρόπους με τους οποίους ενεργούν και σκέφτονται χωρίς αναφορά σε κάποια συγκεκριμένη περίοδο (Huang και συν., 2013). Έτσι, το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα παρά την παρορμητικότητα σε μια δεδομένη στιγμή. Όλες οι ερωτήσεις απαντώνται από τους συμμετέχοντες σε μια 4βάθμια κλίμακα τύπου Likert (1: σπάνια/ ποτέ, 2: μερικές φορές, 3: συχνά, 4: σχεδόν πάντα/ πάντα). Υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν υψηλότερα επίπεδα παρορμητικότητας. Έντεκα από τις 30 ερωτήσεις στη βαθμολόγηση αντιστρέφονται, για την αποφυγή της μεροληψίας στον τρόπο απάντησης (Huang και συν., 2013). Οι δημοσιευμένοι συντελεστές αξιοπιστίας για τη συνολική βαθμολόγηση της κλίμακας (Cronbach's α) κυμαίνεται από 0,72 σε 0,83 (Steinberg και συν., 2012). Επιπλέον οι συνολικές βαθμολογίες του BIS 11 αποδεικνύουν επαρκή αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων (Spearman's $\rho = .83$) (Reid και συν., 2014).

Όσον αφορά επίσης, τη σύνθεση του BIS, μέσω συγκεκριμένης στατιστικής ανάλυσης προέκυψαν έξι παράγοντες πρώτης τάξεως: η εκτίμηση της προσοχής, της κινητικότητας, του αυτοελέγχου, της γνωστικής πολυπλοκότητας, της εμμονής και της γνωστικής αστάθειας (Stanford και συν., 2009). Μέσω της ανάλυσης αυτών των παραγόντων προέκυψαν τρεις αναμενόμενοι παράγοντες δεύτερης τάξεως. Ειδικότερα, αναφέρονται ο παράγοντας κινητικότητας, έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων και ο παράγοντας προσοχής (Steinberg και συν., 2012). Ο πρώτος παράγοντας περιλαμβάνει την εκτίμηση της κινητικότητας και της εμμονής και αναφέρεται σε δράση χωρίς προηγούμενη σκέψη. Ο δεύτερος παράγοντας σχετίζεται με τον αυτοέλεγχο και τη γνωστική πολυπλοκότητα και αναφέρεται στην έλλειψη προγραμματισμού για το μέλλον και απουσία προνοητικότητας (Meule, 2013). Για τον τρίτο παράγοντα, ενώ υπήρχε μεγάλη ασάφεια για το τι ακριβώς όριζε, τελικά προσδιορίστηκε ως η ανικανότητα εστίασης της προσοχής ή της συγκέντρωσης και περιλαμβάνει την προσοχή και την γνωστική αστάθεια (Steinberg και συν.,

2012). Ενώ, όμως, πολλοί ερευνητές συμφωνούν με το συμπέρασμα του Barratt, ότι η παρορμητικότητα είναι μια πολύπλευρη δομή, η πλειονότητα των ερευνών που χρησιμοποιεί τη κλίμακα αυτή αναφέρει μόνο το τελικό σκορ, αγνοώντας τους παράγοντες της πρώτης και της δεύτερης τάξεως. Το γεγονός ότι η παρορμητικότητα δεν είναι ένα ενιαίο φαινόμενο όμως φάνηκε και από αποτελέσματα σχετικά πρόσφατων ερευνών. Ειδικότερα, έχει εντοπισθεί ότι η βαθμολόγηση του δεύτερης τάξεως παράγοντα έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων ήταν αυξημένη σε ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας. Αντίθετα η βαθμολόγηση του παράγοντα προσοχής σχετίστηκε έντονα με την παρουσία διάγνωσης στον άξονα I ή II του DSM ή με το σύνολο των συμπτωμάτων της προσωπικότητας που αναφέρθηκαν (Dougherty και συν., 2000, αναφέρεται στο Swann και συν., 2002). Επομένως, επειδή η παρορμητικότητα είναι μια τόσο σύνθετη δομή, η κατανόηση της σχετικής συνεισφοράς του κάθε επιμέρους παράγοντα της, είναι κρίσιμη για τον ακριβή χαρακτηρισμό του συνολικού επιπέδου της παρορμητικότητας του κάθε ατόμου (Stanford και συν., 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ (ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ)

Ερευνητικές υποθέσεις και στόχοι της διδακτορικής διατριβής

Στόχος 1: Ο πρώτος στόχος αφορά τη διερεύνηση της βελτίωσης της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων, μετά από εξάσκηση σε διαδικασία μνήμης εργασίας στον άνθρωπο. Ειδικότερα, η υπόθεση είναι ότι οι άνθρωποι που θα εξασκηθούν στη μνήμη εργασίας (προμετωπιαία λειτουργία) με τη δοκιμασία LNS, θα έχουν καλύτερη επίδοση στη δοκιμασία γνωστικής ευελιξίας (προμετωπιαία λειτουργία) ID/EDS, σε σύγκριση με αυτούς που εξασκούνται μερικώς ή καθόλου. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία μελετούν την επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη χωρική μνήμη, καθώς όπως αναφέρθηκε έχει εντοπιστεί ότι η εξάσκηση σε ένα είδος γνωστικής λειτουργίας (όπως της μνήμης εργασίας), βελτιώνει την απόδοση σε άλλες γνωστικές λειτουργίες (όπως της χωρικής μνήμης). Επίσης, υπάρχει το νευροανατομικό υπόβαθρο που υποστηρίζει την πιθανή μεταφορά βελτίωσης της χωρικής μνήμης και της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων μετά από εξάσκηση της μνήμης εργασίας. Και αυτό διότι το νευροανατομικό υπόβαθρο της μνήμης εργασίας εστιάζει στον προμετωπιαίο φλοιό (Curtis και D'Esposito, 2003), ο οποίος συνδέεται τόσο με τον ιππόκαμπο, την περιοχή που υποστηρίζει τη χωρική μνήμη, όσο και με τον κογκιγομετωπιαίο φλοιό, που υποστηρίζει την προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων (Kim και συν., 2012). Παρ' όλα αυτά, υπάρχει ένα κενό στη βιβλιογραφία σχετικά με την προσαρμογή στην αλλαγή κανόνων. Το κενό αυτό θα προσπαθήσει να καλύψει η παρούσα μελέτη.

Εκτός της μελέτης της επίδρασης της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη γνωστική ευελιξία, θα πραγματοποιηθεί και η συσχέτιση της απόδοσης του δείγματος των ανθρώπων με

συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς. Στο δείγμα αυτό θα δημιουργηθούν διάφορες υποκατηγορίες ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και τους γενετικούς πολυμορφισμούς.

Στόχοι 2 και 3: Η προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων, καθώς και διαδικασίες ελέγχου χωρικής μνήμης (δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης αντικειμένων και συντελεστική μνήμη φόβου) μετά από εξάσκηση σε δοκιμασία μνήμης εργασίας θα ελεγχθούν με τη χρήση πειραματόζωων. Και σε αυτήν την περίπτωση η υπόθεση είναι ότι οι μύες που θα εξασκηθούν στη μνήμη εργασίας με τη δοκιμασία *delayed alternation task*, θα έχουν καλύτερη επίδοση στη δοκιμασία γνωστικής ευελιξίας (*Attentional Set Shifting task*), σε σύγκριση με αυτούς που εξασκούνται μερικώς ή καθόλου.

Η χρήση των ποντικών θα επιτρέψει τη μελέτη των νευροβιολογικών αλλαγών που προκαλούνται από την εξάσκηση της μνήμης εργασίας, καθώς μετά το πέρας των συμπεριφορικών διαδικασιών, θα γίνονται οι παρακάτω χειρισμοί για τη μελέτη του νευροβιολογικού υπόβαθρου της εξάσκησης της μνήμης εργασίας:

I) Απομόνωση εγκεφάλων μυών για χρώση Golgi-Cox, η οποία επιτρέπει τη μελέτη της μορφολογίας των δενδριτών των πυραμιδικών νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού, του κογγιχομετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου, περιοχές που εμπλέκονται σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες.

II) Απομόνωση και χρώση των περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπο με στόχο τη μελέτη τυχόν διαφοροποιήσεων τους στις διαφορετικές πειραματικές ομάδες με τη χρώση Nissl.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Μελέτη Ανθρώπινου δείγματος

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 144 άτομα από το γενικό πληθυσμό [ηλικία: ΜΟ (28.38) ± ΤΑ (12.35), εκπαίδευση: ΜΟ (16.92) ± ΤΑ (2.27), άνδρες (54.9%) και γυναίκες (45.1%)]. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις ατόμων, που απέσυραν την συγκατάθεση τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού στη στρατολόγηση των συμμετεχόντων αποτέλεσαν: α) πρώτου βαθμού συγγενείς με μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές (κατά DSM), β) ατομικό ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, επιληψίας ή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και γ) χρήση ψυχοδραστικών ουσιών στο τελευταίο εξάμηνο.

Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν ενήμερη γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, αφού προηγήθηκε η προφορική και γραπτή ενημέρωση σχετικά με τους στόχους και τις μεθόδους της έρευνας, καθώς και η λήψη κωδικού αριθμού για την προστασία της ανωνυμίας τους. Όλες οι αξιολογήσεις διεξήχθησαν στις εγκαταστάσεις του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας Έρευνας του Πανεπιστημίου Κρήτης και την Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα του Ελληνικού Κράτους. Ο αριθμός πρωτοκόλλου της Επιτροπής Δεοντολογίας και Έρευνας ήταν: 10/24-04-2015. Η ανωνυμία των συμμετεχόντων διατηρήθηκε καθ'όλη τη διάρκεια της έρευνας.

Πίνακας 1.
Δημογραφικά Στοιχεία των Συμμετεχόντων (Μέσος Όρος ± Τυπική απόκλιση).

Μεταβλητές	Ομάδα ελέγχου (n=56)	Ομάδα μερικής εξάσκησης (n=42)	Ομάδα πλήρους εξάσκησης (n=46)
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	33/23	22/20	24/22
Ηλικία (έτη)	27.29 ± 6.58	26.83 ± 5.46	27.52 ± 6.6
Εύρος Ηλικίας (έτη)	20-45	20-42	19-42
Χρόνια Εκπαίδευσης (έτη)	17.04 ± 2.64	16.77 ± 1.71	16.92 ± 2.28

Κλίμακες Εκτίμησης Προσωπικότητας

- Η Κλίμακα Σχιζοτυπικών Γνωρισμάτων Προσωπικότητας (Schizotypal Personality Questionnaire, SPQ): Η κλίμακα αναπτύχθηκε για την εκτίμηση της σχιζότυπης διαταραχής προσωπικότητας, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-III-R, καθώς και για την

ταυτοποίηση στο γενικό πληθυσμό ατόμων που παρουσιάζουν σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά. Αποτελείται από 74 ερωτήσεις με διχοτομικές απαντήσεις (ΝΑΙ/ΟΧΙ) και η βαθμολογία της χωρίζεται σε εννέα υπο-κλίμακες εκτίμησης της σχιζοτυπίας. Οι υποκλίμακες περιλαμβάνουν τα εξής: ιδέες αναφοράς, κοινωνικό άγχος, «μαγική σκέψη», ασυνήθιστες αντιληπτικές εμπειρίες, εκκεντρική συμπεριφορά, έλλειψη στενών φίλων, περίεργος λόγος, περιορισμένο συναίσθημα και καχυποψία. Από τις εννέα αυτές υπο-κλίμακες προκύπτουν οι παράγοντες Αρνητικής, Παρανοειδούς, Γνωστικής-Αντιληπτικής και Αποδιοργανωτικής σχιζοτυπίας (Raine, 1991). Όσο πιο υψηλή είναι η συνολική βαθμολογία κάθε παράγοντα τόσο υψηλότερο είναι το αντίστοιχο επίπεδο της σχιζοτυπίας (Stefanis και συν., 2004, 2006; Tsaousis και συν., 2015). Όσον αφορά τις ψυχομετρικές ιδιότητες της κλίμακας, αυτές έχουν εξεταστεί διεξοδικά σε προηγούμενες μελέτες, εντοπίζοντας υψηλή εσωτερική συνοχή (Cronbach's $\alpha = 0.91$) και υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία (Pearson's $r = 0.82$) (Reynolds και συν., 2000; Fonseca-Pedrero και συν., 2018). Μάλιστα, η ελληνική προσαρμογή της έχει προηγουμένως επικυρωθεί σε δείγμα νεαρών ενήλικων αναφέροντας αποδεκτούς δείκτες εσωτερικής συνοχής (0,58 – 0,80) (Tsaousis και συν., 2015).

• **Η Κλίμακα Εκτίμησης της Παρορμητικότητας του Barratt (Barratt Impulsiveness Scale, BIS):** Πρόκειται για μια ευρέως χρησιμοποιημένη και καθιερωμένη κλίμακα εκτίμησης της παρορμητικότητας, που έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό ερευνών με υγιείς και κλινικούς πληθυσμούς (Charles και συν., 2019). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η 11^η αναθεωρημένη έκδοση της (Patton και συν., 1995). Αποτελείται από 30 ερωτήσεις που περιγράφουν συνήθειες παρορμητικές και μη-συνήθειες συμπεριφορές και προτιμήσεις (Stanford και συν., 2009). Οι ερωτήσεις διαιρούνται σε τρεις υπο-κλίμακες: υπο-κλίμακα προσοχής (εκτίμηση προσοχής και γνωστικής αστάθειας), υπο-κλίμακα κινητικότητας (εκτίμηση κινητικότητας και εμμονής), υπο-κλίμακα έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων (αυτοέλεγχος και γνωστική πολυπλοκότητα) (Swann και συν., 2002). Οι απαντήσεις δίνονται σε 4-βάθμια κλίμακα τύπου likert (1=Σπάνια ή ποτέ έως 4=Σχεδόν πάντα ή πάντα). Όσο πιο υψηλή είναι η συνολική βαθμολογία της κάθε υπο-κλίμακας, τόσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της παρορμητικότητας (Patton και συν., 1995). Σχετικά με την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της, έχει αποδειχθεί ότι οι υποκατηγορίες της κλίμακας έχουν ψυχομετρική επικύρωση (Patton και συν., 1995; Stanford και συν., 2009) και είναι συνεπείς με την έννοια της παρορμητικότητας ως πολύπλευρου χαρακτηριστικού (Charles και συν., 2019).

Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

• **Προοδευτικές Μήτρες του Raven (Raven's Standard Progressive Matrices):** Η δοκιμασία αποτελεί ένα εργαλείο μέτρησης της ρέουσας γνωστικής ικανότητας, της γενικής νοημοσύνης και της ικανότητας για λογικές εκτιμήσεις (Fry και Hale, 2000). Αποτελείται από 60 σχέδια που είναι τοποθετημένα σε πέντε σύνολα των 12 σχεδίων το καθένα (σύνολα A, B, C, D, E). Το κάθε σχέδιο παρουσιάζεται με μαύρο μελάνη σε λευκό φόντο και συνιστά ένα σύνολο γεωμετρικών μοτίβων με

ένα κενό σημείο (Staff και συν., 2014). Η δοκιμασία απαιτεί από το συμμετέχοντα να σκεφτεί ένα κανόνα, σχετικό με τα στοιχεία που έχει και στη συνέχεια να τον χρησιμοποιήσει για να επιβεβαιώσει ότι το παρουσιαζόμενο στοιχείο είναι σχετικό με αυτόν (Elsi και συν., 2013). Πρέπει δηλαδή να βρει το κατάλληλο συνδυασμό του κενού σημείου με ένα από τα εναλλακτικά πιθανά σωστά σχέδια (Staff και συν., 2014). Κάθε διαδοχικό σύνολο σχεδίων απαιτεί τη χρήση διαφορετικών πολλαπλών κανόνων, καθώς παρουσιάζει αυξανόμενο επίπεδο δυσκολίας από το προηγούμενο σύνολο, απαιτώντας έτσι μεγαλύτερη γνωστική ικανότητα για την κωδικοποίηση και την ανάλυση των πληροφοριών (Birney και συν., 2017; Elsi και συν., 2013). Η χορήγηση και η βαθμολόγηση της δοκιμασίας είναι απλή. Η συνολική βαθμολογία του συμμετέχοντα προκύπτει από το σύνολο των σωστών απαντήσεων του (όπου η κάθε σωστή απάντηση βαθμολογείται με 1). Με βάση το σύνολο των σωστών απαντήσεων και την ηλικία του συμμετέχοντα, προκύπτει μια εκατοστιαία θέση και μια κλάση σύμφωνα με τις νόρμες που έχουν θεσπιστεί (υπάρχουν διαθέσιμες για ηλικίες από 6,5 έως 65+) (Elsi και συν., 2013). Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της κλίμακας έχει ευρέως, επίσης, επικυρωθεί (Raven, 2006; Elsi και συν., 2013), καθώς σύμφωνα με τον Raven (2000) η αξιοπιστία και η εγκυρότητα κυμαίνεται σε $\alpha=0.91$.

- **Δοκιμασία Wisconsin Card Sorting Test (WCST):** Η δοκιμασία εκτιμά τις εκτελεστικές λειτουργίες και συγκεκριμένα τη γνωστική ευελιξία (Gläscher και συν., 2019). Η εκδοχή που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη εκτελείται με τη βοήθεια υπολογιστή. Στην οθόνη παρουσιάζονται τέσσερις κάρτες με ερεθίσματα τα οποία διαφέρουν ως προς τρεις διαστάσεις (χρώμα, σχήμα, αριθμός). Οι συμμετέχοντες πρέπει να ταιριάξουν μία κάρτα-στόχο με μια από αυτές τις τέσσερις με βάση ένα κανόνα που ανευρίσκουν μόνοι τους (ο κανόνας αντιστοιχεί σε κάποια από τις προαναφερθείσες διαστάσεις). Κάθε φορά που δίνουν την απάντησή τους, στην οθόνη του υπολογιστή εμφανίζεται η λέξη «Σωστό» ή «Λάθος» ανάλογα με το αν η επιλογή ήταν σωστή ή όχι. Όταν συμπληρωθούν 6 συνεχόμενες επιτυχημένες επιλογές, ο κανόνας αλλάζει και οι συμμετέχοντες πρέπει να βρουν έναν καινούριο με βάση μία άλλη διάσταση. Οι κύριες μετρήσεις είναι ο αριθμός των σωστών κανόνων που εντοπίστηκαν, ο αριθμός των μη σχετιζόμενων καρτών (η κάρτα στόχος δεν έχει κανένα κοινό με την επιλεγμένη κάρτα), ο συνολικός αριθμός των σφαλμάτων, καθώς και τα λάθη εμμονής (Milner-type and Nelson-type perseverative errors) και μη. Τα πρώτα λάθη εμμονής αναφέρονται σε λανθασμένες αποκρίσεις που ήταν σωστές στο προηγούμενο στάδιο, ενώ το δεύτερα λάθη είναι οι επαναλήψεις της αμέσως προηγούμενης λανθασμένης απόκρισης (Nelson, 1976; Milner, 1963).

- **Δοκιμασία Αλληλουχίας Γραμμάτων Αριθμών (Letter-Number Sequencing, LNS):** Η δοκιμασία LNS ελέγχει την εκτελεστική μνήμη εργασίας, καθώς απαιτεί παράλληλα και την προσωρινή πτυχή της αλλά και την επιπρόσθετη επεξεργασία της πληροφορίας που διατηρείται και ανακαλείται (Twamley και συν., 2006). Σε αυτήν τη δοκιμασία ο ερευνητής διαβάζει σειρές από ανακατεμένα γράμματα και αριθμούς. Οι συμμετέχοντες καλούνται να ανακαλέσουν πρώτα τους

αριθμούς σε αύξουσα σειρά και στη συνέχεια τα γράμματα σε αλφαβητική σειρά (Keller και συν., 2015). Οι σειρές είναι προοδευτικά αυξανόμενης δυσκολίας (ξεκινούν με δύο ψηφία και ολοκληρώνονται με 3 ή 6 ψηφία). Για τη βαθμολόγηση υπολογίζεται ο συνολικός αριθμός των σωστών απαντήσεων. Η δοκιμασία τερματίζεται με τρεις διαδοχικά λανθασμένες αποκρίσεις.

Εικόνα 12.

Ένα παράδειγμα ακολουθίας αριθμών και της ορθής απάντησης.

Ακολουθία	Ορθή Απάντηση
6-Π-7-Σ-2-N-9-A	2-6-7-9-A-N-Π-Σ

• **Δοκιμασίες Νευροψυχολογικής Συστοιχίας του Cambridge (CANTAB)-Intra-Extra Dimensional Shift (ID/EDS):** Η δοκιμασία συνιστά μια παραλλαγή της δοκιμασίας Wisconsin Card Sorting Test και συμπεριλαμβάνεται στη συστοιχία Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Robbins και συν., 1998). Η συστοιχία CANTAB έχει σταθμιστεί σε ένα μεγάλο δείγμα υγιών ατόμων (Robbins et al., 1998). Η συγκεκριμένη δοκιμασία εξετάζει την υιοθέτηση κανόνων και την ικανότητα διαφοροποίησης τους, όπως και την ευέλικτη προσαρμογή της συμπεριφοράς στις αυξανόμενες απαιτήσεις του περιβάλλοντος (Fineberg και συν., 2015). Κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας, παρουσιάζονται στο συμμετέχοντα δυο ερεθίσματα που έχουν δυο διαστάσεις (σχήμα και γραμμή) και εκείνος πρέπει να επιλέξει ένα από αυτά βασισμένος σε κανόνα που θα του δίνει σωστές απαντήσεις. Αρχικά, η δοκιμασία ξεκινά με απλές διακρίσεις και αλλαγές του κανόνα μεταξύ των δυο σχημάτων. Στη συνέχεια, παρόλο που στα σχήματα εισάγονται «άσχετες» γραμμές, αρχικά κοντά στα σχήματα και ακολούθως πάνω τους, ο σωστός κανόνας συνεχίζει να αφορά το σχήμα. Ακολουθούν πολλές δοκιμές αυτού του είδους, ώστε να «εδραιωθεί η κυριαρχία του σχήματος επί των γραμμών». Στο σημείο αυτό πραγματοποιούνται δύο ειδών εναλλαγές: αρχικά γίνεται μία εναλλαγή εντός της ίδιας διάστασης (intradimensional shift), κατά την οποία παρόλο που εισάγονται νέα ερεθίσματα ο σωστός κανόνας σχετίζεται πάλι με το σχήμα. Όταν, όμως, ο εξεταζόμενος αντιληφτεί (δίνοντας σωστές απαντήσεις) ότι παρόλο που αλλάζουν τα ερεθίσματα η σωστή απάντηση συνεχίζει να σχετίζεται με το σχήμα, γίνεται η δεύτερη εναλλαγή (extradimensional shift). Αυτή τη φορά ο σωστός κανόνας διαμορφώνεται με βάση τις γραμμές των νέων ερεθισμάτων που εμφανίζονται και όχι το σχήμα. Αυτό το τελευταίο στάδιο της δοκιμασίας είναι και το ανάλογο του WCST. Οι συμμετέχοντες προχωρούν στη δοκιμασία ικανοποιώντας το κριτήριο των έξι συνεχόμενων σωστών αποκρίσεων σε κάθε στάδιο. Αν σε οποιοδήποτε στάδιο ο συμμετέχοντας, αποτύχει να ικανοποιήσει αυτό το κριτήριο μετά από πενήντα δοκιμές, η δοκιμασία τερματίζεται. Για τη βαθμολόγηση καταγράφονται ένα σύνολο μετρήσεων. Ειδικότερα, η μέτρηση IED total errors, αναφέρεται στο σύνολο των λαθών που έχει κάνει ο συμμετέχοντας συνολικά στη δοκιμασία και στα 9 στάδια. Επειδή υπάρχει η περίπτωση ένας συμμετέχοντας να αποτύχει να ολοκληρώσει τη δοκιμασία, υπολογίζεται και η μέτρηση IED total errors (adjusted), η οποία αναφέρεται σε μία προσαρμοσμένη βαθμολογία που εκτιμά αυτή

ακριβώς την αποτυχία. Έτσι, αυτή η προσαρμοσμένη βαθμολογία υπολογίζεται προσθέτοντας 25 δοκιμές για κάθε στάδιο που δεν επιχειρήθηκε λόγω ακριβώς αυτής της αποτυχίας. Η τιμή των 25 χρησιμοποιείται εφόσον οι συμμετέχοντες πρέπει να ολοκληρώσουν 50 δοκιμές για να αποτύχουν σε ένα στάδιο και οι μισές από αυτές μπορεί να είναι σωστές κατά τύχη. Υπάρχει η μέτρηση IED completed stage errors, που συνιστά τον αριθμό των λαθών που γίνονται σε στάδια που έχουν ολοκληρωθεί επιτυχημένα. Υπάρχει η μέτρηση IED completed stage trials, η οποία συνιστά τον αριθμό των δοκιμών που έχει κάνει ο συμμετέχοντας μόνο στα επιτυχώς ολοκληρωμένα στάδια. Όσο χαμηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο καλύτερη είναι η επίδοση. Επίσης, υπολογίζεται το IED EDS errors, το οποίο είναι το σύνολο των λαθών που γίνονται στο extradimensional στάδιο της δοκιμασίας. Υπολογίζεται και η μέτρηση IED Pre- ED errors, που συνιστά τον αριθμό των λαθών που γίνονται στο intradimensional στάδιο. Συναφή με αυτές τις δυο μετρήσεις είναι τα IED errors (Block 1-9), τα οποία υπολογίζουν αναλυτικά το συνολικό αριθμό των λαθών στις περιπτώσεις μιας ή δυο διαστάσεων των ερεθισμάτων (χρωματιστά σχήματα, άσπρες γραμμές) και ενός ή δυο επίπεδων πολυπλοκότητας (μια διάσταση: είτε σχήματα είτε γραμμές / δύο διαστάσεις: γραμμές υπερκείμενες των σχημάτων). Επιπλέον, υπολογίζεται η μέτρηση IED stages completed, όπου αναφέρεται στον συνολικό αριθμό των σταδίων που ο εξεταζόμενος ολοκλήρωσε επιτυχημένα. Ακόμα, υπάρχει η μέτρηση IED total latency που αναφέρεται στο άθροισμα από τις πόσες φορές αποκρίθηκε ο συμμετέχοντας στη δοκιμασία. Πρόκειται για μια σύνθετη μεταβλητή, καθώς σε αυτήν παίζει ρόλο ο συνδυασμός ταχύτητας και ακρίβειας. Τέλος, υπάρχει η μέτρηση IED total trials, που αναφέρεται στον αριθμό των δοκιμών που έγιναν σε όλα τα στάδια. Όσο χαμηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο καλύτερη είναι η επίδοση. Λόγω, όμως, της πιθανότητας μη επιτυχούς διεκπεραίωσης της δοκιμασίας (όπως αναφέρθηκε και στην πρώτη μεταβλητή), υπολογίζεται και η μέτρηση IED total trials (adjusted), όπου έχει τον ίδιο ορισμό με την προηγούμενη μεταβλητή, απλώς προσθέτει 50 δοκιμές για κάθε στάδιο που δεν επιχειρήθηκε λόγω της μη επιτυχούς ολοκλήρωσης οποιoδήποτε πρώιμου σταδίου.

Πειραματική Διαδικασία

(A) Αρχικά όλοι οι συμμετέχοντες ενεπλάκησαν σε μία συνεδρία Βασικής Εκτίμησης. Στην συνεδρία αυτή πραγματοποιήθηκε η συμπλήρωση των κλιμάκων προσωπικότητας SPQ και Barratt και των δοκιμασιών Raven, WCST και LNS. Η τελευταία δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί το επίπεδο της μνήμης εργασίας σε όλους τους συμμετέχοντες στην πρώτη συνεδρία. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας, πραγματοποιήθηκε λήψη γενετικού υλικού, δια τριβής του επιχρίσματος του εσωτερικού της παρειάς με τη χρήση ειδικών βαμβακοφόρων στυλεών, στο οποίο πραγματοποιήθηκε γονοτυπική ανάλυση για συγκεκριμένους πολυμορφισμούς.

(B) Ακολούθως, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής εξάσκησης και ομάδα πλήρους εξάσκησης) με βάση την επίδοσή τους στις δοκιμασίες Raven και WCST, καθώς και στις βαθμολογίες τους στις κλίμακες SPQ και Barratt.

Στην κάθε ομάδα ακολουθήθηκαν οι εξής διαδικασίες:

1. Ομάδα ελέγχου: για έξι μέρες μετά τη βασική εκτίμηση, οι συμμετέχοντες δεν είχαν καμία υποχρέωση σχετική με τη μελέτη.
2. Ομάδα μερικής προσαρμογής: αμέσως μετά τη βασική εκτίμηση και για έξι μέρες, οι συμμετέχοντες εκτελούσαν καθημερινά τη δοκιμασία Letter Number Sequencing μέχρι τις δοκιμές με τρία ψηφία.
3. Ομάδα πλήρους προσαρμογής: αμέσως μετά τη βασική εκτίμηση και για έξι μέρες, οι συμμετέχοντες εκτελούσαν καθημερινά ολόκληρη τη δοκιμασία Letter Number Sequencing.

(C) Μετά από μία εβδομάδα, από τη συνεδρία της βασικής εκτίμησης, όλοι οι συμμετέχοντες εκτέλεσαν τη δοκιμασία Intra / Extra Dimensional Shift.

(D) Σε ένα αριθμό συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε τρεις μήνες μετά την πρώτη βασική εκτίμηση, επανέλεγχος της τελικής δοκιμασίας της γνωστικής ευελιξίας, της δοκιμασίας δηλαδή ID/EDS.

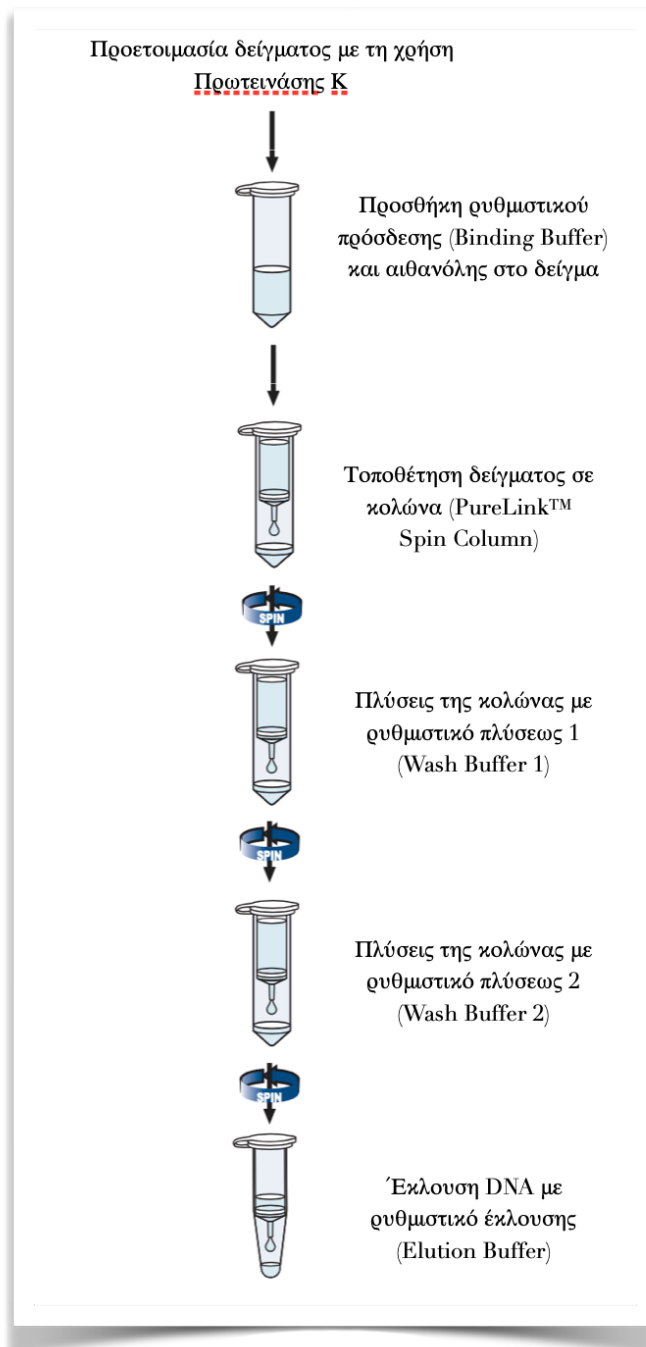
Γονοτύπωση

Αρχικώς κατά την πρώτη συνεδρία βασικής εκτίμησης, πραγματοποιήθηκε λήψη δείγματος στοματικού επιχρίσματος των συμμετεχόντων, με απλή τριβή του εσωτερικού της παρειάς με τρεις βαμβακοφόρους στυλέους. Τα δείγματα τοποθετούνταν σε ειδικά πλαστικά φιαλίδια και αποθηκεύονταν σε καταψύκτη θερμοκρασίας -26°C , έως ότου πραγματοποιηθεί η απομόνωση του γενετικού υλικού.

Σχετικά με την απομόνωση του γενετικού υλικού χρησιμοποιήθηκε το PureLink® Genomic DNA Kit, το οποίο επιτρέπει την ταχεία και αποτελεσματική απομόνωση του γονιδιωματικού DNA από στοματικά επιχρίσματα. Αυτό βασίζεται στην επιλεκτική δέσμευση του DNA σε μεμβράνη με βάση το διοξείδιο του πυριτίου, παρουσία χαστροπικών αλάτων. Ειδικότερα, η απομόνωση πραγματοποιείται με τα ακόλουθα βήματα: 1) Προετοιμασία δειγμάτων, 2) πρόσδεση DNA, 3) πλύσεις DNA και 4) έκλυση DNA. Ειδικότερα, μετά την προετοιμασία των δειγμάτων, το DNA αναμγνύεται με αιθανόλη και το PureLink® Genomic Binding Buffer, το οποίο επιτρέπει μέσω της χρήσης φυγοκέντρωσης, την πρόσδεση του DNA στη μεμβράνη της κολώνας (spin column). Τα εναπομείναντα στοιχεία απομακρύνονται μέσω των πλύσεων. Το γονιδιωματικό DNA εκλύεται έπειτα σε ρυθμιστικό έκλυσης (PureLink® Genomic Elution Buffer: 10 mM Tris-HCl, pH 9.0, 0.1 mM EDTA). Το απομονωμένο DNA έχει μέγεθος 20-50 kb και είναι κατάλληλο για PCR.

Εικόνα 13.

Η διαδικασία απομόνωσης γονιδιωματικού DNA με τη χρήση του Genomic DNA Mini Kit (PureLink Genomic DNA Kits-User guide).



Μετά την απομόνωση του γονιδιωματικού DNA, για την ενίσχυση και ανίχνευση των συγκεκριμένων πολυμορφισμών στα απομονωμένα δείγματα χρησιμοποιήθηκαν οι εξής applied Biosystems™ TaqMan® SNP Genotyping Assays: 1) rs4680 2) rs6265. Αυτά επιτρέπουν τη γονοτύπηση ατόμων για ένα μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (single nucleotide polymorphism-SNP). Κάθε assay περιλαμβάνει:

- Εκκλητές στα δυο άκρα της περιοχής ενδιαφέροντος για την ενίσχυση της αλληλουχίας του πολυμορφισμού.
- Δύο ανιχνευτές (TaqMan® minor groove binder, MGB):

- ◆ Ένας ανιχνευτής με σήμανση VIC™ για την ανίχνευση της αλληλουχίας του αλληλίου 1.
- ◆ Ένας ανιχνευτής με ετικέτα FAM™ για την ανίχνευση της αλληλουχίας του αλληλίου 2.

Πίνακας 2.
Η απεικόνιση του φθορισμού ως προς το γονότυπο.

Σήματα Φθορισμού	Γονότυπος
VIC™ σήμα	Ομόζυγος για αλληλίο 1 - Met/Met
FAM™ σήμα	Ομόζυγος για αλληλίο 2 - Val/Val
VIC™ και FAM™ σήματα	Ετερόζυγος Αλληλίου 1 και Αλληλίου 2 - Met/Val

Ειδικότερα, μετά τη μέτρηση της ποσότητας του απομονωμένου DNA στα δείγματα των συμμετεχόντων, με τη χρήση του NanoDrop™ spectrophotometry, ακολουθήθηκε η προετοιμασία των δειγμάτων στις κατάλληλες αραιώσεις. Επίσης, πραγματοποιήθηκε η αραιώση των 40X TaqMan® SNP Genotyping Assays σε 20X διαλύματα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν μαζί με το TaqMan® Genotyping Master Mix για τη σύνθεση του Reaction Mix. Το Reaction Mix καθώς και τα αραιωμένα δείγματα φορτώθηκαν σε εργαστηριακές πλάκες 96 θέσεων. Σε δεύτερη φάση, πραγματοποιήθηκε η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real Time PCR), μέσω της οποίας ενισχύθηκαν οι επιλεγμένες αλληλουχίες των νουκλεϊκών οξέων. Ειδικότερα, τα προαναφθέροντα συστατικά στις εργαστηριακές πλάκες 96 θέσεων τοποθετήθηκαν σε συσκευή (CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System - Bio-Rad), η οποία επιτρέπει επαναλαμβανόμενους κύκλους ενίσχυσης του DNA σε τρία βασικά στάδια (Garibyan και Avashia, 2013). Το μηχάνημα είναι ουσιαστικά ένας θερμοκός κύκλος. Τα δείγματα αρχικά θερμαίνονται πάνω από το σημείο τήξης των δυο συμπληρωματικών κλώνων DNA του DNA-στόχου. Αυτή η διαδικασία που ονομάζεται αποδιάταξη επιτρέπει στους κλώνους να διαχωρίζονται. Στη συνέχεια η θερμοκρασία μειώνεται για να επιτρέψει στους προαναφθέροντες εκκινητές (βραχεία τμήματα DNA με καθορισμένη αλληλουχία, συμπληρωματική προς το DNA στόχο) να προσδεθούν με τα τμήματα του DNA-στόχου, μια διαδικασία που ονομάζεται υβριδοποίηση. Τέλος, η θερμοκρασία αυξάνεται ξανά, ώστε η DNA πολυμεράση να επεκτείνει τους εκκινητές προσθέτοντας νουκλεοτίδια στον αναπτυσσόμενο κλώνο DNA. Με κάθε επανάληψη αυτών των τριών βημάτων, ο αριθμός των αντιγραφόμενων τμημάτων DNA διπλασιάζεται (Garibyan και Avashia, 2013).

Τα αλληλία για τους πολυμορφισμούς rs4680 του γονιδίου της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT) και rs6265 του γονιδίου του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) προσδιορίστηκαν με την παραπάνω διαδικασία.

Πίνακας 3.
Η αλληλουχία των εξεταζόμενων πολυμορφισμών.

SNP's	Πολυμορφισμός	Αλληλουχία [VIC/FAM]
rs4680, COMT	A/G, Transition Substitution	CCAGCGGATGGTGGATTTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGA
rs6265, BDNF	C/T, Transition Substitution	TCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCA[C/T]GTGTTTCGAAAGTGTTCAGCCAATGAT

Στατιστικές Αναλύσεις

1) Αρχικώς έγινε έλεγχος για την πιθανότητα ύπαρξης στατιστικώς σημαντικών διαφορών κατά την πρώτη συνεδρία βασικής εκτίμησης στους συμμετέχοντες, οι οποίοι στη συνέχεια διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες.

2) Στη συνέχεια διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων, με παραμετρικές (ανάλυση διακύμανσης, one-way ANOVA) ή μη-παραμετρικές αναλύσεις (Kruskal Wallis Test), ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και τις βαθμολογίες τους στις δυο κλίμακες προσωπικότητας καθώς και στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, όπως ελέγχθηκε με το Kolmogorov Smirnov test. Στη συνέχεια, έγινε περαιτέρω έλεγχος στις υφιστάμενες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων με το post hoc κριτήριο του Bonferroni στην πρώτη περίπτωση και στη δεύτερη με τη χρήση του ελέγχου Mann-Whitney test.

- Επιπρόσθετα, μέσω της ανάλυσης διακύμανσης προς δυο παράγοντες (Univariate analysis) ελέγχθηκε η περίπτωση ύπαρξης στατιστικά σημαντικών κύριων επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις μεταβλητές ηλικία, φύλο και ομάδα (ελέγχου, μερικής και πλήρους εξάσκησης) των συμμετεχόντων και στις μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS.

- Τέλος, έγιναν αναλύσεις παλινδρόμησης προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσον οι μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS μεταβάλλονται με βάση τη μεταβολή των τιμών ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών, που ελήφθησαν κατά κύριο λόγο κατά την πρώτη συνεδρία, δηλαδή την ηλικία, φύλο και ομάδα ένταξης εξάσκησης ή μη των συμμετεχόντων, η κατανάλωση τσιγάρων, οι βαθμολογίες στους τέσσερις παράγοντες του ερωτηματολογίου SPQ και τέλος οι βαθμολογίες στους τρεις παράγοντες του ερωτηματολογίου Barratt.

3) Έγινε προσπάθεια επιπλέον διευκρίνισης της πιθανότητας εντοπισμού διαφορών εντός της ομάδας πλήρους εξάσκησης στις επιδόσεις της στη δοκιμασία ID/EDS με βάση τη βελτίωση των συμμετεχόντων στην εβδομαδιαία εξάσκηση με τη δοκιμασία LNS.

4) Παράλληλα, έγινε προσπάθεια διερεύνησης της πιθανότητας εντοπισμού διαφορών στη δοκιμασία ID/EDS, τρεις μήνες μετά την πρώτη συνεδρία συγκριτικά με την πρώτη αξιολόγηση. Η υπόθεση αυτή ελέγχθηκε σε είκοσι έξι άτομα που συμμετείχαν στη δεύτερη συνεδρία επαναξιολόγησης. Λόγω όμως του εξαιρετικά μικρού δείγματος τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν είναι αξιόπιστα.

5) Τέλος, εξετάστηκε η πιθανότητα εντοπισμού διαφορών στους συμμετέχοντες ως προς την ίδια δοκιμασία (ID/EDS) σε σχέση με την ομάδα υπαγωγής τους (Met/Met -Val/Val- Met/Val) στους πολυμορφισμούς COMT & BDNF που απομονώθηκαν.

Μελέτη δείγματος πειραματόζωων

Πειραματόζωα

Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια, ράτσας C57BL/6, ηλικίας 2-5 (νεαρά ενήλικα) και 6-9 (ώριμα ενήλικα). Οι μύες τοποθετήθηκαν σε κλουβιά (3-4 ζώα το κάθε ένα), ταΐζονταν με ξηρά τροφή και απεριόριστη ποσότητα νερού, σε 12^ο κύκλο εναλλαγής φωτός/σκότους (φως στις 7:00π.μ.), με ρυθμιζόμενη θερμοκρασία ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). Όλες οι διαδικασίες εκτελέστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Επιτροπής Δεοντολογίας Έρευνας του Πανεπιστημίου Κρήτης και των δεοντολογικών προτύπων της Ευρωπαϊκής Ένωσης που περιγράφονται στην οδηγία 2010 / 63EE του Συμβουλίου του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς. Όλα τα συμπεριφορικά πειράματα πραγματοποιήθηκαν στις ώρες 10.00π.μ.-15.00μ.μ..

Πίνακας 4.
Δημογραφικά Στοιχεία των Πειραματόζωων (Μέσος όρος \pm Τυπική απόκλιση).

Μεταβλητές	Ομάδα ελέγχου (n=24)	Ομάδα μερικής προσαρμογής (n=26)	Ομάδα πλήρους προσαρμογής (n=29)
Φύλο (αρσενικά/ θηλυκά)	14/10	16/10	17/12
Ηλικία (μήνες)	5,42 \pm 2,26	5,62 \pm 2,16	5,69 \pm 2,30
Εύρος Ηλικίας (μήνες)	2-9	2-9	2-9

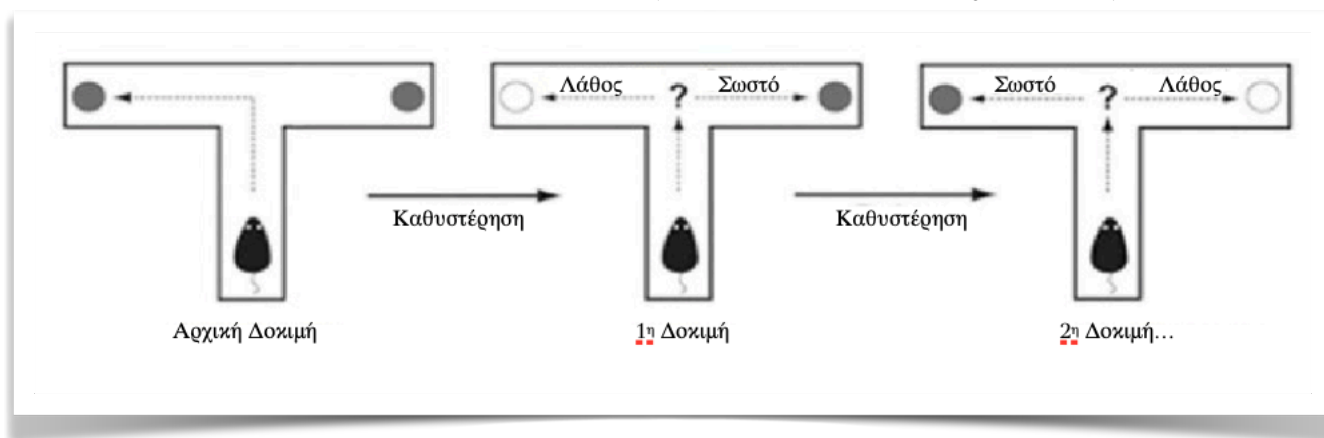
Πειραματικές Δοκιμασίες

- **Δοκιμασία Εναλλαγής Βραχίονα με καθυστέρηση (Delayed Alternation Task-DAT):** Η δοκιμασία αυτή πραγματοποιείται σε λαβύρινθο σχήματος T. Η συσκευή T περιλαμβάνει έναν εναρκτήριο βραχίονα και δυο βραχίονες-στόχους (45x45 ο κάθε ένας). Η δοκιμασία εναλλαγής βραχίονα με καθυστέρηση είναι μια κλασική συμπεριφορική δοκιμασία μέτρησης της μνήμης εργασίας (Konstantoudaki και συν., 2018). Ειδικότερα, η δοκιμασία περιλαμβάνει δυο ημέρες εξοικείωσης με το λαβύρινθο και 9 ημέρες (μέγιστη διάρκεια) πειραματικής διαδικασίας. Οι δυο μέρες εξοικείωσης έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του άγχους των μυών, γεγονός αναγκαίο για την αποτελεσματική μελέτη της μνήμης και τη μάθησης. Οι δυο ημέρες εξοικείωσης περιλαμβάνουν την τοποθέτηση των ζώων (αρχικώς όλων μαζί και στη συνέχεια χωριστά) στο λαβύρινθο, τρεις φορές (διάρκειας 10 λεπτών) με 10 λεπτά διάλειμμα ανάμεσα τους. Στο λαβύρινθο έχουν

διασκορπιστεί αρχικώς σε όλη την έκταση του και στη συνέχεια στους βραχίονες-στόχους κομμάτια τροφής ως ανταμοιβή (δημητριακά με επίγευση σοκολάτας). Κατά το κυρίως πείραμα, τα ζώα υποβάλλονται σε 1-4 συνεδρίες με 10(+1) δοκιμές στη κάθε μία. Κατά την πρώτη δοκιμή κάθε συνεδρίας, οι μύες τοποθετούνται στον εναρκτηριο βραχίονα και έχουν τη δυνατότητα ελεύθερης επιλογής ενός από τους δυο βραχίονες-στόχους. Σε κάθε βραχίονα-στόχο τοποθετείται το κομμάτι δημητριακών. Στις επόμενες 10 δοκιμές πρέπει να μάθουν να εναλλάσσουν βραχίονες με στόχο την πρόσληψη της τροφικής επιβράβευσης. Αρχικά, αυτή η εναλλαγή πραγματοποιείται χωρίς καθυστέρηση. Εν συνεχεία, όμως και εφόσον το ζώο επιτύχει ένα προκαθορισμένο κριτήριο (δυο συνεδρίες με $\geq 70\%$ σωστών αποκρίσεων) εισέρχονται καθυστερήσεις. Οι καθυστερήσεις αναφέρονται στην τοποθέτηση ενός πλαισίου που εμποδίζει την είσοδο των μυών στους βραχίονες-στόχους. Οι καθυστερήσεις ξεκινούν με 10 δευτερόλεπτα και αυξάνονται κατά 10' την επόμενη μέρα, όταν ολοκληρώνεται επιτυχημένα το κριτήριο της κάθε καθυστέρησης. Η εισαγωγή καθυστερήσεων συνεχίζεται μέχρι το ζώο να ολοκληρώσει τη διαδικασία εναλλαγής των 50 δευτερολέπτων ή μέχρι να ολοκληρωθούν οι 9 ημέρες πειραματικής διαδικασίας.

Εικόνα 14.

Η δοκιμασία DAT στο λαβύρινθο σχήματος T (Πηγή: Προσαρμοσμένη από Zhang και συν., 2013).



• **Η Δοκιμασία Εναλλαγής Προσοχής (Attentional Set Shifting Task-AST):** Η δοκιμασία αυτή εξετάζει τη γνωστική ευελιξία (Brown και Tait, 2016). Απαιτεί μια συσκευή ανοιχτού πεδίου και δυο όμοια κύπελλα (45x25mm), τα οποία αναλόγως της πειραματικής φάσης περιέχουν διάφορα υποστρώματα, διαφορετικές οσμές και την τροφική ανταμοιβή (δημητριακά). Η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει 2 ημέρες εξοικείωσης και 5 ημέρες πειραματικής διαδικασίας (Stavroulaki και συν., 2021b). Ως υποστρώματα χρησιμοποιήθηκαν τα εξής: γκοφρέ χαρτί, κομφετί, καθαριστικά πίπας, μαλλί, τσόχα, βαμβάκι και καλαμάκια. Ως οσμές χρησιμοποιήθηκαν αιθέρια έλαια με άρωμα: κεράσι, φράουλα, μήλο, ωκεανός, βανίλια, λεβάντα, γιασεμί και φρέζια. Κατά τις δυο ημέρες εξοικείωσης τα ζώα τοποθετήθηκαν για 4 συνεδρίες των 10 λεπτών (με 3 ενδιάμεσα 10 λεπτά διαλείμματα ανάμεσα τους). Στη 1^η δεκάλεπτη συνεδρία τα κύπελλα περιείχαν άφθονα κομμάτια τροφής και λίγο πριονίδι. Στα επόμενα δεκάλεπτα η αναλογία τροφής/πριονιδιού άλλαζε με την ποσότητα της τροφής να μειώνεται και την ποσότητα του πριονιδιού να αυξάνεται. Στην

τελευταία συνεδρία, κάθε κύπελλο περιείχε ένα κομμάτι τροφής και προνίδι, το οποίο κάλυπτε τα $\frac{3}{4}$ του κυπέλλου. Ο στόχος των ημερών εξοικείωσης είναι ο μυσ να εντοπίσει τουλάχιστον ένα εκ των δυο κομματιών τροφής σε διάστημα 3-3,5 λεπτών. Εάν η διαδικασία αυτή, ήταν επιτυχής, το ζώο ήταν έτοιμο να εισέλθει στην κύρια φάση του πειράματος. Στην πειραματική διαδικασία ως δοκιμή οριζόταν η διαδρομή που έκανε το ζώο από τη στιγμή που θα εισέλθει στη συσκευή και θα επιλέξει κύπελλο, μέχρι να «σπάσει» την εξωτερική επιφάνεια του υποστρώματος και να αρχίσει να σκάβει. Καθώς τα ποντίκια θεωρούνται εξερευνητικά όντα οποιαδήποτε άλλη επεξεργασία του υποστρώματος, όπως να το δαγκώνει και να το μυρίζει δε συγκαταλεγόταν στις επιλογές. Για την ολοκλήρωση μιας συνεδρίας το ζώο έπρεπε να ολοκληρώσει 6 συνεχόμενες σωστές επιλογές. Τα κύπελλα μετά από δύο συνεχόμενες σωστές επιλογές άλλαζαν θέση μεταξύ τους και αν και η τρίτη επιλογή ήταν σωστή άλλαζαν ξανά, με στόχο την αποφυγή δημιουργίας χωρικής μνήμης. Οι τρεις μέρες της πειραματικής διαδικασίας αποτελούνταν από διαφορετικές φάσεις στις οποίες χρησιμοποιούνταν συγκεκριμένα υποστρώματα και οσμές. Κατά τις δυο πρώτες μέρες η τροφή ήταν συνδεδεμένη πάντα με ένα συγκεκριμένο υπόστρωμα, σε αντίθεση με την τελευταία μέρα που πλέον συνδεόταν με μια συγκεκριμένη οσμή. Σχετικά με τις μετρήσεις, στη δοκιμασία αυτή εξετάζεται ο αριθμός των ορθών και λανθασμένων δοκιμών και ο χρόνος που χρειάζεται το ζώο για να βρει το σωστό κύπελλο, να σκάψει το κύπελλο και να βρει την ανταμοιβή του.

Πίνακας 5.

Υποστρώματα και οσμές που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε φάση του πειράματος. Με αστερίσκο αποτυπώνεται η ύπαρξη τροφής.

Ημέρες	Πειραματικές Φάσεις	Υποστρώματα		Οσμές	
1η	Simple Discrimination (SD)	Κομφετί*	Καλαμάκια	-	-
	Compound Discrimination (CD)	Κομφετί*	Καλαμάκια	Λεβάντα	Φράουλα
	Compound Discrimination Reversal (CDR)	Κομφετί	Καλαμάκια*	Λεβάντα	Φράουλα
2η	Intradimensional Shift I (IDSI)	Τσόχα*	Μαλλί	Μήλο	Ωκεανός
	Intradimensional Shift II (IDSII)	Βαμβάκι*	Χαρτόνι	Φρέζια	Βανίλια
	Intradimensional Shift II Reversal (IDSII R)	Βαμβάκι	Χαρτόνι*	Φρέζια	Βανίλια
3η	Extradimensional Shift (ES)	Γκοφρέ Χαρτί	Καθαριστικά Πίπας	Γιασεμί	Κεράσι*

• **Δοκιμασίες Μνημονικής Αναγνώρισης Αντικειμένων (Object Recognition Memory Tasks):** Οι δοκιμασίες αυτές εξετάζουν την εξερευνητική διάθεση των ζώων, δηλαδή το χρονικό διάστημα που αφιερώνουν στην εξερεύνηση αντικειμένων (αγγίζοντας ή μυρίζοντας τα), τα οποία είναι ευτελούς σημασίας για αυτά. Οι δοκιμασίες αυτές πραγματοποιούνται στη συσκευή ανοιχτού πεδίου, στην οποία εξοικειώνονται τρεις μέρες πριν την πειραματική διαδικασία (10 λεπτά την κάθε μια). Οι διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν ήταν οι εξής (Konstantoudaki και συν., 2018):

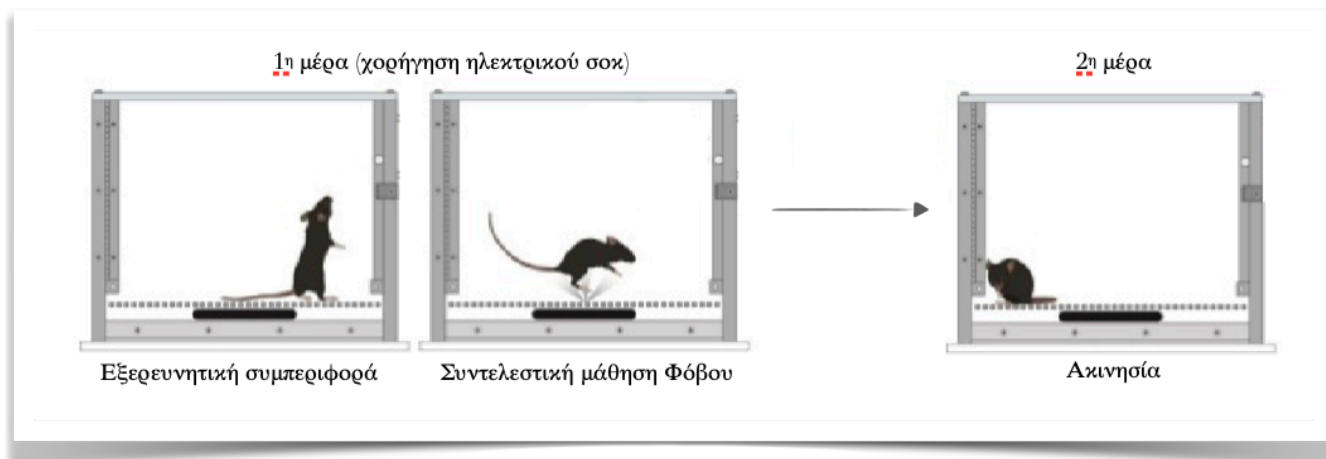
□ Αναγνώριση αντικειμένων με βάση τη θέση τους (Object to Place Recognition): Η δοκιμασία περιλαμβάνει δυο δοκιμές με διάστημα 25 λεπτών ανάμεσα τους. Στη συσκευή τοποθετούνται δυο ίδια αντικείμενα σε συγκεκριμένη θέση. Οι μύες κατά την πρώτη δοκιμή εξερευνούν για 5 λεπτά. Στη δεύτερη δοκιμή τα ίδια αντικείμενα τοποθετούνται ξανά, αλλά το ένα από αυτά σε διαφορετική θέση από την προηγούμενη δοκιμή (χωρική μετατόπιση). Στη συγκεκριμένη δοκιμασία καταγράφεται ο χρόνος εξερεύνησης του μετατοπιζόμενου αντικειμένου συγκριτικά με το σταθερό στο χώρο αντικείμενο.

□ Αναγνώριση αντικειμένων με βάση τη χρονική σειρά τους (Object Recognition task for Temporal Order): Δυο ημέρες μετά πραγματοποιείται αυτή η δοκιμασία, η οποία, όμως, περιλαμβάνει τρεις δοκιμές με διάστημα 25 λεπτών ανάμεσα τους. Σε κάθε δοκιμή τα ζώα εξερευνούν για 5 λεπτά τα δυο αντικείμενα. Κατά τις δυο πρώτες δοκιμές χρησιμοποιούνται διαφορετικά αντικείμενα. Στην τρίτη δοκιμή χρησιμοποιείται ένα αντικείμενο από την πρώτη δοκιμή (παλιό αντικείμενο) και ένα από τη δεύτερη (πρόσφατο αντικείμενο). Οι θέσεις των αντικειμένων και στις τρεις δοκιμές είναι ίδιες. Στη συγκεκριμένη δοκιμασία καταγράφεται ο χρόνος εξερεύνησης του παλιού αντικειμένου συγκριτικά με το χρόνο εξερεύνησης του πρόσφατου.

• **Δοκιμασία Συντελεστικής Μάθησης Φόβου στο περιβάλλον (Contextual Fear Conditioning Task)**: Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της διαμόρφωσης μνήμης φόβου (Nikoletoroulou και συν., 2017) και διακρίνεται σε δυο πειραματικές ημέρες. Συγκεκριμένα στην πρώτη ημέρα, το κάθε ζώο χωριστά τοποθετείται σε μια ειδικά διαμορφωμένη πειραματική συσκευή παροχής ηλεκτρικού σοκ (MedAssociates, St Albans, VT, USA) για 10 λεπτά. Μετά από 7 λεπτά εξοικείωσης του μύος με τη συσκευή, χορηγείται ένα ήπιο ηλεκτρικό σοκ στα πόδια του ζώου (0,7mA, 1"). Μετά από αυτό, το ζώο παρέμενε στη συσκευή για άλλα 3 λεπτά. Την επόμενη ημέρα, οι μύες επέστρεφαν ξανά στην πειραματική συσκευή για 10 λεπτά, χωρίς όμως αυτήν τη φορά την παροχή ηλεκτρικού σοκ (Chalkiadaki και συν., 2019). Η δραστηριότητα του κάθε ζώου καταγραφόταν με την εφαρμογή Jwatcher και βαθμολογούνταν με βάση το αν κινούνταν ή όχι ανά 5 δευτερόλεπτα.

Εικόνα 15.

Απεικόνιση της δοκιμασίας συντελεστικής μάθησης φόβου (Πηγή: Προσαρμοσθηκε από [slideshare/automated analysis of behavioral data/Herrera/2015](https://www.slideshare.net/automated-analysis-of-behavioral-data/herrera/2015)).



Πειραματική Διαδικασία

(A) Πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας ήταν απαραίτητο τα ζώα να εξοικειωθούν με τον πειραματιστή και το περιβάλλον που λάμβανε χώρα το πείραμα. Αυτό αποτρέπει την παραποίηση των αποτελεσμάτων από αυξημένο στρες των μυών. Η διαδικασία της εξοικείωσης είχε διάρκεια 8 ημερών και απώτερο στόχο την μειωμένη σύρση και αυτοπεριποίηση του ζώου στο άγγιγμα του πειραματιστή. Επίσης, επειδή οι πρώτες δυο προαναφερθείσες δοκιμασίες στηρίζονται στην λήψη αποφάσεων ως προς την τροφική επιβράβευση κρίθηκε απαραίτητη η απώλεια βάρους των μυών (85% αρχικού βάρους).

(B) Στη συνέχεια τα ζώα διακρίνονταν σε τρεις διαφορετικές ομάδες: στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα μερικής προσαρμογής και στην ομάδα πλήρους προσαρμογής με βάση τη δοκιμασία εναλλαγής βραχίονα με καθυστέρηση (DAT). Στην κάθε ομάδα ακολουθήθηκαν οι εξής διαδικασίες:

1. Ομάδα ελέγχου: τα ζώα παρέμεναν στο κλωβό τους και δεν είχαν καμία εμπλοκή στη δοκιμασία DAT.
2. Ομάδα μερικής προσαρμογής: τα ζώα συμμετείχαν στη δοκιμασία DAT, χωρίς την ύπαρξη καθυστερήσεων (μέγιστη διάρκεια 11 ημέρες).
3. Ομάδα πλήρους προσαρμογής: τα ζώα εκπαιδούνταν στη δοκιμασία με την ύπαρξη καθυστερήσεων από 10-50 δευτερόλεπτα (μέγιστη διάρκεια 11 ημέρες).

(C) Δυο ημέρες μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας εναλλαγής βραχίονα με καθυστέρηση (DAT), τα ζώα και των τριών ομάδων εκτέλεσαν τη δοκιμασία εναλλαγής προσοχής (AST) για 5 ημέρες για τον έλεγχο της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων. Στη συνέχεια σε 15 ζώα και των τριών ομάδων πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης αντικειμένων, καθώς και η δοκιμασία συντελεστικής μάθησης φόβου στο περιβάλλον.

(D) Με το πέρας των συμπεριφορικών δοκιμασιών από τους μύες που συμμετείχαν στις δοκιμασίες, 26 θανατώθηκαν και οι εγκεφαλοι τους υποβλήθηκαν σε χρώση Golgi-Cox. Σε 26 ζώα οι εγκεφαλοι τους υποβλήθηκαν σε χρώση Nissl.

Νευροανατομία με βάση τη χρώση Golgi-Cox

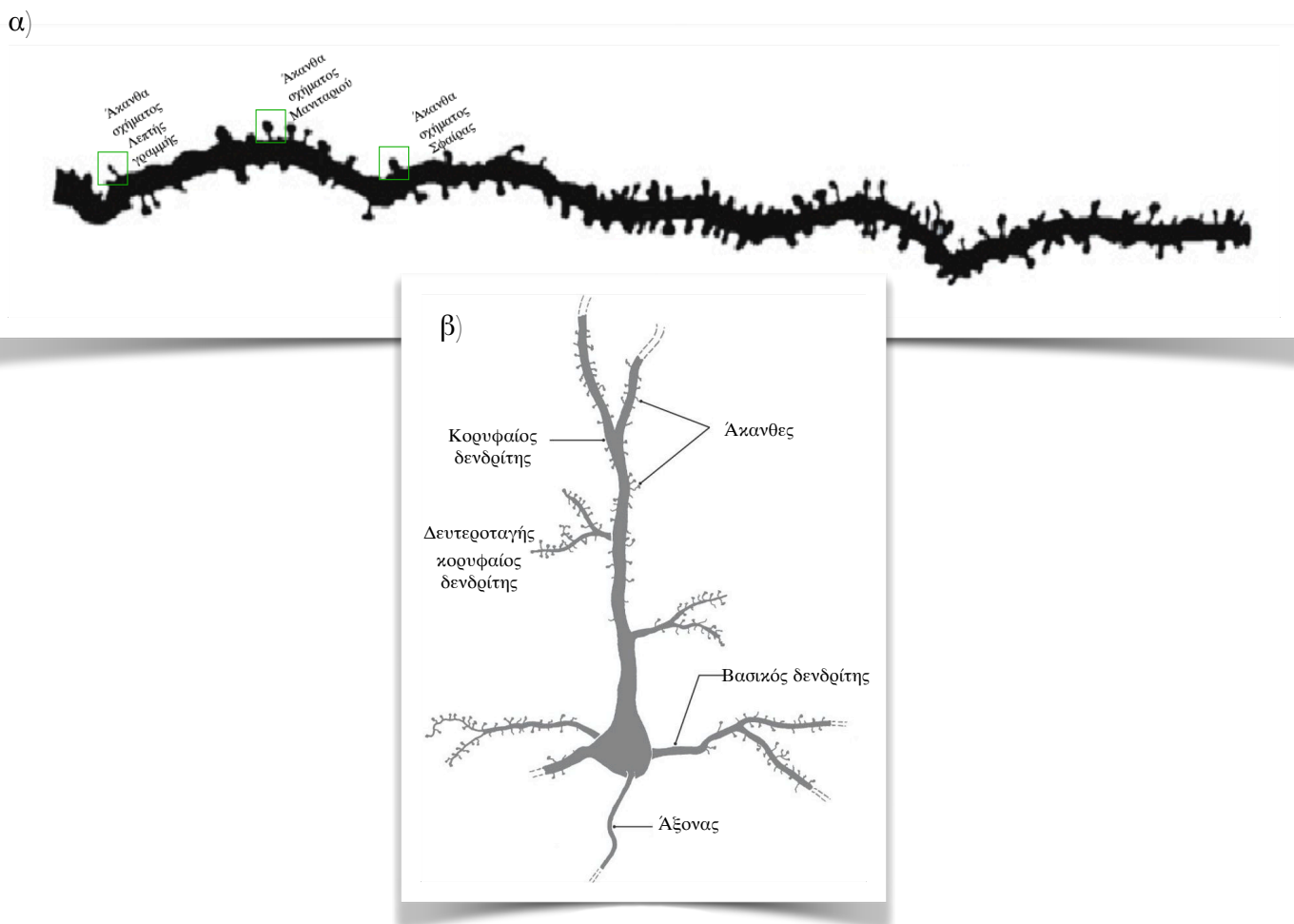
Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τη μελέτη της νευρωνικής μορφολογίας (Zaqout και Kaindl, 2016). Ειδικότερα, μετά τη θανάτωση των μυών οι εγκεφαλοι απομονώθηκαν και τοποθετήθηκαν σε γυάλινα φιαλίδια με διάλυμα Golgi Cox (5% Potassium Dichromate σε dH₂O, 5% Mercuric Chromate σε dH₂O, 5% Potassium Chromate σε dH₂O), το οποίο είχε φτιαχτεί και διατηρηθεί 5 ημέρες σε σκοτάδι. Το διάλυμα ανανεωνόταν μέρα παρα μέρα για 10 ημέρες. Την ενδέκατη ημέρα,

οι εγκέφαλοι μεταφέρθηκαν σε διάλυμα σουκρόζης (30% σουκρόζη σε dH₂O στους 4°C), μέχρι την ημέρα που κόπηκαν σε στεφανιαίες τομές 150-μm, με τη χρήση μικροτόμου παλλόμενης λεπίδας (vibratome-VT1000S, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Οι τομές της περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου, τοποθετήθηκαν σε πλακάκια επικαλυμμένα με ζελατίνη. Στη συνέχεια τα πλακάκια διατηρήθηκαν στους 4 ° C στο σκοτάδι για μία ημέρα. Για την εμφάνιση της χρώσης, οι εγκεφαλικές φέτες υποβλήθηκαν σε διάλυμα ammonium hydroxide και σταθεροποιήθηκαν σε διάλυμα Kodak fix (15 λεπτά ανά διάλυμα). Τέλος, οι φέτες “ξεπλύθηκαν” και αφυδατώθηκαν σε διαβαθμισμένες συγκεντρώσεις αιθανόλης και σε ξυλένιο. Στο τέλος, στα πλακάκια τοποθετήθηκε γυάλινη καλυπτρίδα.

Ένα μήνα αργότερα, οι φέτες παρατηρήθηκαν σε οπτικό μικροσκόπιο (NikonPlan Apo 60x / 140oil WD 0,21 φακοί σε Nikon FDX-35). Για κάθε ζώο και σε κάθε εγκεφαλική περιοχή, αναλύθηκαν 3-5 τομές και σε κάθε τομή 1-3 νευρώνες και από τα δυο ημισφαίρια. Για κάθε νευρώνα, μελετήθηκε ο αριθμός, το μήκος, η πυκνότητα και η μορφή των πυραμιδικών πρωτοταγών και δευτεροταγών δενδριτικών ακανθών. Οι άκανθες υποδιαιρούνται με βάση τη μορφή τους σε σχήματος μανιταριού / λεπτής γραμμής (αναφέρονται ως ώριμες) και σχήματος σφαίρας.

Εικόνα 16.

α) Απεικόνιση των διαφορετικών μορφών των δενδριτικών ακανθών και β) της μορφής ενός δενδρίτη (Πηγή: Προσαρμοσμένη από Hendry & Jones, 1981).

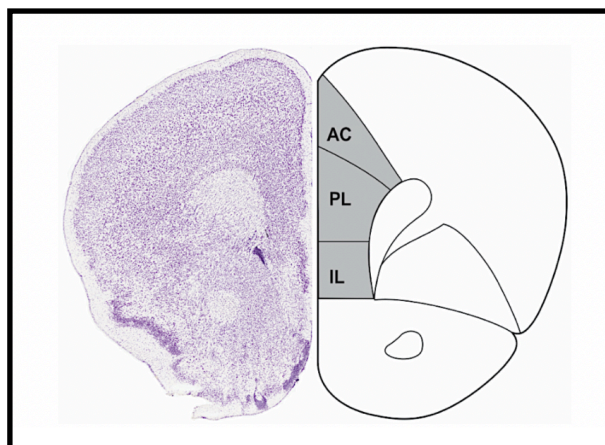


Νευροανατομία με βάση τη χρώση Nissl

Για τη χρώση Nissl, 26 μύες αναισθητοποιήθηκαν με τη χρήση 20mg/ml αβερετίνης, εγχύθηκαν με ρυθμιστικό διάλυμα PBS και ακολούθως με phosphate-buffered 4% paraformaldehyde (Konstantoudaki και συν., 2016). Οι εγρέφαλοι απομονώθηκαν και διατηρήθηκαν στους 4°C για 24 ώρες σε PBS-azide μέχρι την κοπή τους σε στεφανιαίες τομές 40μm, από τις περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου, με τη χρήση μικροτόμου παλλόμενης λεπίδας. Μετά την κοπή τους, οι τομές επωάστηκαν σε ξυλένιο (5λεπτά), σε συγκεντρώσεις αιθανόλης (90%-70%, 3 λεπτά), σε dH2O (3 λεπτά) και επωάστηκαν για 7 λεπτά σε διάλυμα 0.1% Cresyl Violet. Τέλος, οι φέτες αφυδατώθηκαν σε διαβαθμισμένες συγκεντρώσεις αιθανόλης (70%-90%-100%) και σε ξυλένιο (5 λεπτά). Στο τέλος, στα πλακάκια τοποθετήθηκε γυάλινη καλυπτρίδα. Εικόνες από τις τομές αποκτήθηκαν με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου (με μεγέθυνση φακών 5x) και αναλύθηκαν με τη χρήση του Adobe Photoshop 14.2. Σε κάθε εγκεφαλική φέτα μετρήθηκε το πάχος του προμετωπιαίου φλοιού και συγκεκριμένα το πλάτος των τριών υποπεριοχών (δηλαδή της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, της prelimbic και της infralimbic) από τη μέση γραμμή ως την αρχή της λευκής ουσίας. Για τον ιππόκαμπο τραβήχθηκε μια οριζόντια ευθεία γραμμή από το ραχιαίο άκρο της τρίτης κοιλίας φθάνοντας το μεσολόβιο, για τη μέτρηση της οριζόντιας διάστασης. Για τη κάθετη διάσταση του ιππόκαμπου μια κατακόρυφη ευθεία γραμμή ελήφθη ξεκινώντας από τη μέση της “φυσικής” καμπύλης που σχηματίζεται στη δομή της περιοχής 1 (CA1) επεκτεινόμενη μέχρι την αρχή του θαλάμου.

Εικόνα 17.

Η απεικόνιση των τριών υποπεριοχών του προμετωπιαίου φλοιού.



Εικόνα 18.

Η απεικόνιση της οριζόντιας και κάθετης γραμμής μέτρησης του ιππόκαμπου.



Στατιστικές Αναλύσεις

1) Διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων χωριστά σε αρσενικούς και θηλυκούς μύες, με παραμετρικές (ανάλυση διακύμανσης, one-way ANOVA) ή μη-παραμετρικές αναλύσεις (Kruskal Wallis Test), ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και τις βαθμολογίες τους στη δοκιμασία εναλλαγής προσοχής (AST), σύμφωνα με την με την κατανομή των τιμών, όπως ελέγχθηκε με το Kolmogorov Smirnov test. Στη συνέχεια, έγινε περαιτέρω έλεγχος στις υφιστάμενες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων με το post hoc κριτήριο του Bonferroni στην πρώτη περίπτωση και στη δεύτερη με τη χρήση του ελέγχου Mann-Whitney test.

- Επιπρόσθετα, μέσω της ανάλυσης διακύμανσης προς δυο παράγοντες (Univariate analysis) ελέγχθηκε η περίπτωση ύπαρξης στατιστικά σημαντικών κύριων επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις μεταβλητές ηλικία και ομάδα (ελέγχου, μερικής και πλήρους προσαρμογής) χωριστά σε αρσενικούς και θηλυκούς μύες και στις μεταβλητές της δοκιμασίας AST.

2) Έγινε επιπλέον έλεγχος της επίδοσης των μυών της ομάδας πλήρους προσαρμογής στη δοκιμασία DAT. Οι μεταβλητές που ελέχθησαν ήταν οι εξής: αριθμός των δοκιμών που απαιτούνται για την εισαγωγή σε μεγαλύτερης διάρκειας καθυστέρηση και ο αθροιστικός αριθμός τους, ο συνολικός αριθμός των δοκιμών ανα καθυστέρηση, καθώς ο αριθμός των επιλογών στις δυο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης και ο μέγιστος αριθμός διαδοχικών λανθασμένων επαναλήψεων.

- Επιπλέον, έγιναν αναλύσεις παλινδρόμησης στην ομάδα πλήρους προσαρμογής χωριστά σε αρσενικούς και θηλυκούς μύες προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσον οι μεταβλητές της δοκιμασίας AST μεταβάλλονται με βάση τη μεταβολή των τιμών ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών, που σχετίζονται με την επίδοση της συγκεκριμένης ομάδας στη δοκιμασία DAT.

3) Διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων, όπως και στην πρώτη περίπτωση (ανάλυση κατά ένα παράγοντα), στη δοκιμασία μνημονικής αναγνώρισης αντικειμένων χωριστά σε αρσενικούς και θηλυκούς μύες.

4) Η ίδια ανάλυση με την παραπάνω χρησιμοποιήθηκε και στη δοκιμασία συντελεστικής μάθησης φόβου στο περιβάλλον.

5) Πραγματοποιήθηκε έλεγχος t-test και ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα για τις δυο χρώσεις (Golgi Cox και Nissl). Για τις χρώσεις τα οι μύες διακρίθηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και την πειραματική ομάδα, ώστε να εντοπιστούν οι διαφορές στη μορφολογία των υπο εξέταση περιοχών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΔΕΙΓΜΑ

1. Δημογραφικά στοιχεία

Αρχικά, ερευνήθηκε η πιθανότητα εντοπισμού στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τρεις ερευνητικές ομάδες (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής εξάσκησης και ομάδα πλήρους εξάσκησης) στις εξής μεταβλητές: ηλικία, εκπαίδευση, κατανάλωση τσιγάρων και αλκοόλ την εβδομάδα, η ομάδα υπαγωγής στους δυο πολυμορφισμούς, η βαθμολογία στη δοκιμασία Raven's progressive matrices, η συνολική βαθμολογία στο SPQ ερωτηματολόγιο, καθώς και η βαθμολογία στους τέσσερις παράγοντες που διερευνά, οι τρεις υψηλής τάξεως παράγοντες του Barratt Impulsiveness scale ερωτηματολογίου (BIS), οι οκτώ μεταβλητές που εξετάζουν την επίδοση στη δοκιμασία Wisconsin Card Sorting test (WCST) και η συνολική βαθμολογία στο LNS. Ειδικότερα, στην περίπτωση της κλίμακας SPQ χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τεσσάρων παραγόντων και συγκεκριμένα οι διαστάσεις της αρνητικής, παρανοειδούς, γνωστικής-αντιληπτικής και αποδιοργανωτικής σχιζοτυπίας. Στην κλίμακα BIS, η οποία εκτιμά την παρορμητικότητα αξιολογήθηκαν τρεις υπο-κλίμακες: η υπο-κλίμακα προσοχής, η υπο-κλίμακα κινητικότητας και η υπο-κλίμακα έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων. Επίσης, στην περίπτωση της δοκιμασίας WCST, η οποία εκτιμά τη γνωστική ευελιξία, οι μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν αφορούν τον αριθμό των σωστών κανόνων που εντοπίστηκαν (WCST cat), τον αριθμό των μη σχετιζόμενων καρτών (η κάρτα στόχος δεν έχει κανένα κοινό με την επιλεγμένη κάρτα) (WCST cau), το συνολικό αριθμό των σφαλμάτων (WCST tot), καθώς και τα λάθη εμμονής (WCST nte, WCST mte) ή μη (WCST mpe, WCST npe). Όσον αφορά τη δοκιμασία LNS αυτή αναφέρεται στη συνολική βαθμολογία όλων των συμμετεχόντων κατά τη βασική εκτίμηση. Σε όλες αυτές τις μεταβλητές δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων (όλες οι τιμές $p > 0.08$ (Πίνακας 6) με τη χρήση της στατιστικής ανάλυσης one way ANOVA στις παραμετρικές μεταβλητές και στις μη με τη χρήση του Kruskal Wallis Test.

Πίνακας 6.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ομάδων στις βαθμολογίες τους στις κλίμακες προσωπικότητας και στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Μέσος όρος \pm Τυπική απόκλιση) στις οποίες εξομοιώθηκαν.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (n=56)	Ομάδα Μερικής Εξάσκησης (n=42)	Ομάδα Πλήρους Εξάσκησης (n=46)	p
Φύλο ^β	0.41 \pm 0.496	0.48 \pm 0.505	0.48 \pm 0.505	0,738
Ηλικία ^β	27.29 \pm 6.58	26.83 \pm 5.46	27.52 \pm 6.6	0,978
Εκπαίδευση ^β	17.0 \pm 2.64	16.77 \pm 1.71	16.92 \pm 2.28	0,988
Κατανάλωση τσιγάρων (εβδομάδα) ^β	15.5 \pm 37.68	22.64 \pm 43.85	9.61 \pm 26.77	0,172

Κατανάλωση αλκοόλ (εβδομάδα) ^β	2.98 ± 2.83	2.26 ± 2.98	3.33 ± 4.84	0,083
COMT ^β	1.86 ± 0.80	1.97 ± 0.87	2.08 ± 0.88	0,594
BDNF ^β	2.32 ± 3.08	1.80 ± 0.60	1.69 ± 0.73	0,322
Raven (συνολική βαθμολογία) ^β	53.1 ± 6.04	54.00 ± 4.51	53.63 ± 4.58	0,829
SPQ (συνολική βαθμολογία) ^α	18.64 ± 12.42	16.36 ± 10.14	19.24 ± 11.55	0,467
SPQ - αρνητική διάσταση (4πργ) ^α	8.55 ± 6.14	8.62 ± 5.86	9.72 ± 6.57	0,592
SPQ - παρανοειδούς διάσταση (4πργ) ^β	7.18 ± 5.11	6.50 ± 4.54	7.65 ± 4.88	0,555
SPQ - γνωστική / αντιληπτική διάσταση (4πργ) ^β	3.04 ± 3.25	2.17 ± 2.33	2.54 ± 2.86	0,617
SPQ - αποδιοργανωτική διάσταση (4πργ) ^α	4.86 ± 3.61	4.17 ± 3.32	4.74 ± 3.25	0,588
BIS - υπο-κλίμακα προσοχής ^α	17.21 ± 4.14	17.05 ± 4.32	17.39 ± 3.24	0,919
BIS - υπο-κλίμακα κινητικότητας ^α	20.63 ± 4.04	19.31 ± 4.05	19.83 ± 4.58	0,300
BIS - υπο-κλίμακα έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων ^α	23.39 ± 4.83	22.38 ± 4.65	22.63 ± 3.86	0,502
WCST cat ^β	5.71 ± 0.80	5.74 ± 0.70	5.78 ± 0.51	0,955
WCST tot ^β	5.50 ± 4.79	5.07 ± 4.36	5.67 ± 4.10	0,722
WCST cau ^β	0.96 ± 2.06	0.81 ± 1.69	0.63 ± 1.10	0,556
WCST nte ^β	1.36 ± 1.69	1.10 ± 1.28	1.41 ± 1.57	0,558
WCST mte ^β	1.75 ± 1.82	1.95 ± 2.07	2.15 ± 1.89	0,501
WCST mpe ^β	2.77 ± 2.35	2.31 ± 1.88	2.89 ± 2.01	0,382
WCST npe ^β	3.16 ± 2.52	3.17 ± 2.45	3.63 ± 2.67	0,670
LNS (βαθμολογία βασικής εκτίμησης) ^β	21.25 ± 3.33	21.50 ± 2.89	21.93 ± 3.07	0,563

^α Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με One-way ANOVA / ^β Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με Chi square

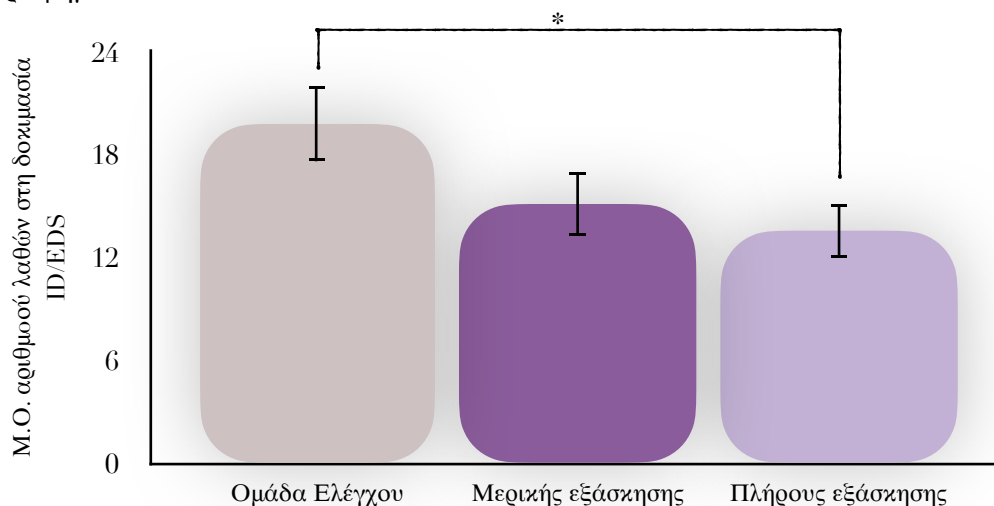
2. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία ID/EDS

I. Ανάλυση Διακύμανσης προς ένα παράγοντα

Έπειτα έγιναν κατηγορικές συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής εξάσκησης και ομάδας πλήρους εξάσκησης) στις δέκα μεταβλητές της δοκιμασία ID/EDS. Έτσι, εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε τρεις μεταβλητές, δηλαδή στη μεταβλητή του προσαρμοσμένου συνολικού αριθμού των λαθών στη δοκιμασία ID/EDS, στη μεταβλητή του προσαρμοσμένου συνολικού αριθμού των δοκιμών που επιχειρήθηκαν σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας και τέλος στο συνολικό χρόνο αντίδρασης των συμμετεχόντων.

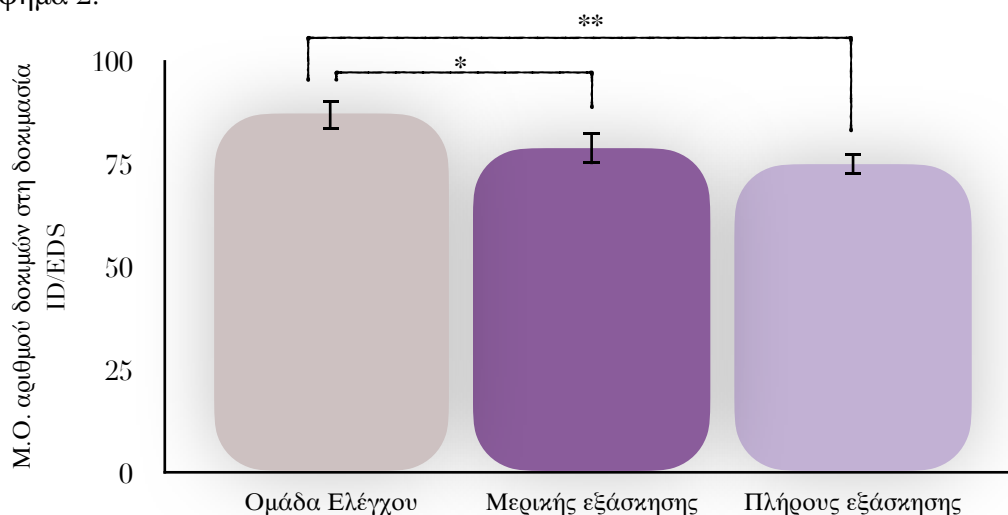
Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στην πρώτη μεταβλητή (προσαρμοσμένος συνολικός αριθμός λαθών) εντοπίστηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Kruskal-

Wallis $\chi^2=6.199$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του Mann-Whitney έδειξαν ότι η ομάδα πλήρους εξάσκησης έκανε λιγότερα λάθη από την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney $U=955.00$, $p=0.025$). Δεν παρατηρήθηκε όμως το ίδιο και στην περίπτωση της ομάδας μερικής εξάσκησης (Mann-Whitney $U=919.50$, $p>0.05$), όπως ούτε και μεταξύ των ομάδων ελέγχου και μερικής εξάσκησης (Mann-Whitney $U=910.50$, $p>0.05$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 1.



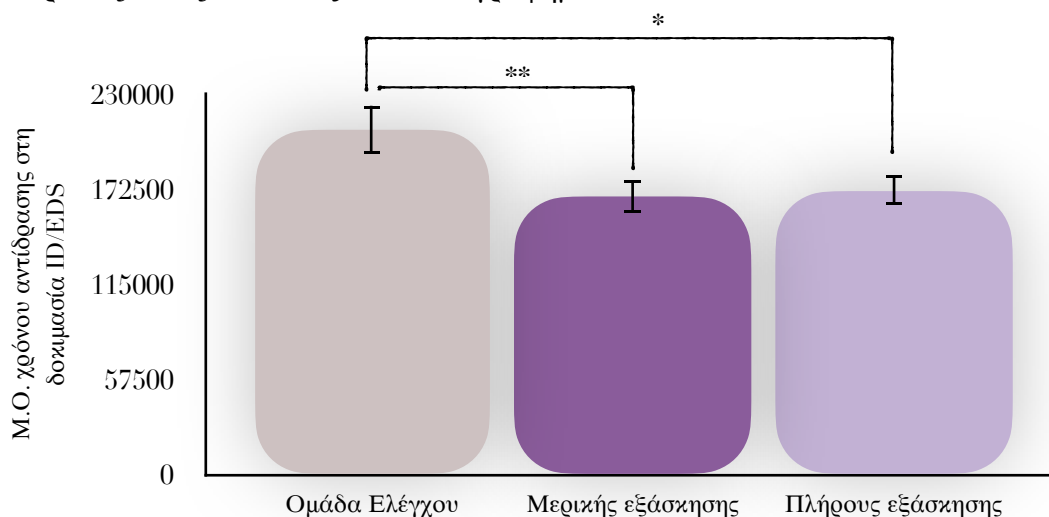
Γράφημα 1. Ο μέσος όρος του προσαρμοσμένου συνολικού αριθμού των λαθών που έγιναν στη δοκιμασία ID/EDS στις τρεις ομάδες. Η προσαρμοσμένη αυτή βαθμολογία αναφέρεται στην περίπτωση που οι συμμετέχοντες έχουν αποτύχει να ολοκληρώσουν τη δοκιμασία. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test * $p < 0.05$.

Σχετικά με τη δεύτερη μεταβλητή, του προσαρμοσμένου συνολικού αριθμού των δοκιμών της δοκιμασίας ID/EDS εντοπίστηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Kruskal-Wallis $\chi^2=8.984$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του Mann-Whitney test έδειξαν ότι η ομάδα πλήρους εξάσκησης έκανε λιγότερες προσπάθειες από την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney $U=880.50$, $p=0.005$). Κάτι τέτοιο όμως δεν παρατηρήθηκε και για την ομάδα μερικής εξάσκησης (Mann-Whitney $U=915.0$, $p>0.670$). Σε αντίθεση, στην περίπτωση των ομάδων ελέγχου και μερικής εξάσκησης παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Mann-Whitney $U=860.50$, $p=0.023$), με την ομάδα ελέγχου να παρουσιάζει περισσότερες προσπάθειες για την ολοκλήρωση του εκάστοτε σταδίου. Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 2.



Γράφημα 2. Ο μέσος όρος του προσαρμοσμένου συνολικού αριθμού των δοκιμών που επιχειρήθηκαν σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες. Η προσαρμοσμένη αυτή βαθμολογία αναφέρεται στην περίπτωση που οι συμμετέχοντες έχουν αποτύχει να ολοκληρώσουν τη δοκιμασία. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Σχετικά με την τρίτη μεταβλητή, του συνολικού χρόνου αντίδρασης σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Kruskal-Wallis $\chi^2=7.835$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του Mann-Whitney test έδειξαν ότι η ομάδα πλήρους εξάσκησης έκανε λιγότερο χρονικό διάστημα από την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney $U=984.00$, $p=0.041$). Κάτι τέτοιο όμως δεν παρατηρήθηκε και για την ομάδα μερικής εξάσκησης (Mann-Whitney $U=897.00$, $p=0.670$). Σε αντίθεση, στην περίπτωση των ομάδων ελέγχου και μερικής εξάσκησης παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Mann-Whitney $U=812.00$, $p=0.009$) με την ομάδα ελέγχου να παρουσιάζει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 3.

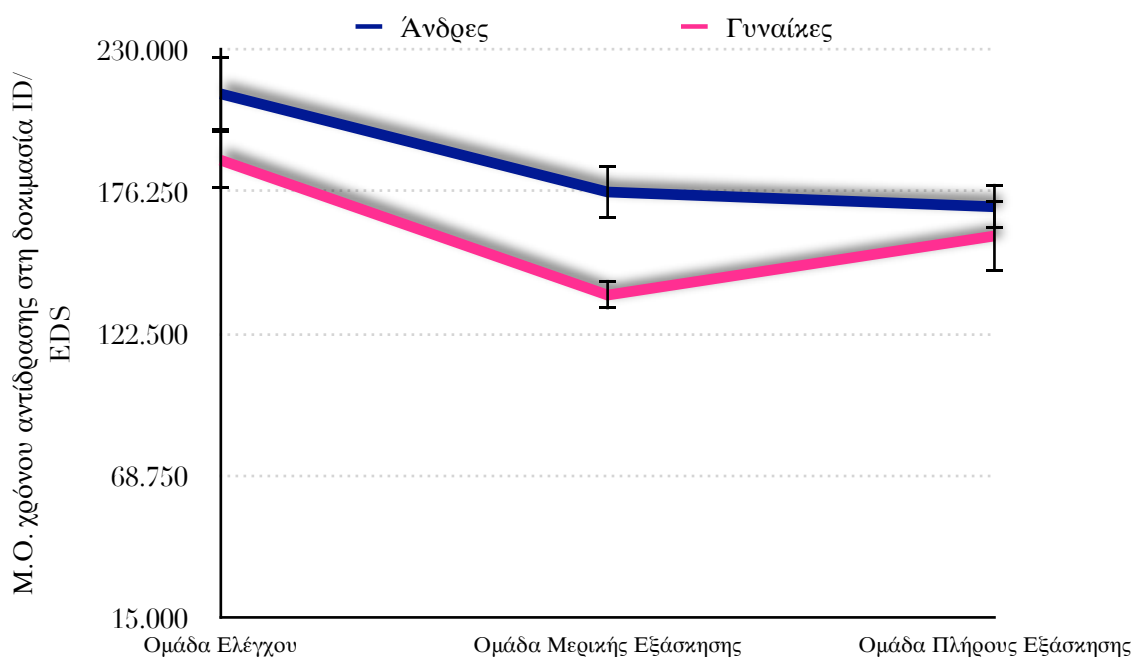


Γράφημα 3. Ο μέσος όρος του συνολικού χρόνου αντίδρασης σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες. Η προσαρμοσμένη αυτή βαθμολογία αναφέρεται στην περίπτωση που οι συμμετέχοντες έχουν αποτύχει να ολοκληρώσουν τη δοκιμασία. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$.

II. Ανάλυση διακύμανσης προς δυο παράγοντες

Επιπρόσθετα, μέσω της ανάλυσης διακύμανσης προς δυο παράγοντες (Univariate analysis) εντοπίστηκε η περίπτωση ύπαρξης μόνο σημαντικών κύριων επιδράσεων και όχι αλληλεπιδράσεων της μεταβλητής του συνολικού χρόνου αντίδρασης. Ειδικότερα, παρόλο που δεν εντοπίστηκε αλληλεπίδραση των μεταβλητών ομάδα και φύλο [$F(2,138)=0.857$, $p=0.427$] εντούτοις εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις του φύλου ($p=0.039$) και της ομάδας ($p=0.019$). Όσον αφορά τη μεταβλητή της ομάδας οι συγκρίσεις μεταξύ τους έδειξαν ότι η ομάδα μερικής εξάσκησης έκανε λιγότερο χρονικό διάστημα ($x=166112.4''$) από την ομάδα ελέγχου ($x=201982.5''$). Στην περίπτωση του φύλου οι συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών έδειξαν ότι οι γυναίκες

παρουσίαζαν λιγότερο χρονικό διάστημα ($x=16.423.6''$) από τους άνδρες ($x=197175.6''$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 4.



Γράφημα 4. Ο μέσος όρος του χρόνου αντίδρασης των ανδρών και γυναικών συμμετεχόντων σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες.

Σχετικά με τις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS ως προς τη χρήση των δυο αυτών ανεξάρτητων μεταβλητών δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις και κύριες επιδράσεις (πίνακας 7).

Πίνακας 7.

Ανάλυση διακύμανσης προς δυο παράγοντες (ομάδα και φύλο) στις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS.

Εξαρτημένες Μεταβλητές	Ανεξάρτητες Μεταβλητές	F	p
Αριθμός λαθών	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	1,217	0,299
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	3,016	0,052
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,000	0,997
Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	2,254	0,109
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	1,263	0,286
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,000	0,997
Αριθμός δοκιμών στα επιτυχώς ολοκληρωμένα στάδια	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	2,036	0,134
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	1,333	0,267
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,001	0,979
Αριθμός λαθών πριν την εναλλαγή	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	1,912	0,152
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	1,540	0,218

	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,390	0,533
Αριθμός λαθών μετά την εναλλαγή	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	1,213	0,301
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	1,311	0,273
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,699	0,405
Αριθμός ολοκληρωμένων σταδίων	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	0,342	0,711
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	1,675	0,191
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,004	0,950
Αριθμός δοκιμών	Ομάδα * Φύλο - Αλληλεπίδραση	1,580	0,210
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	3,599	0,030
	Φύλο - Κύρια επίδραση	0,007	0,935

III. Ανάλυση παλινδρόμησης

Προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσον οι μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS μεταβάλλονται με βάση τη μεταβολή των τιμών ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών, που ελήφθησαν κατά κύριο λόγο κατά την πρώτη συνεδρία, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις παλινδρόμησης. Ειδικότερα, από τη χρήση των ανεξάρτητων μεταβλητών ηλικία, φύλο και ομάδα ένταξης εξάσκησης ή μη των συμμετεχόντων, καθώς και κατανάλωση τσιγάρων (οι οποίες συνιστούν το πρώτο μοντέλο), όπως και οι βαθμολογίες στους τέσσερις παράγοντες και στο σύνολο του ερωτηματολογίου SPQ (δεύτερο μοντέλο) και τέλος οι βαθμολογίες στους τρεις παράγοντες του ερωτηματολογίου Barrall (τρίτο μοντέλο) εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα σε αυτά στη μεταβλητή του συνολικού χρόνου αντίδρασης, όπως φαίνεται στον πίνακα 8. Ωστόσο, στις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS δεν παρατηρείται κάποια άλλη στατιστικά σημαντική περίπτωση παλινδρόμησης, εφόσον $p > 0.118$.

Πίνακας 8.

Ανάλυση παλινδρόμησης στη μεταβλητή του συνολικού χρόνου αντίδρασης της δοκιμασίας ID/EDS.

Εξαρτημένη μεταβλητή	Μοντέλο	Beta	t	p	
	Μοντέλο 1	Φύλο	-0,145	-1,52	0,130
		Ηλικία	0,85	0,891	0,374
		Τσιγάρα την εβδομάδα	0,061	0,737	0,462
		Ομάδα Ελέγχου	0,198	2,085	0,039
		Ομάδα Μερικής Εξάσκησης	-0,03	-0,31	0,757
		Φύλο	-0,152	-1,510	0,133
		Ηλικία	0,136	1,374	0,172
		Τσιγάρα την εβδομάδα	0,077	0,934	0,352

Συνολικός χρόνος αντίδρασης	Μοντέλο 2	Ομάδα Ελέγχου	0,199	2,102	0,037
		Ομάδες Μερικής Εξάσκησης	-0,016	-0,168	0,867
		SPQ - αρνητική διάσταση (4πργ)	0,181	1,167	0,245
		SPQ - παρανοειδούς διάσταση (4πργ)	-0,140	-0,774	0,440
		SPQ - γνωστική / αντιληπτική διάσταση (4πργ)	-0,059	0,508	0,612
		SPQ - αποδιοργανωτική διάσταση (4πργ)	0,139	1,271	0,206
	Μοντέλο 3	Φύλο	-0,151	-1,489	0,139
		Ηλικία	0,132	1,326	0,187
		Τσιγάρα την εβδομάδα	0,069	0,832	0,407
		Ομάδα Ελέγχου	0,193	2,017	0,046
		Ομάδες Μερικής Εξάσκησης	-0,013	-0,134	0,893
		SPQ - αρνητική διάσταση (4πργ)	0,212	1,288	0,200
		SPQ - παρανοειδούς διάσταση (4πργ)	-0,148	-0,795	0,428
		SPQ - γνωστική / αντιληπτική διάσταση (4πργ)	0,059	0,498	0,619
		SPQ - αποδιοργανωτική διάσταση (4πργ)	0,152	1,319	0,190
		BIS- υπο-κλίμακα προσοχής	-0,073	-0,677	0,499
		BIS- υπο-κλίμακα κινητικότητας	0,002	0,015	0,988
		BIS- υπο-κλίμακα έλλειψης σχεδιασμού κινήσεων	0,088	0,915	0,362

3. Ο ρόλος της βελτίωσης της εβδομαδιαίας εξάσκησης στη δοκιμασία ID/EDS

Στόχος ήταν η διερεύνηση της πιθανότητας εντοπισμού διαφορών εντός της ομάδας πλήρους εξάσκησης στις επιδόσεις της στη δοκιμασία ID/EDS, με βάση τη βελτίωση των συμμετεχόντων στην εβδομαδιαία εξάσκηση με τη δοκιμασία LNS. Για τη διευκρίνιση αυτής της πιθανότητας θα υπολογιζόταν ο μέσος όρος της επίδοσης των συμμετεχόντων στις 6 ημέρες εξάσκησης και με τη χρήση αυτού οι συμμετέχοντες θα διακρίνονταν σε υποομάδες (με βάση δηλαδή την επίδοσή τους). Η αδυναμία όμως διάκρισης των συμμετεχόντων σε ομάδες με αξιόπιστο μέγεθος στάθηκε εμπόδιο για την περαιτέρω διερεύνηση αυτής της πιθανότητας.

4. Διαφορές μεταξύ της δοκιμασίας ID/EDS στην αξιολόγηση και στην επαναξιολόγηση

Σκοπός ήταν η εξέταση της πιθανότητας εντοπισμού διαφορών στην ίδια δοκιμασία (ID/EDS), τρεις μήνες μετά την πρώτη συνεδρία με επαναλαμβανόμενες μη παραμετρικές μετρήσεις. Στην επαναξιολόγηση όμως συμμετείχαν μόνο είκοσι έξι άτομα (πίνακας 9) γεγονός που κατέστησε αδύνατη την περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών διαφορών.

Πίνακας 9.

Δημογραφικά Στοιχεία των Συμμετεχόντων της επαναξιολόγησης (Μέσος όρος \pm Τυπική απόκλιση).

Μεταβλητές	Ομάδα ελέγχου (n=10)	Ομάδα μερικής εξάσκησης (n=5)	Ομάδα πλήρους εξάσκησης (n=11)
Φύλο (άνδρες/ γυναίκες)	4/6	0/5	2/9
Ηλικία (έτη)	22.50 \pm 7.74	21.60 \pm 1.82	24.91 \pm 6.46
Εύρος Ηλικίας (έτη)	21-45	20-24	19-42
Χρόνια Εκπαίδευσης (έτη)	16.10 \pm 0.74	15,60 \pm 1,14	16.27 \pm 1.10

5. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς τους πολυμορφισμούς COMT & BDNF.

Παράλληλα, εξετάστηκε η πιθανότητα εντοπισμού διαφορών στους συμμετέχοντες ως προς την ίδια δοκιμασία (ID/EDS) σε σχέση με την ομάδα υπαγωγής τους (Val/Val- Met/Met - Val/Met) στους πολυμορφισμούς COMT & BDNF που απομονώθηκαν. Τα μεγέθη των ομάδων ως προς τους πολυμορφισμούς απεικονίζονται στο πίνακα 10.

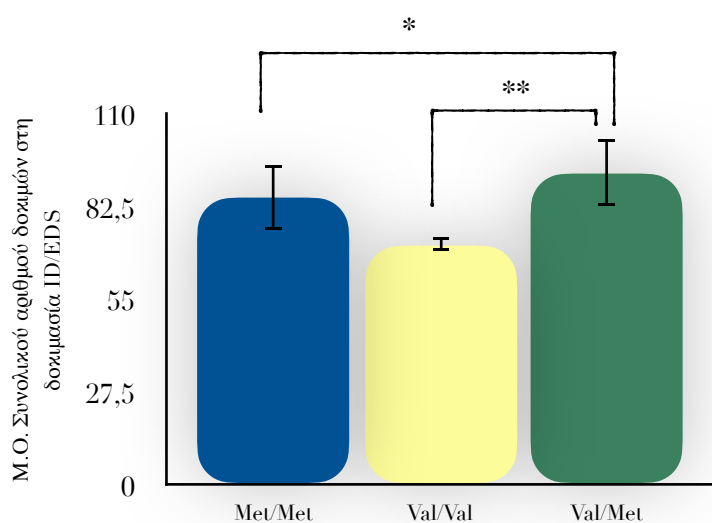
Πίνακας 10.

Μεγέθη των ομάδων υπαγωγής ως προς τους πολυμορφισμούς COMT & BDNF των τριών ομάδων

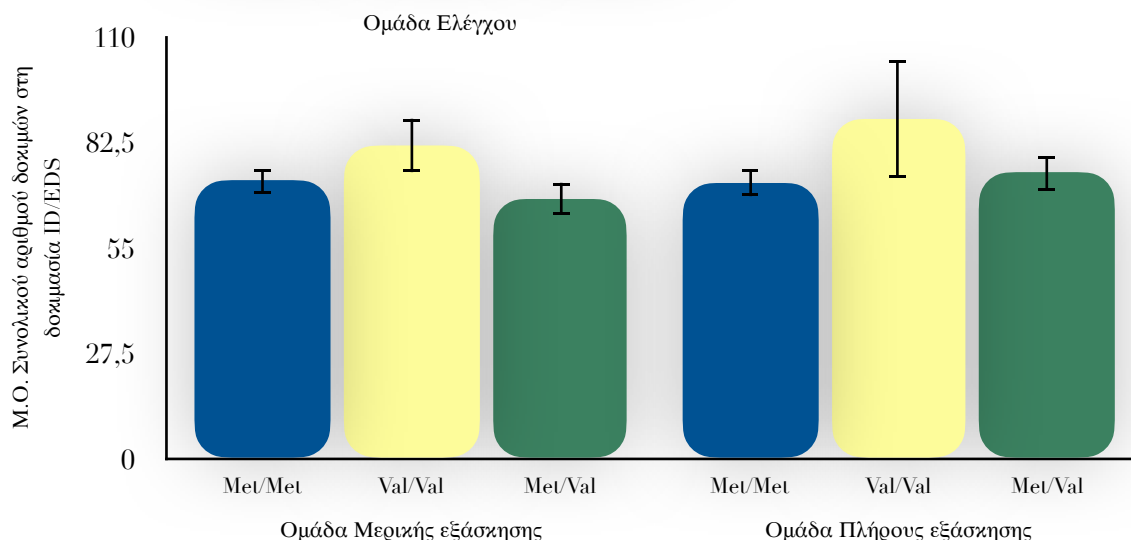
Ομάδα Υπαγωγής	Ομάδα ελέγχου COMT/BDNF	Ομάδα μερικής εξάσκησης COMT/BDNF	Ομάδα πλήρους εξάσκησης COMT/BDNF
Met/Met	10/41	14/37	6/33
Val/Val	11/0	5/0	8/0
Met/Val	7/0	8/0	10/0

Όταν ελέχθησαν οι ομάδες υπαγωγής στους πολυμορφισμούς ως προς την επίδοση των συμμετεχόντων στις μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS μέσω αναλύσεων διακύμανσης κατά δύο παράγοντες δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, εφόσον $p > 0.101$.

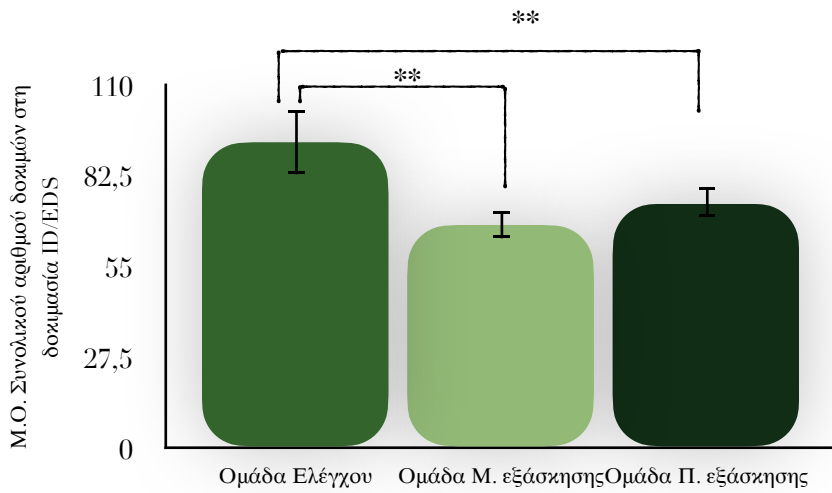
Όταν όμως ελέχθησαν οι παραπάνω μεταβλητές χωριστά για τις τρεις ομάδες στην περίπτωση του COMT πολυμορφισμού (ομάδα ελέγχου, μερικής και πλήρους εξάσκησης) εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην περίπτωση μόνο της ομάδας ελέγχου. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβλητή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε όλα τα στάδια (Kruskal-Wallis $\chi^2=7.842$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων υπαγωγής με τη χρήση του Mann-Whitney έδειξαν ότι η ομάδα των ετερόζυγων έκανε περισσότερα λάθη από την ομάδα Met/Met σε όλα τα στάδια (Mann-Whitney $U=16.50$, $p=0.044$) και με την ομάδα Val/Val σε όλα τα στάδια (Mann-Whitney $U=6.00$, $p=0.003$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 5 για την ομάδα ελέγχου και στο 6 για τις άλλες δυο ομάδες. Επίσης, εντοπίστηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβλητή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε όλα τα στάδια (Kruskal-Wallis $\chi^2=9.805$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων υπαγωγής με τη χρήση του Mann-Whitney έδειξαν ότι η ομάδα των ετερόζυγων της ομάδας ελέγχου έκανε περισσότερα λάθη από την ομάδα Val/Met στην ομάδα μερικής εξάσκησης (Mann-Whitney $U=5.500$, $p=0.006$) και με την ομάδα Val/Met στην ομάδα πλήρης εξάσκησης (Mann-Whitney $U=11.500$, $p=0.019$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 7 και για τις υπόλοιπες ομάδες στο γράφημα 8 και 9. Ωστόσο, στις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές, εφόσον $p>0.082$ (πίνακας 11).



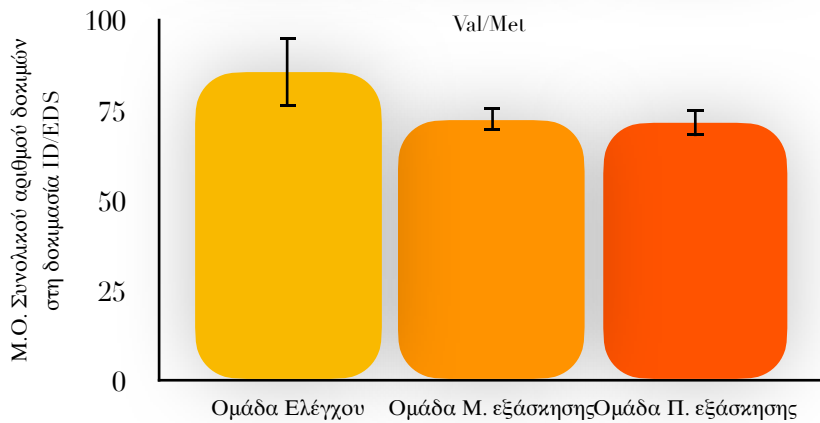
Γράφημα 5. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στην ομάδα ελέγχου ως προς την ομάδα υπαγωγής στον πολυμορφισμό COMT. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.



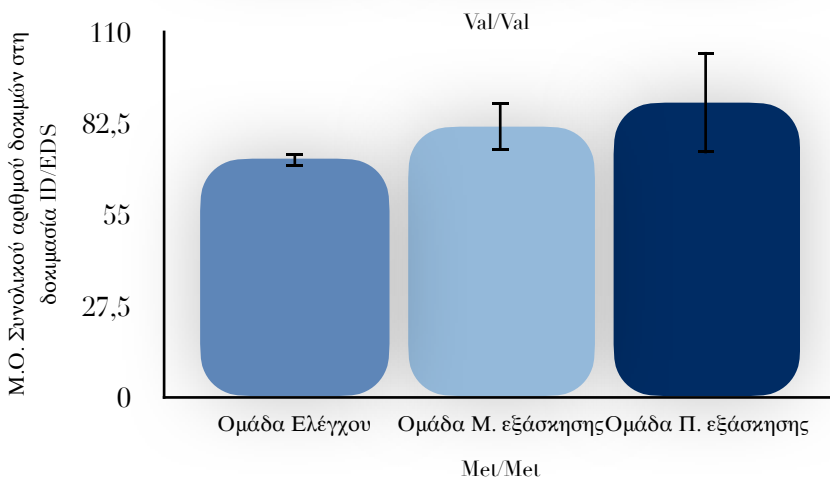
Γράφημα 6. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις ομάδες μερικής και πλήρους προσαρμογής ως προς την ομάδα υπαγωγής στον πολυμορφισμό COMT.



Γράφημα 7. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες σε ετερόζυγους συμμετέχοντες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.



Γράφημα 8. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες σε ομόζυγους (Val/Val) συμμετέχοντες.



Γράφημα 9. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS στις τρεις ομάδες σε ομόζυγους (Met/Met) συμμετέχοντες.

Πίνακας 11.

Ανάλυση διακύμανσης προς ένα παράγοντα για το COMT στις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS.

Ομάδες	Εξαρτημένες Μεταβλητές	χ^2	p
Ομάδα Ελέγχου	Αριθμός λαθών	4,750	0,093
	Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια	4,998	0,082
	Αριθμός λαθών πριν την εναλλαγή	2,991	0,224
	Αριθμός λαθών μετά την εναλλαγή	1,485	0,476
	Αριθμός ολοκληρωμένων σταδίων	1,865	0,393
	Χρόνος Αντίδρασης	2,934	0,231
Ομάδα Μερικής Εξάσκησης	Αριθμός λαθών	4,927	0,085
	Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια	3,986	0,143
	Αριθμός δοκιμών στα επιτυχώς ολοκληρωμένα στάδια	3,488	0,175
	Αριθμός λαθών πριν την εναλλαγή	4,764	0,092
	Αριθμός λαθών μετά την εναλλαγή	0,452	0,798
	Αριθμός ολοκληρωμένων σταδίων	0,929	0,629
	Αριθμός δοκιμών	4,994	0,082
	Χρόνος Αντίδρασης	5,001	0,082
Ομάδα Πλήρους Εξάσκησης	Αριθμός λαθών	0,812	0,666
	Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια	0,113	0,945
	Αριθμός δοκιμών στα επιτυχώς ολοκληρωμένα στάδια	1,022	0,600
	Αριθμός λαθών πριν την εναλλαγή	1,228	0,541
	Αριθμός λαθών μετά την εναλλαγή	0,253	0,881
	Αριθμός ολοκληρωμένων σταδίων	3,000	0,223
	Αριθμός δοκιμών	0,214	0,898
	Χρόνος Αντίδρασης	0,198	0,898

Όσον αφορά όμως τον πολυμορφισμό BDNF η απουσία διαφορετικών ομάδων υπαγωγής επέφερε την αδυναμία πραγματοποίησης των παραπάνω αναλύσεων.

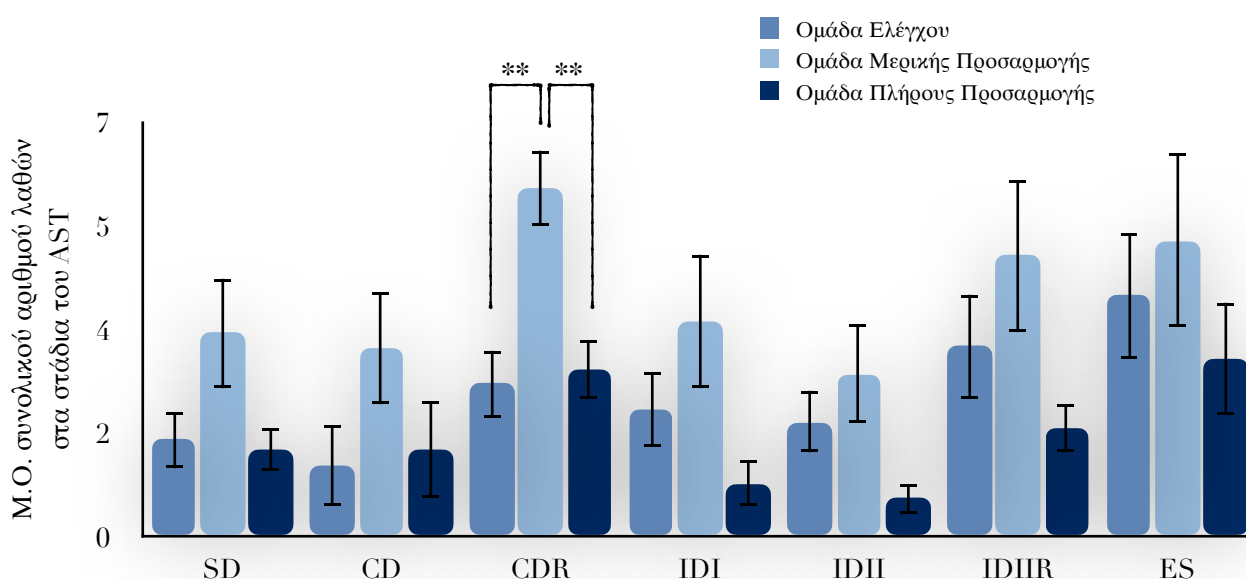
ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

1. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία AST

I. Ανάλυση Διακόμανσης κατά ένα παράγοντα στους αρσενικούς μύες

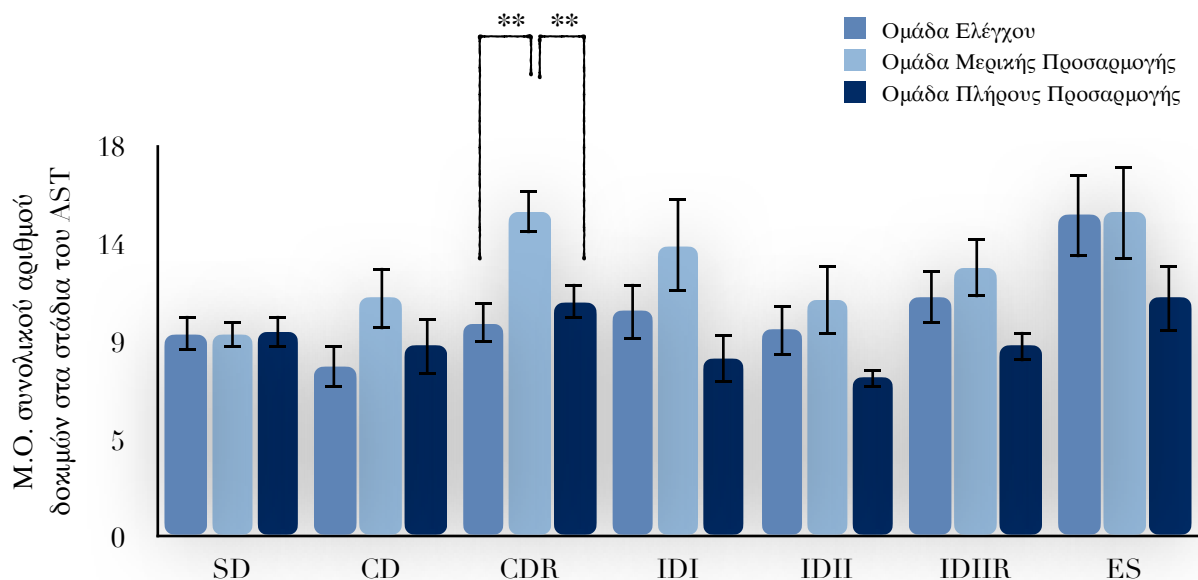
Διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής προσαρμογής και ομάδας πλήρους προσαρμογής) στις μεταβλητές της δοκιμασίας AST στους αρσενικούς μύες. Ειδικότερα: διερευνήθηκαν οι επιδόσεις των ομάδων στον αριθμό των σωστών επιλογών, στον αριθμό των λανθασμένων επιλογών και στο σύνολο των επιλογών των επτά σταδίων των τριών ημερών της δοκιμασίας. Παράλληλα, εξετάστηκε ο χρόνος επιλογής ενός από τα δυο δοχεία, ο

χρόνος που χρειάστηκε ο μυς να σκάσει το δοχείο για την εύρεση τροφής, καθώς και ο χρόνος εντοπισμού της τροφικής επιβράβευσης σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας. Έτσι, εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στο σύνολο των λανθασμένων επιλογών στο τρίτο στάδιο της δοκιμασίας την πρώτη ημέρα (CDR). Πιο συγκεκριμένα εντοπίστηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Kruskal-Wallis $\chi^2=14.27$, $p<0.05$). Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του Mann-Whitney έδειξαν ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής έκανε λιγότερα λάθη από την ομάδα μερικής προσαρμογής (Mann-Whitney $U=46.0$, $p=0.001$), η οποία παρουσίασε στατιστικά σημαντικά περισσότερα λάθη και από την ομάδα ελέγχου (Mann-Whitney $U=35.5$, $p=0.001$). Στην περίπτωση όμως των ομάδων ελέγχου και πλήρους προσαρμογής δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Mann-Whitney $U=110.0$, $p=0.739$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 10.



Γράφημα 10. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των λαθών που έγιναν σε στάδια της δοκιμασίας AST στις τρεις ομάδες στους αρσενικούς μύες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

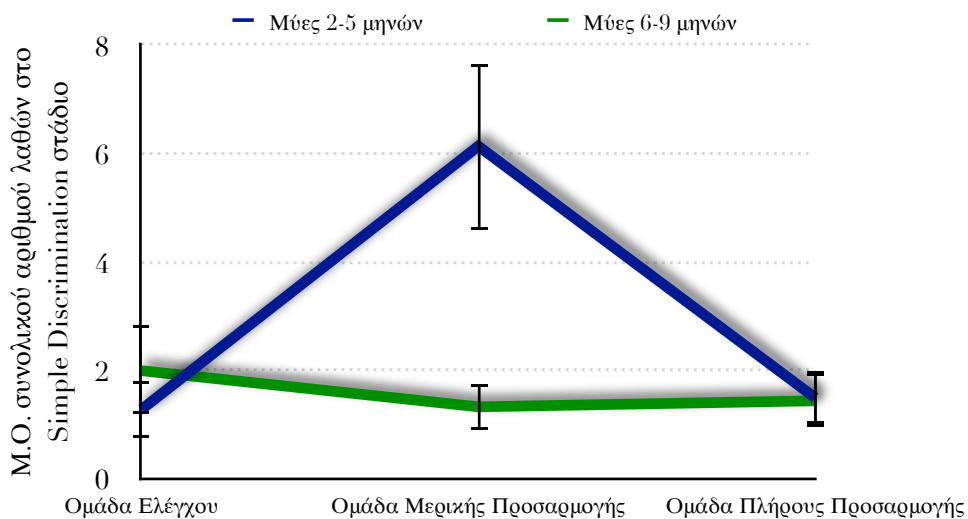
Επίσης, σχετικά με το συνολικό αριθμό των δοκιμών που επιστρατεύθηκαν για την ολοκλήρωση των σταδίων της δοκιμασίας, στο στάδιο CDR παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων [$F(2,46)=8.663$, $p<0.001$]. Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του Mann-Whitney έδειξαν ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής έκανε λιγότερα λάθη από την ομάδα μερικής προσαρμογής ($p=0.006$), η οποία παρουσίασε στατιστικά σημαντικά περισσότερα λάθη και από την ομάδα ελέγχου ($p=0.001$). Στην περίπτωση όμως των ομάδων ελέγχου και πλήρους προσαρμογής δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=1.000$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 11.



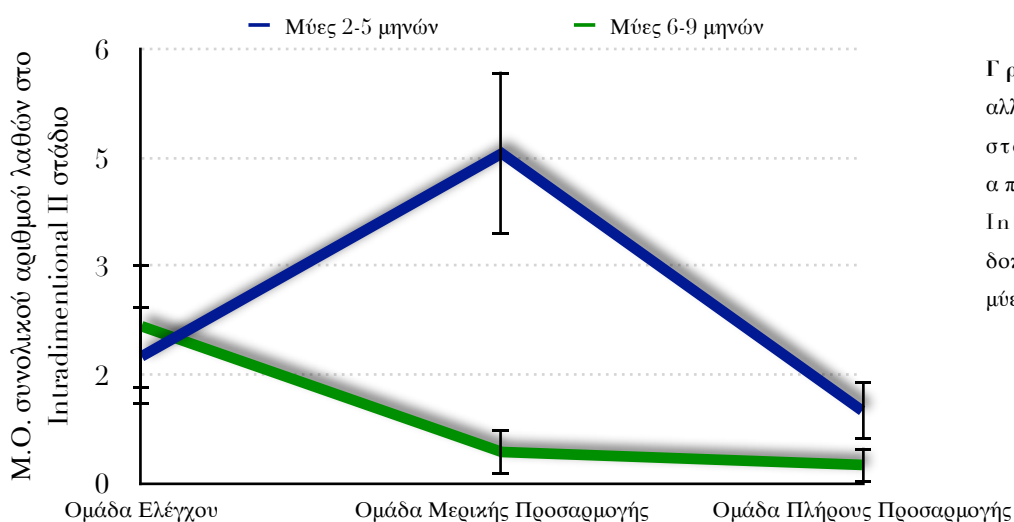
Γράφημα 11. Ο μέσος όρος του συνολικού αριθμού των δοκιμών που έγιναν στα στάδια της δοκιμασίας AST στις τρεις ομάδες στους αρσενικούς μύες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

II. Ανάλυση διακύμανσης προς δυο παράγοντες στους αρσενικούς μύες

Επιπρόσθετα, μέσω της ανάλυσης διακύμανσης προς δυο παράγοντες (Univariate analysis) εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία AST στους αρσενικούς μύες. Ειδικότερα, εντοπίστηκε στο σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων του σταδίου Simple Discrimination και Intradimensional Shift II, ότι οι δυο παράγοντες (ομάδα και ηλικία: 2-5 & 6-9), συνολικά επιδρούν στις τιμές της μεταβλητής [$F(2,41)=7.758, p<0.001$] & [$F(2,41)=10.615, p<0.001$]. Στην περίπτωση δηλαδή της ομάδας ελέγχου τα αρσενικά ζώα ηλικίας 6-9 μηνών παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό λανθασμένων επιλογών σε σχέση με τα νεότερα, κάτι που δε συμβαίνει στην περίπτωση των άλλων δυο ομάδων, όπου παρατηρείται το αντίθετο. Η αλληλεπίδραση απεικονίζεται στο γράφημα 12 και 13. Από τις πιθανότητες ελέγχων των κύριων επιδράσεων ομάδας ($p=0.007$) & ($p=0.003$) και ηλικίας ($p=0.031$) & ($p=0.031$) προκύπτουν κύριες σημαντικές επιδράσεις και των δυο μεταβλητών. Ειδικότερα, διαπιστώνεται για το πρώτο στάδιο, ότι η ομάδα μερικής προσαρμογής ($x=3.738$) παρουσιάζει αυξημένο αριθμό λαθών συγκριτικά με την ομάδα πλήρους προσαρμογής ($p=0.032$)($x=1.472$). Όσον αφορά την ηλικία οι νεότεροι αρσενικοί μύες παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό λαθών ($x=2.976$) συγκριτικά με τους νεότερους ($x=1.593$). Για το δεύτερο στάδιο, εντοπίζεται ότι η ομάδα μερικής προσαρμογής ($x=2.492$) παρουσιάζει αυξημένο αριθμό λαθών συγκριτικά με την ομάδα πλήρους προσαρμογής ($p=0.011$)($x=0.625$).

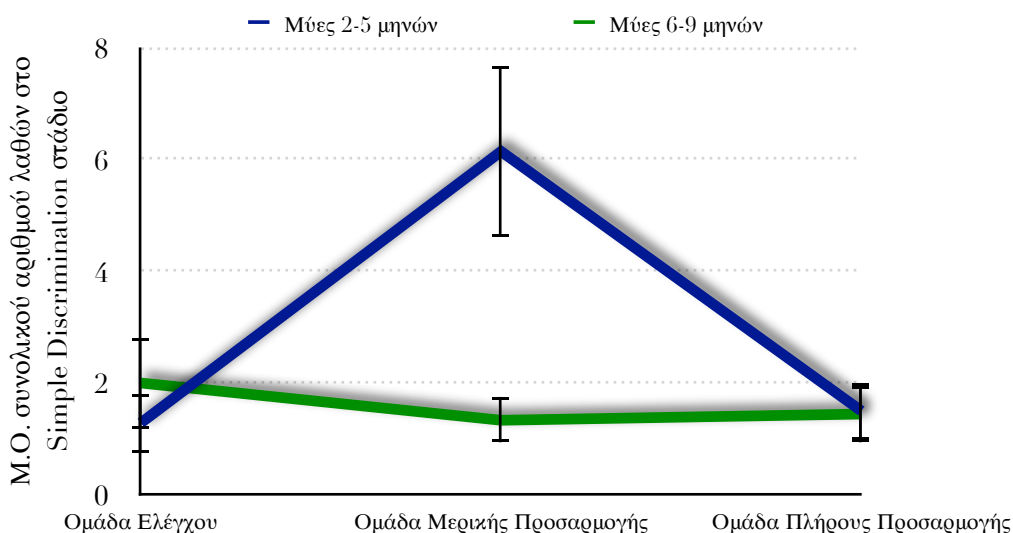


Γράφημα 12. Η ύπαρξη αλληλεπίδρασης Ομάδας και Ηλικίας στο σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων του σταδίου Simple Discrimination της δοκιμασίας AST στους αρσενικούς μύες.



Γράφημα 13. Η ύπαρξη αλληλεπίδρασης Ομάδας και Ηλικίας στο σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων του σταδίου Intradimensional Shift II της δοκιμασίας AST στους αρσενικούς μύες.

Επίσης, εντοπίστηκε στο σύνολο των δοκιμών του σταδίου Extradimensional Shift ότι οι δυο παράγοντες (ομάδα και ηλικία: 2-5 & 6-9), συνολικά επιδρούν στις τιμές της μεταβλητής [$F(2,41)=4.003$, $p=0.026$]. Στην περίπτωση δηλαδή της ομάδας μερικής προσαρμογής τα αρσενικά ζώα ηλικίας 6-9 μηνών παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό δοκιμών σε σχέση με τα νεότερα, κάτι που δε συμβαίνει στην περίπτωση των άλλων δυο ομάδων, όπου παρατηρείται το αντίθετο. Η αλληλεπίδραση απεικονίζεται στο γράφημα 14. Από τις πιθανότητες ελέγχων των κύριων επιδράσεων ομάδας ($p=0.021$) και ηλικίας ($p=0.012$) προκύπτουν κύριες σημαντικές επιδράσεις και των δυο μεταβλητών. Ειδικότερα, διαπιστώνεται για το πρώτο στάδιο, ότι η ομάδα μερικής προσαρμογής ($x=9.000$) παρουσιάζει μειωμένο αριθμό δοκιμών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0.020$)($x=14.571$).



Γράφημα 14. Η ύπαρξη αλληλεπίδρασης Ομάδας και Ηλικίας στο σύνολο των δοκιμών του σταδίου Extradimensional Shift της δοκιμασίας AST στους αρσενικούς μύες.

Επίσης, εντοπίστηκαν μεμονωμένα κύριες επιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις, οι οποίες απεικονίζονται στον πίνακα 12.

Πίνακας 12.
Ανάλυση διακύμανσης προς δυο παράγοντες σε μεταβλητές της δοκιμασίας AST στους αρσενικούς μύες.

Εξαρτημένες Μεταβλητές	Ανεξάρτητες Μεταβλητές	F	P	
Αριθμός σωστών_SD	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	6,215	0,004	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	5,469	0,008	Π.Π>Ε>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	0,106	0,746	
Αριθμός συνολικών δοκιμών_SD	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	6,648	0,003	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	7,744	0,001	Π.Π>Ε>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	1,854	0,181	
Αριθμός συνολικών δοκιμών_CD	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	4,191	0,022	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	3,687	0,034	Π.Π>Ε>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	1,832	0,183	
Αριθμός σωστών_IDSI	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	4,745	0,014	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	2,792	0,073	
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	12,641	0,001	2-5>6-9
Αριθμός συνολικών δοκιμών_IDSI	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	11,352	0,001	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	4,330	0,02	Ε>Π.Π>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	1,217	0,276	
Αριθμός συνολικών δοκιμών_IDSII	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	5,479	0,008	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	8,975	0,001	Ε>Π.Π>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	2,042	0,161	
Αριθμός συνολικών δοκιμών_IDSIII	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	14,520	0,001	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	7,036	0,002	Ε>Π.Π>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	0,132	0,718	
Αριθμός συνολικών	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	4,003	0,026	

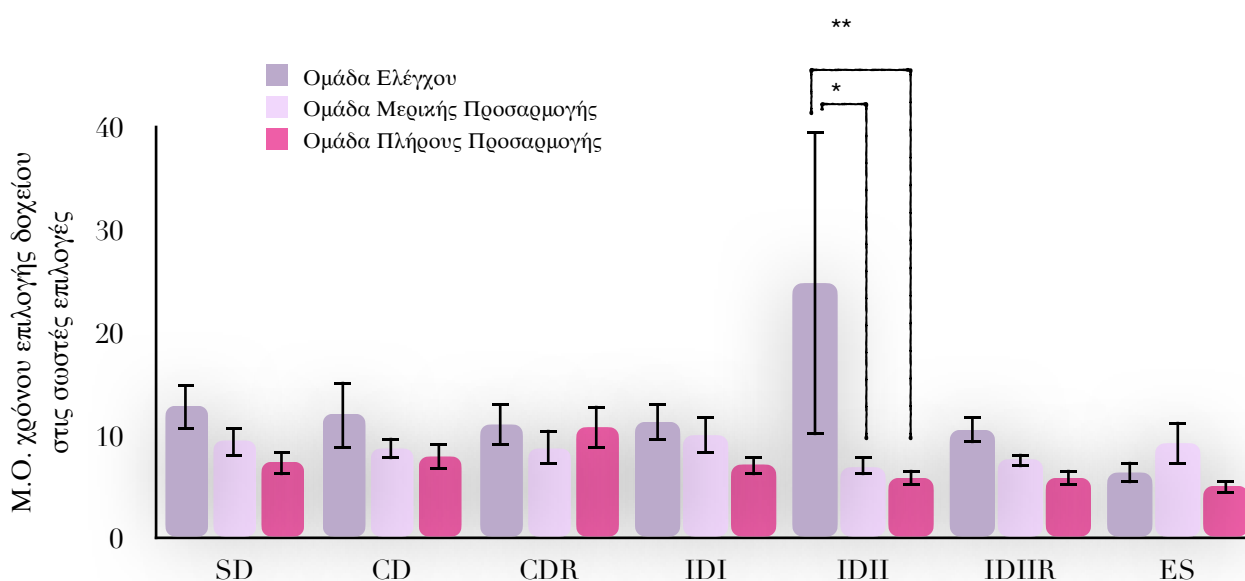
Χρόνος συνολικών δοκιμών_EXS	Ομάδα - Κύρια επίδραση	4,248	0,021	E>Π.Π>Μ.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	6,949	0,012	2-5>6-9
Χρόνος εύρεσης δοχείου_λάθη_ISIIR	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	16,072	0,001	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	4,967	0,021	Μ.Π>E>Π.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	3,465	0,081	

E:ομάδα ελέγχου/ Μ.Ε.:μερικής προσαρμογής /Π.Ε: πλήρους προσαρμογής

III. Ανάλυση Διακρίμανσης κατά ένα παράγοντα στους θηλυκούς μύες

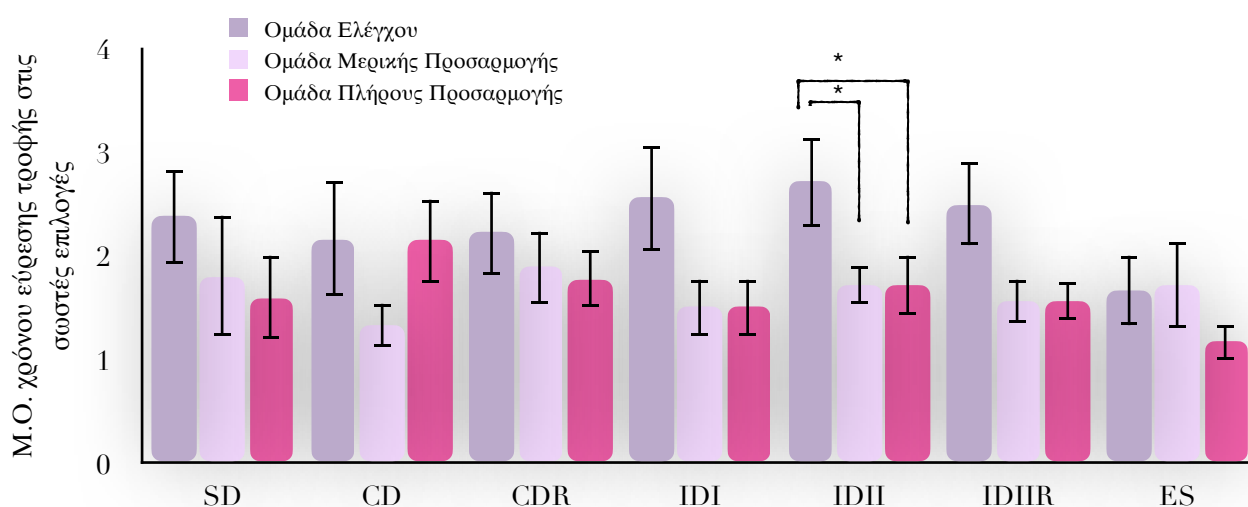
Διερευνήθηκαν οι επιδόσεις των ομάδων στον αριθμό των σωστών επιλογών, στον αριθμό των λανθασμένων επιλογών και στο σύνολο των επιλογών των επτά σταδίων των τριών ημερών της δοκιμασίας και στους θηλυκούς μύες. Επίσης, εξετάστηκε ο χρόνος επιλογής ενός από τα δυο δοχεία, ο χρόνος που χρειάστηκε ο μυς να σκάψει το δοχείο για την εύρεση τροφής, καθώς και ο χρόνος εντοπισμού της τροφικής επιβράβευσης σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας. Με βάση αυτές τις αναλύσεις εντοπίστηκαν διαφορές μόνο στους χρόνους αντίδρασης της δοκιμασίας AST.

Ειδικότερα, διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές: στη μεταβλητή που αφορά το χρόνο επιλογής του δοχείου όσον αφορά τις ορθές αποκρίσεις στο στάδιο Intradimensional Shift II Reversal [$F(2,25)=8.741, p<0.05$]. Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του post hoc κριτήριο του Bonferroni έδειξαν ότι η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης από την ομάδα μερικής ($p=0.030$) και από την ομάδα πλήρους προσαρμογής ($p=0.001$) στο σύνολο των σωστών αποκρίσεων. Μεταξύ των ομάδων προσαρμογής δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0.785$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 15.



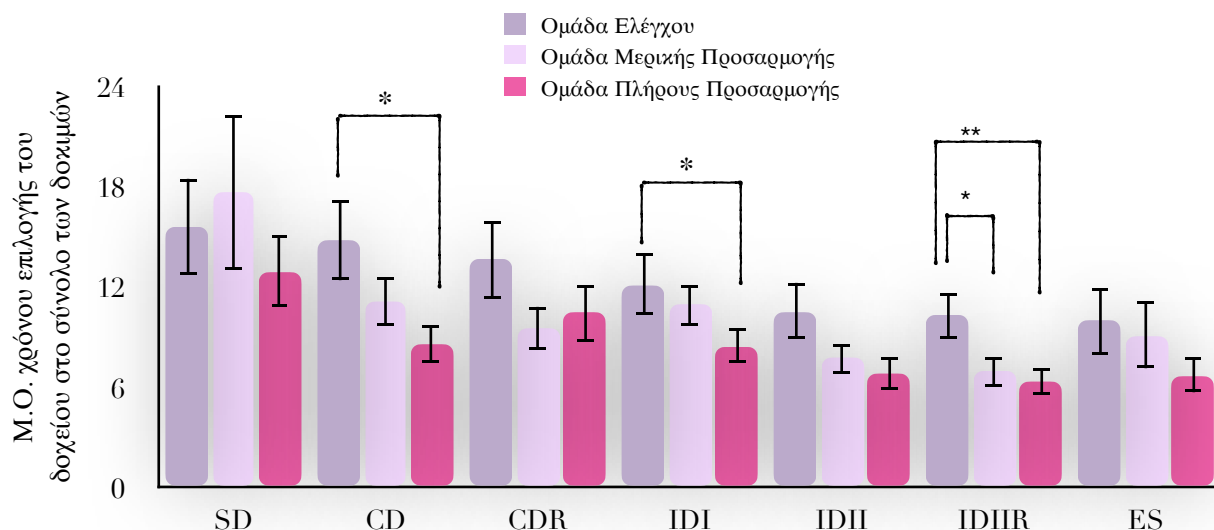
Γράφημα 15. Ο μέσος όρος του χρόνου επιλογής του δοχείου στις σωστές επιλογές που έγιναν στα στάδια της δοκιμασίας AST στις τρεις ομάδες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Στατιστικώς σημαντικές διαφορές επίσης εντοπίστηκαν στη μεταβλητή του χρόνου αντίδρασης για τον εντοπισμό της τροφικής επιβράβευσης, όσον αφορά τις ορθές αποκρίσεις, στο στάδιο Intradimensional Shift II [$F(2,20)=5.251$, $p<0.05$]. Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του post hoc κριτήριο του Bonferroni έδειξαν ότι η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης από την ομάδα μερικής ($p=0.030$) και από την ομάδα πλήρους προσαρμογής ($p=0.032$) στο σύνολο των σωστών αποκρίσεων. Μεταξύ των ομάδων προσαρμογής δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=1.000$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 16.



Γράφημα 16. Ο μέσος όρος του χρόνου εύρεσης της τροφής στις σωστές επιλογές που έγιναν στα στάδια της δοκιμασίας AST στις τρεις ομάδες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$.

Επίσης, διαφορές μεταξύ των ομάδων εντοπίστηκαν στο χρόνο επιλογής του δοχείου όσον αφορά τις συνολικές αποκρίσεις στο στάδιο Compound Discrimination [$F(2,30)=4.215$, $p<0.05$], Intradimensional Shift II [$F(2,30)=4.411$, $p<0.05$] και Intradimensional Shift II Reversal [$F(2,30)=6.265$, $p<0.05$]. Έτσι, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων με τη χρήση του post hoc κριτήριο του Bonferroni έδειξαν ότι η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης από την ομάδα πλήρους προσαρμογής και στα τρία στάδια (CD: $p=0.040$, ISI: $p=0.025$ & ISIR: $p=0.008$). Επίσης, στο τελευταίο στάδιο παρατηρείται διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και μερικής προσαρμογής, με την ομάδα ελέγχου να χρειάζεται περισσότερο χρόνο (ISIR: $p=0.021$), σε αντίθεση με τα υπόλοιπα στάδια, στα οποία δεν εντοπίζεται διαφορά (CD: $p=0.062$, ISI: $p=0.094$). Μεταξύ των ομάδων προσαρμογής δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά (CD-ISI-ISIR: $p=1.000$). Οι επιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο γράφημα 17.



Γράφημα 17. Ο μέσος όρος του χρόνου επιλογής του δοχείου στο σύνολο των δοκιμών που έγιναν στα στάδια της δοκιμασίας AST στις τρεις ομάδες. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$.

Επίσης, εντοπίστηκαν μεμονωμένα κύριες επιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις, οι οποίες απεικονίζονται στον πίνακα 13.

Πίνακας 13.

Ανάλυση διακύμανσης προς δυο παράγοντες σε μεταβλητές της δοκιμασίας AST στους θηλυκούς μύες.

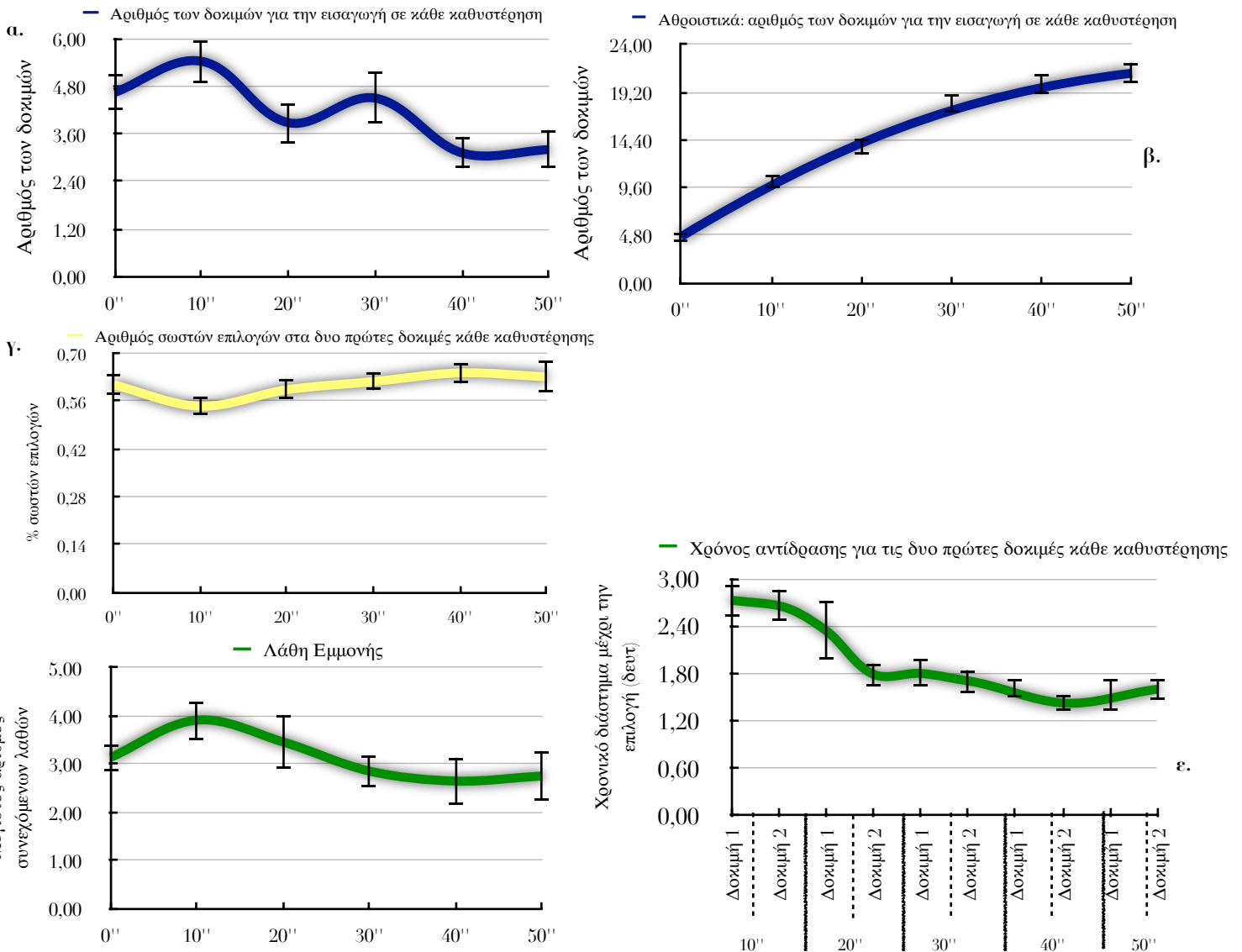
Εξαρτημένες Μεταβλητές	Ανεξάρτητες Μεταβλητές	F	P	
Χρόνος εύρεσης δοχείου_συνολικές δοκιμές_CD	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	0,723	0,495	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	5,139	0,013	E>M.Π>Π.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	6,313	0,019	2-5>6-9
Χρόνος εύρεσης δοχείου_συνολικές δοκιμές_CDR	Ομάδα * Ηλικία - Αλληλεπίδραση	3,250	0,056	
	Ομάδα - Κύρια επίδραση	5,072	0,014	E>M.Π>Π.Π
	Ηλικία - Κύρια επίδραση	4,453	0,045	2-5>6-9

E:ομάδα ελέγχου/ M.Π.:μερικής προσαρμογής /Π.Π: πλήρους προσαρμογής

2. Οι επιδόσεις της δοκιμασίας DAT στην ομάδα πλήρους προσαρμογής στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Κατά τη δοκιμασία DAT στην ομάδα πλήρους προσαρμογής καταγράφηκε ο αριθμός των δοκιμών που απαιτούνταν από τους μύες για να συμπληρώσουν κριτήριο σε κάθε καθυστέρηση προκειμένου να εισέλθουν σε μεγαλύτερη. Η καθυστέρηση των 10 δευτερολέπτων παρουσιάζει το μεγαλύτερο μέσο όρο δοκιμών και ακολουθεί η καθυστέρηση των 30, 0, 20, 50 και 40 δευτερολέπτων (γράφημα 18α). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στο σύνολο των 30 ζώων μόνο οι

18 μύες εισήλθαν στην καθυστέρηση των 40 δευτερολέπτων και 11 μύες στα 50 δευτερόλεπτα. Όσον αφορά το συνολικό αριθμό των δοκιμών ανά καθυστέρηση, ο αθροιστικός αριθμός αυτών αυξάνεται γραμμικά, με συντελεστή προσδιορισμού $R^2=0,95$ (γράφημα 18β). Σχετικά με την επίδοση των ζώων (αριθμός σωστών επιλογών) στις δύο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης, παρατηρείται μια μικρή μείωση του ποσοστού στην καθυστέρηση των 10 δευτερολέπτων, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μικρή αύξηση η οποία παραμένει σε σταθερά επίπεδα μεταξύ των υπόλοιπων καθυστερήσεων (γράφημα 18γ). Στη συνέχεια, ο μέγιστος αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων λανθασμένης επιλογής βραχίονα ανά καθυστέρηση, που αποτελεί ένδειξη «εμμονής» φαίνεται ότι μειώνεται σταθερά μετά τα 10 δευτερόλεπτα δείχνοντας όμως μια σταθεροποίηση στα 40 - 50 δευτερόλεπτα με συντελεστή προσδιορισμού $R^2=0.49$ (γράφημα 18δ). Παράλληλα, παρόμοια εικόνα εμφανίζεται και μεταξύ του χρόνου επιλογής βραχίονα για κάθε δύο πρώτες δοκιμές ανά καθυστέρηση, καθώς, όπως φαίνεται και στο γράφημα 18ε, υπάρχει μείωση του χρόνου και σταθεροποίηση του σε συνάρτηση με τη κάθε δοκιμή κάθε νέας καθυστέρησης ($R^2=0.80$).



Γράφημα 18. Μετρήσεις της φάσης της προσαρμοστικής εκπαίδευσης της μνήμης εργασίας με τη δοκιμασία delayed alternation task στο T-maze. α. Μέσος όρος του αριθμού των δοκιμών που χρειάστηκε κάθε ζώο για να ολοκληρώσει κριτήριο σε κάθε καθυστέρηση. β. Μέσος αθροιστικός αριθμός των δοκιμών για τη συμπλήρωση κριτηρίου σε κάθε καθυστέρηση. γ. Μέσο ποσοστό επιτυχών επιλογών για τις δύο πρώτες δοκιμές ανά καθυστέρηση. δ. Μέσος αριθμός των μέγιστων διαδοχικών σφαλμάτων σε κάθε καθυστέρηση. ε. Μέσος χρόνος μέχρι την επιλογή βραχίονα για τις δύο πρώτες δοκιμές της κάθε καθυστέρησης.

- **Ανάλυση παλινδρόμησης**

Προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσον οι μεταβλητές της δοκιμασίας AST αλλάζουν με βάση τη μεταβολή των τιμών της επίδοσης των μυών στη δοκιμασία DAT, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις παλινδρόμησης στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες. Η επίδοση στη δοκιμασία DAT εκτιμήθηκε με τις εξής μεταβλητές: με τον αριθμό των δοκιμών που απαιτούνται για την εισαγωγή σε μεγαλύτερης διάρκειας καθυστέρηση και τον αθροιστικό αριθμό τους, με το συνολικό αριθμό των δοκιμών ανά καθυστέρηση, καθώς και τον αριθμό των επιλογών στις δυο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης και τον μέγιστο αριθμό διαδοχικών λανθασμένων επαναλήψεων. Ειδικότερα, προέκυψε στατιστική σημαντικότητα στην περίπτωση μόνο των αρσενικών μυών όσον αφορά τον αριθμό των επιλογών στις δυο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης, στο σύνολο των λανθασμένων δοκιμών σε στάδιο της δεύτερης ημέρας της δοκιμασίας AST. Εντοπίστηκε δηλαδή (όπως φαίνεται και στον πίνακα 14) ότι οι ανεξάρτητες μεταβλητές προβλέπουν τη μεταβολή της επίδοσης των μυών στη δοκιμασία της γνωστικής ευελιξίας. Ωστόσο, στις υπόλοιπες μεταβλητές της δοκιμασίας ID/EDS, δεν παρατηρείται κάποια άλλη στατιστικά σημαντική περίπτωση παλινδρόμησης, εφόσον $p > 0.071$.

Πίνακας 14.

Ανάλυση παλινδρόμησης στις μεταβλητές των σωστών και συνολικών επιλογών της δοκιμασίας AST.

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Δευτερόλεπτα καθυστέρησης	Εξαρτημένες Μεταβλητές	Beta	<i>t</i>	<i>p</i>
Αριθμός επιλογών_δυο πρώτες δοκιμές	10"	Λάθη_IDSIIIR	-1,218	-15,429	0,041
	20"		-1,992	-14,033	0,045
	30"		1,522	20,726	0,031

3. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις δοκιμασίες Μνημονικής Αναγνώρισης Αντικειμένων στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής προσαρμογής και ομάδας πλήρους προσαρμογής) στις μεταβλητές των δοκιμασιών μνημονικής αναγνώρισης αντικειμένων. Ωστόσο, όπως απεικονίζεται και στον πίνακα 15 δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις μεταβλητές των δοκιμασιών σε κανένα από τα δυο φύλα ($p > 0.05$).

Πίνακας 15.

Στατιστικός έλεγχος στις δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης.

Φύλο	Σειρά	Δοκιμασίες Μνημονικής Αναγνώρισης	Δοκιμές	F/ χ^2	p
Αρσενικό	1η	Δοκιμασία αναγνώρισης αντικειμένων με βάση τη θέση τους	Δείκτης Διάκρισης (<i>Discrimination Index</i>) ^β	0,016	0,992
			Χρόνος Εξερεύνησης (<i>Time of Exploration</i>) ^α	0,037	0,981
			Δείκτης Εξερεύνησης (<i>Exploration Index</i>) ^α	0,033	0,968
Αρσενικό	2η	Δοκιμασία αναγνώρισης αντικειμένων με βάση τη χρονική σειρά τους	Δείκτης Διάκρισης (<i>Discrimination Index</i>) ^α	0,091	0,915
			Χρόνος Εξερεύνησης (<i>Time of Exploration</i>) ^α	0,414	0,686
			Δείκτης Εξερεύνησης (<i>Exploration Index</i>) ^α	0,414	0,686
Θηλυκό	1η	Δοκιμασία αναγνώρισης αντικειμένων με βάση τη θέση τους	Δείκτης Διάκρισης (<i>Discrimination Index</i>) ^α	0,201	0,833
			Χρόνος Εξερεύνησης (<i>Time of Exploration</i>) ^α	0,437	0,696
			Δείκτης Εξερεύνησης (<i>Exploration Index</i>) ^α	0,43	0,699
Θηλυκό	2η	Δοκιμασία αναγνώρισης αντικειμένων με βάση τη χρονική σειρά τους	Δείκτης Διάκρισης (<i>Discrimination Index</i>) ^β	2,000	0,368
			Χρόνος Εξερεύνησης (<i>Time of Exploration</i>) ^β	2,000	0,368
			Δείκτης Εξερεύνησης (<i>Exploration Index</i>) ^β	2,000	0,368

^α Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με One-way ANOVA / ^β Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με Chi square

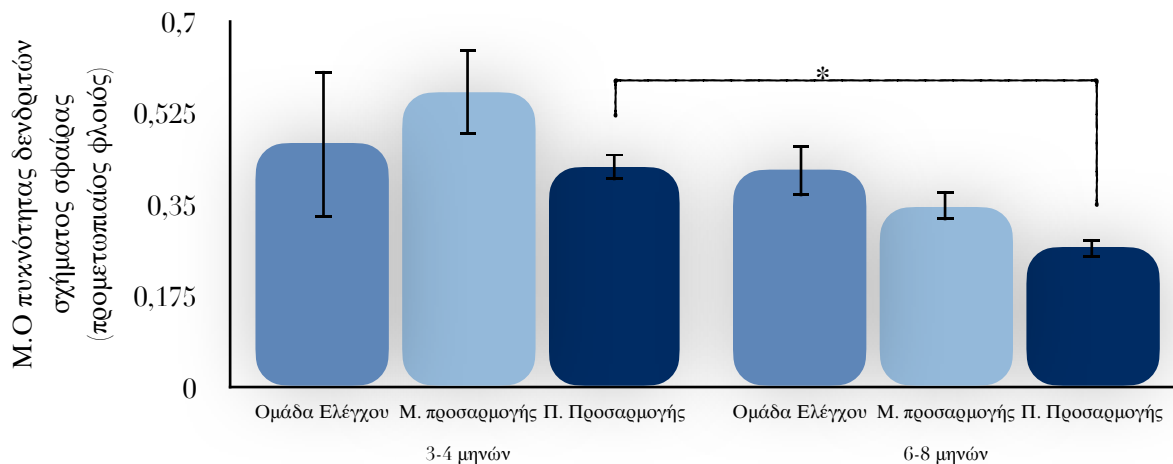
4. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη δοκιμασία Συντελεστικής Μάθησης Φόβου στο περιβάλλον στους αρσενικούς και θηλυκούς μύες

Διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής προσαρμογής και ομάδας πλήρους προσαρμογής) σε μεταβλητή εκτίμησης του φόβου στη δοκιμασία συντελεστικής μάθησης φόβου. Η μεταβλητή αυτή προέκυψε από την άθροιση των τιμών κινήσεων των μυών διά του αθροίσματος μη κινήσεως. Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη συγκεκριμένη μεταβλητή σε κανένα από τα δυο φύλα: αρσενικό [F(2,6)=2.420 p=0.205] & θηλυκό [F(2,4)=1.707 p=0.369].

5. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη νευροανατομία με χρώση Golgi Cox

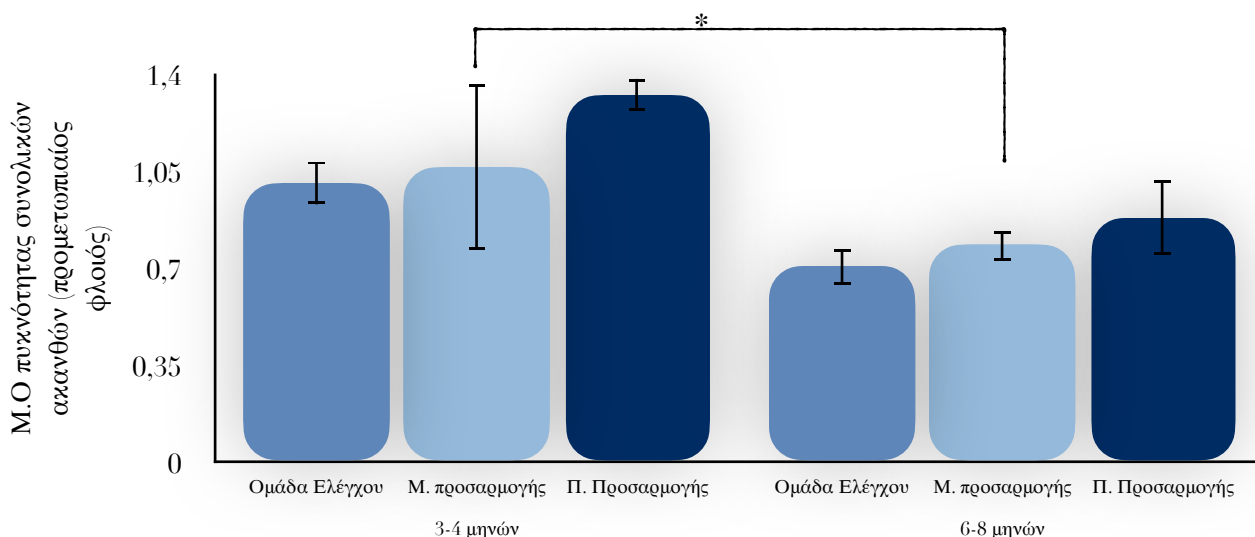
Μετά την ολοκλήρωση των συμπεριφορικών δοκιμασιών, 26 μύες (12:αρσενικοί & 14:θηλυκοί) θανατώθηκαν και οι εγκέφαλοι τους απομονώθηκαν και υποβλήθηκαν σε χρώση Golgi Cox, με σκοπό την ανάλυση της μορφολογίας των δενδριτικών ακανθών. Αρχικά στην περίπτωση των

αρσενικών μυών, έγινε σύγκριση της πυκνότητας των δενδριτικών ακανθών των μυών ηλικίας 6-8 και των νεότερων μυών ηλικίας 3-4 μηνών. Έτσι, στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού διαπιστώθηκε όσον αφορά την ηλικία ότι στην ομάδα πλήρους προσαρμογής, οι μικρότεροι σε ηλικία μύες εκδηλώνουν μεγαλύτερη δενδριτική πυκνότητα στις άκανθες σχήματος σφαίρας των κορυφαίων δενδριτών σε σχέση με τους μύες μεγαλύτερης ηλικίας (t test, $p=0.04$) (γράφημα 19).



Γράφημα 19. Η πυκνότητα των ακανθών σχήματος σφαίρας στις τρεις ομάδες ως προς την ηλικία των μυών (3-4 μηνών και 6-8 μηνών) στους κορυφαίους δενδρίτες του προμετωπιαίου φλοιού. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Student's t-test, * $p < 0.05$.

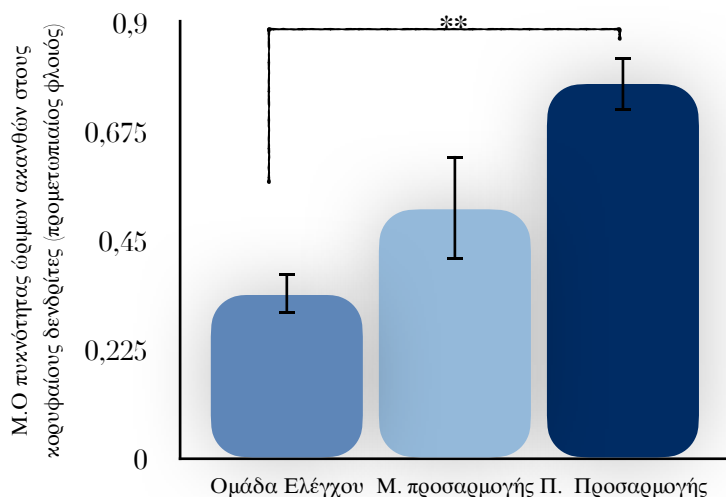
Επίσης, παρατηρήθηκε και στην περίπτωση της ομάδας μερικής προσαρμογής ένα ανάλογο μοτίβο με τα μεγαλύτερα σε ηλικία ζώα να εκδηλώνουν μικρότερη συνολική δενδριτική πυκνότητα από τα νεότερα σε ηλικία (t test, $p=0.03$) (γράφημα 20).



Γράφημα 20. Η πυκνότητα των συνολικών δενδριτικών ακανθών στις τρεις ομάδες ως προς την ηλικία των μυών (3-4 μηνών και 6-8 μηνών) στους κορυφαίους δενδρίτες του προμετωπιαίου φλοιού. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Student's t-test, * $p < 0.05$.

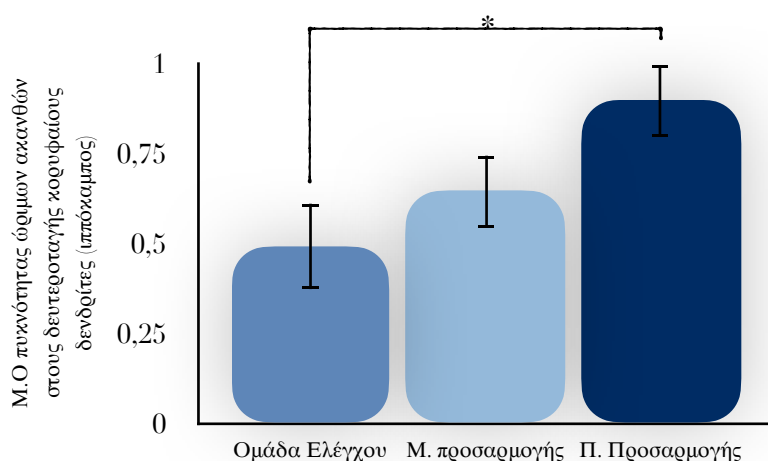
Όσον αφορά τη σύγκριση στις διαφορετικές πειραματικές ομάδες διαπιστώθηκε ότι οι αρσενικοί μύες της ομάδας πλήρους προσαρμογής εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική αυξημένη πυκνότητα στους ώριμους δενδρίτες (σχήματος λεπτής γραμμής και μανιταριού) συγκριτικά με την

ομάδα ελέγχου (t test, $p= 0.01$) (γράφημα 21). Μεταξύ των άλλων δυο ομάδων δεν εντοπίζονται στατιστικώς σημαντικές διαφορές στον προμετωπιαίο φλοιό, εφόσον $p>0.135$. Αυτές οι διαφορές παρατηρήθηκαν στην περίπτωση των δευτεροταγών κορυφαίων δενδριτών. Σχετικά όμως με τους κορυφαίους πρωτοταγής δενδρίτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, εφόσον $p>0.198$.



Γράφημα 21. Η πυκνότητα των ώριμων δενδριτικών ακανθών στις τρεις ομάδες στους δευτεροταγής κορυφαίους δενδρίτες του προμετωπιαίου φλοιού. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Mann-Whitney test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Αντίστοιχα και στην περιοχή του ιππόκαμπου όσον αφορά τη σύγκριση στις διαφορετικές πειραματικές ομάδες διαπιστώθηκε ότι οι μύες της ομάδας πλήρους προσαρμογής εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη πυκνότητα στους ώριμους δενδρίτες (σχήματος λεπτής γραμμής και μανιταριού) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (t test, $p= 0.03$). Μεταξύ των άλλων δυο ομάδων δεν εντοπίζονται στατιστικώς σημαντικές διαφορές, εφόσον $p>0.13$ (γράφημα 22). Αυτές οι διαφορές παρατηρήθηκαν στην περίπτωση των δευτεροταγών κορυφαίων δενδριτών. Σχετικά όμως με τους κορυφαίους πρωτοταγής δενδρίτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, εφόσον $p>0.13$.

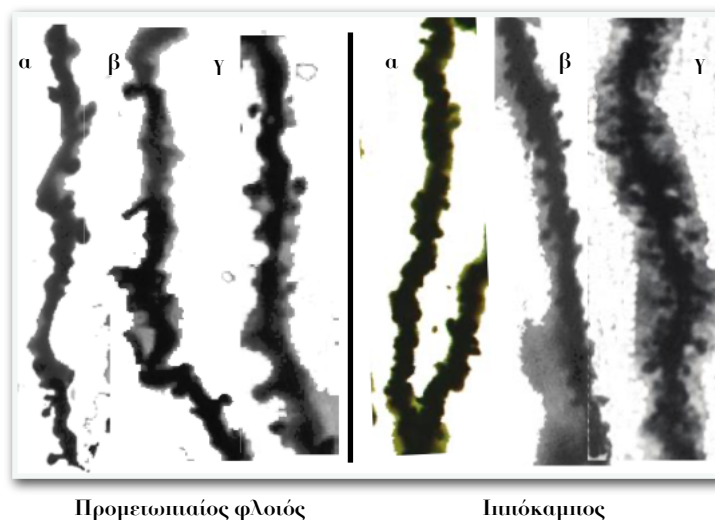


Γράφημα 22. Η πυκνότητα των ώριμων δενδριτικών ακανθών στις τρεις ομάδες στους δευτεροταγής κορυφαίους δενδρίτες του ιπποκάμπου. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Student's t-test, * $p < 0.05$.

Ενδεικτικά ακολουθούν εικόνες δενδριτικών ακανθών από την περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού και ιππόκαμπου στις τρεις διαφορετικές ομάδες (ομάδα ελέγχου, μερικής προσαρμογής και πλήρους προσαρμογής).

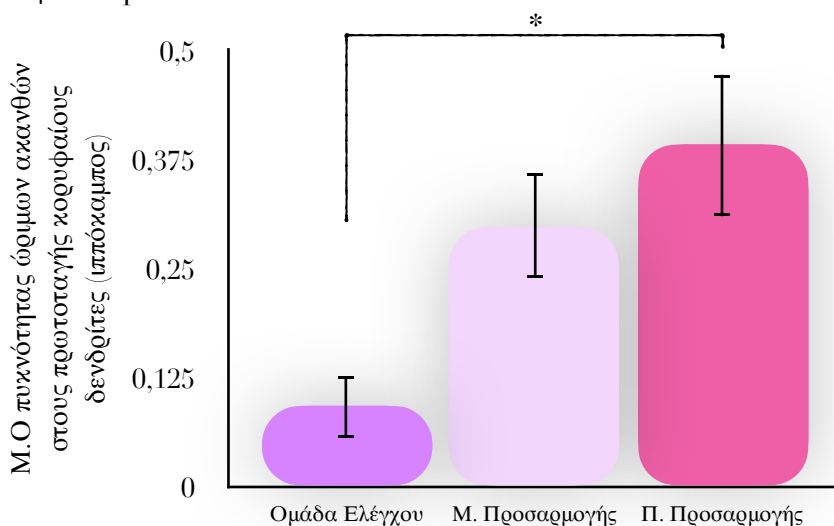
Εικόνα 19.

Απεικόνιση με οπτικό μικροσκόπιο με 60x φακό δενδριτικών ακανθών των τριών διαφορετικών ομάδων από την περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού και του υποκάμπου (α: ομάδα ελέγχου, β: ομάδα μερικής εξάσκησης, γ: ομάδα πλήρους εξάσκησης).

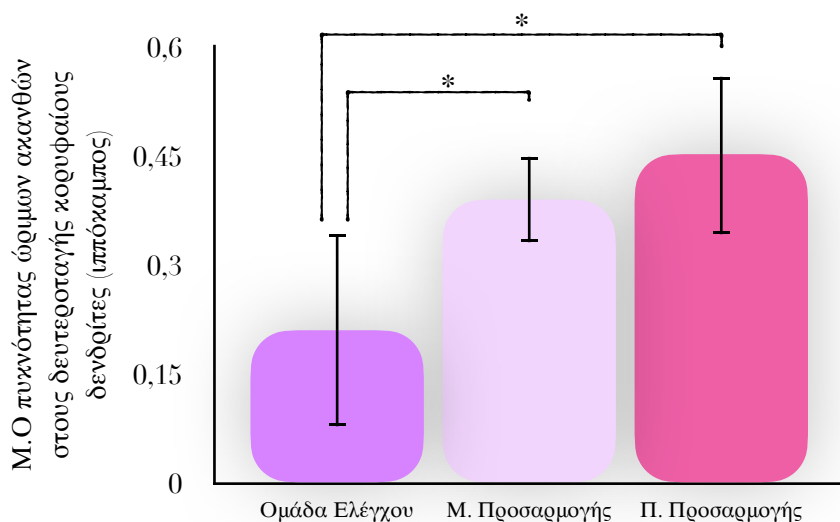


Στην περίπτωση των θηλυκών μυών δεν ήταν δυνατή η διάκριση σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, εφόσον οι περισσότεροι βρίσκονταν στην ίδια ηλικιακή ομάδα. Οι αναλύσεις όμως στο πλαίσιο των διαφορετικών ομάδων ακολούθησαν την ίδια λογική. Ειδικότερα, τόσο στους κορυφαίους πρωτοταγής όσο και δευτεροταγής δενδρίτες στον προμετωπιαίο φλοιό δεν εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές, εφόσον $p > 0.28$.

Στην περίπτωση όμως της περιοχής του υποκάμπου παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ειδικότερα, η ομάδα πλήρους προσαρμογής παρουσιάζει μεγαλύτερη δενδριτική πυκνότητα στην περίπτωση των ώριμων ακανθών των πρωτοταγών κορυφαίων δενδριτών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (t test, $p = 0.04$). Μεταξύ των άλλων ομάδων δεν εντοπίζονται στατιστικώς σημαντικές διαφορές, εφόσον $p > 0.06$ (γράφημα 23). Διαφορές εντοπίζονται και στην περίπτωση των κορυφαίων δευτεροταγών δενδριτών, με την ομάδα πλήρους προσαρμογής να παρουσιάζει αυξημένη δενδριτική πυκνότητα στις ώριμες άκανθες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η οποία επίσης εκδηλώνει μικρότερη πυκνότητα των ώριμων δενδριτικών ακανθών συγκριτικά με την ομάδα μερικής προσαρμογής (t test, $p = 0.02$) (γράφημα 24). Στην περιοχή του υποκάμπου επιπλέον καταγράφηκε επαρκής αριθμός δενδριτικών ακανθών στην περίπτωση και των βασικών πρωτοταγών δενδριτών, η οποία όμως ανάλυση δεν απέδωσε σημαντικές διαφορές, εφόσον $p > 0.10$.



Γράφημα 23. Η πυκνότητα των ώριμων δενδριτικών ακανθών στις τρεις ομάδες στους πρωτοταγής κορυφαίους δενδρίτες του υποκάμπου. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Student's t -test, * $p < 0.05$.

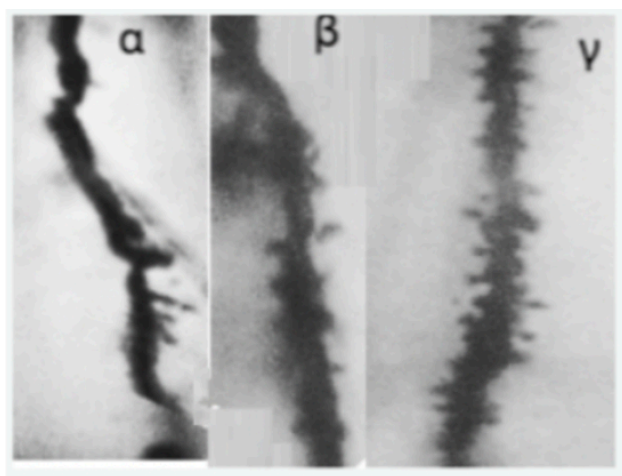


Γράφημα 24. Η πυκνότητα των ώριμων δενδριτικών ακανθών στις τρεις ομάδες στους δευτεροταγείς κορυφαίους δενδρίτες του ιπποκάμπου. Οι στήλες αναπαριστούν το μέσο όρο της κάθε ομάδας και οι αγκύλες εκθέτουν τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τη χρήση του Student's t-test, * $p < 0.05$.

Ενδεικτικά ακολουθούν εικόνες δενδριτικών ακανθών από την περιοχή του ιπποκάμπου φλοιού στις τρεις διαφορετικές ομάδες (ομάδα ελέγχου, μερικής προσαρμογής και πλήρους προσαρμογής).

Εικόνα 20.

Απεικόνιση με οπτικό μικροσκόπιο με 60x φακό δενδριτικών ακανθών των τριών διαφορετικών ομάδων από την περιοχή του ιπποκάμπου (α: ομάδα ελέγχου, β: ομάδα μερικής εξάσκησης, γ: ομάδα πλήρους εξάσκησης).



Ιππόκαμπος

6. Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη νευροανατομία με χρώση Nissl

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα ελέγχου, ομάδα μερικής προσαρμογής και ομάδας πλήρους προσαρμογής) σε ότι αφορά το πάχος του προμετωπιαίου φλοιού και συγκεκριμένα το πλάτος των τριών υποπεριοχών (δηλαδή της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, της prelimbic και της infralimbic) σε 26 μύες (12 αρσενικούς και 14 θηλυκούς) των οποίων οι εγκεφαλοι υποβλήθηκαν σε χρώση Nissl.

Εντούτοις δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις τρεις περιοχές ($p > 0.05$). Σχετικά με τον ιππόκαμπο οι ίδιες συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν στην οριζόντια και κάθετη διάσταση του. Και σε αυτήν την περίπτωση δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τα στατιστικά δεδομένα και στις δυο περιοχές αναγράφονται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16.
Στατιστικός έλεγχος στις δυο περιοχές κατά τη χρώση Nissl στα δυο φύλα.

Φύλο	Χρώση Nissl/ Περιοχή	Υποπεριοχές	χ^2	p
Αρσενικό	Προμετωπιαίος Φλοιός	Anterior Cingulate Cortex ^α	0,014	0,987
		Prelimbic ^α	0,048	0,953
		Infralimbic ^α	1,773	0,224
	Ιππόκαμπος	Οριζόντια διάσταση ^α	0,850	0,452
		Κάθετη διάσταση ^β	0,857	0,651
Θηλυκό	Προμετωπιαίος Φλοιός	Anterior Cingulate Cortex ^β	1,846	0,397
		Prelimbic ^β	1,346	0,510
		Infralimbic ^β	2,962	0,227
	Ιππόκαμπος	Οριζόντια διάσταση ^β	3,811	0,149
		Κάθετη διάσταση ^β	1,611	0,447

^α Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με One-way ANOVA / ^β Συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με Chi square

Ενδεικτικά ακολουθούν εικόνες από τομές προμετωπιαίου φλοιού και ιπποκάμπου από τις τρεις διαφορετικές ομάδες (ομάδα ελέγχου, μερικής προσαρμογής και πλήρους προσαρμογής).

Εικόνα 21.

Απεικόνιση από οπτικό μικροσκόπιο με 6x φακό τομών προμετωπιαίου φλοιού και ιπποκάμπου των τριών διαφορετικών ομάδων.



Ομάδα ελέγχου

Ομάδα Μερικής Προσαρμογής

Ομάδα Πλήρους Προσαρμογής



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αποτελεσματικότητα της εξάσκησης της μνήμης εργασίας υπήρξε ένα αμφιλεγόμενο και έντονα αναθεωρημένο ζήτημα τα τελευταία χρόνια. Σε μια προσπάθεια εξακρίβωσης της κατάστασης η παρούσα έρευνα στόχευε στη μελέτη της επίδρασης της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων, τόσο σε δείγμα υγιών ανθρώπων όσο και σε πειραματόζωα. Για το σχεδιασμό της παρούσας πειραματικής διαδικασίας επιστέγασμα στάθηκαν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας είναι σε θέση να βελτιώσει την χωρητικότητα αυτού του τύπου προσωρινής μνήμης. Δηλαδή, μέσω ενός πρωτοκόλλου εξάσκησης, διευρύνονται τα όρια του όγκου πληροφοριών που μπορεί να συγκρατήσει ή το χρονικό διάστημα για το οποίο μπορούν αυτές οι πληροφορίες να αναπαρίστανται νοητικά στον εγκέφαλο και αυτή η βελτίωση μπορεί να γενικευτεί και σε άλλες λειτουργίες του εγκεφάλου οι οποίες είναι στενά ή απομακρυσμένα συνδεδεμένες με το νευρωνικό υπόβαθρο της μνήμης εργασίας. Αναλυτικότερα, όσον αφορά το δείγμα ανθρώπων εντοπίστηκαν τα εξής:

- **Η βελτιωμένη επίδοση της ομάδας εξάσκησης του ανθρώπινου δείγματος στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων. Οι επιδράσεις του φύλου.**

Ειδικότερα, όσον αφορά τη μελέτη του ανθρώπινου δείγματος, η υπόθεση προέβλεπε ότι οι συμμετέχοντες που θα εξασκηθούν στη μνήμη εργασίας θα έχουν καλύτερη επίδοση στη δοκιμασία ID/EDS που εκτιμά τη γνωστική ευελιξία. Η ομάδα δηλαδή πλήρους εξάσκησης, που αναφέρεται στους συμμετέχοντες που εξασκούσαν για έξι μέρες σε ολόκληρη τη δοκιμασία letter number sequencing (δοκιμασία μνήμης εργασίας), θα είχαν καλύτερη επίδοση από την ομάδα μερικούς εξάσκησης, που εξασκούσαν μερικώς στη δοκιμασία και από την ομάδα ελέγχου που δεν εξασκούσαν καθόλου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια στατιστικά σημαντική επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στην προσαρμοστικότητα. Πιο συγκεκριμένα, αναδείχθηκε ότι η ομάδα πλήρους εξάσκησης έκανε λιγότερα λάθη και λιγότερες προσπάθειες για την ολοκλήρωση των σταδίων της δοκιμασίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η συγκεκριμένη ομάδα χρειάστηκε λιγότερο χρόνο για να ολοκληρώσει τα στάδια της δοκιμασίας από την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά τις επιδόσεις των ομάδων εξάσκησης, η ομάδα πλήρους εξάσκησης παρουσίασε καλύτερη εικόνα στις μεταβλητές της δοκιμασίας (αριθμός λανθασμένων δοκιμών και απαιτούμενων δοκιμών) από την ομάδα μερικής εξάσκησης, αλλά η διαφορά τους δε θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική. Αντίθετα σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στην ομάδα μερικής εξάσκησης και ελέγχου, εφόσον η πρώτη παρουσίασε καλύτερες επιδόσεις, αφού έκανε λιγότερες προσπάθειες και χρειάστηκε μικρότερο χρονικό διάστημα για την ολοκλήρωση των σταδίων της εν λόγω δοκιμασίας.

Επομένως, φαίνεται ότι πράγματι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας οδηγεί σε βελτίωση της επίδοσης των συμμετεχόντων στη δοκιμασία ID/EDS. Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία

με προηγούμενες μελέτες στις οποίες έχει υποστηριχθεί ότι τα γνωστικά οφέλη της εξάσκησης της μνήμης εργασίας είναι περισσότερο εκτεταμένα και οδηγούν σε βελτιώσεις σε ένα σύνολο διαφορετικών γνωστικών λειτουργιών (Morrison και Chein, 2011), όπως μη εξασκούμενες πτυχές της μνήμης εργασίας (Lilienthal και συν., 2013; Waris και συν., 2015; Linares και συν., 2019; Gordon και συν., 2019), εναλλαγή δοκιμασιών (Salminen και συν., 2012), επεισοδιακή μνήμη (Rudebeck και συν., 2012), συλλογιστική (Stephenson και Halpern, 2013), αναστολή απόκρισης και έλεγχος προσοχής (Sari και συν., 2016) και προσαρμοστικότητα (Brehmer και συν., 2012; Waris και συν., 2015). Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι όταν η εξάσκηση γινόταν για μεγάλο χρονικό διάστημα οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν ταχύτερες και περισσότερο ακριβείς επιδόσεις όπως και βελτιωμένη εστίαση της προσοχής σε μία δοκιμασία επεξεργασίας πληροφοριών (Klingberg και συν., 2002, 2005; Jaeggi και συν., 2008; Chein και Morrison, 2010; Jaeggi και συν., 2010).

Επιπρόσθετα, οι βελτιωμένες επιδόσεις που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία ID/EDS μετά την εξάσκηση της μνήμης εργασίας συνάδουν με τη μελέτη των Jolles και συνεργατών (2012) στην οποία αναδείχθηκε ο σημαντικός ρόλος της συχνότητας που λαμβάνει χώρα το παράδειγμα εξάσκησης, καθώς και η πολυπλοκότητα του στη μεταφορά της εξάσκησης. Μάλιστα, και οι Schwaighofer και συνεργάτες (2015) υποστήριξαν ότι στοιχεία, όπως η διάρκεια και η μορφή της δοκιμασίας με την οποία γίνεται η εξάσκηση είναι σημαντικά χαρακτηριστικά που διαμεσολαβούν το αποτέλεσμα της μεταφοράς. Παράλληλα, οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν μπορούν επίσης να υποστηριχθούν και από ερευνητικά δεδομένα που αποδέχονται την ύπαρξη της μεταφοράς της εξάσκησης και έτσι την αποδοχή της πλαστικότητας των εκτελεστικών διαδικασιών (von Bastian και Oberauer, 2013; Zinke και συν., 2013).

Ωστόσο, υπάρχει μια πληθώρα μελετών στο πλαίσιο της μεταφοράς της εξάσκησης σε εκτελεστικές λειτουργίες που δεν είναι σε συμφωνία με τα τρέχοντα αποτελέσματα (von Bastian και Oberauer, 2013; De Simoni και von Bastian, 2018). Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας δεν διαφοροποίησε την προσοχή, τη συλλογιστική και εκτελεστικές λειτουργίες (Ethernon και συν., 2019; Gordon και συν., 2019; Linares και συν., 2019), τη δηλωτική μνήμη (Shahar και συν., 2018) και τη λήψη αποφάσεων (Kable και συν., 2017). Σε αυτή τη διφορούμενη εικόνα συμβάλλουν και τα αποτελέσματα τριών μετά-αναλύσεων (Melby-Lervåg και Hulme, 2013; Melby-Lervåg και συν., 2016; Au και συν., 2015). Ειδικότερα, οι Melby-Lervåg και συνεργάτες (2016) διενήργησαν μια μετα-ανάλυση στην οποία απέτυχαν να αναδείξουν τη μεταφορά της εξάσκησης σε ένα σύνολο δοκιμασιών (όπως η μη λεκτική και λεκτική ικανότητα, η αποκωδικοποίηση λέξεων, η κατανόηση ανάγνωσης ή αριθμητική). Το αποτέλεσμα αυτής μάλιστα συμφωνούσε με τα πορίσματα της προηγούμενης μετα-ανάλυσης τους (Melby-Lervåg και Hulme, 2013). Σε αντίθεση, η μετα-ανάλυση των Au και συνεργατών (2015) αναγνώρισε μια μικρή επίδραση της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη συλλογιστική.

Αυτή η ασυμφωνία των μελετών μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες, όπως η αδυναμία των πειραματικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται να διευκρινίσουν και να οριοθετήσουν τις γνωστικές διαδικασίες που εξασκούν και εξετάζουν στην πραγματικότητα (Shipstead και συν., 2012; von Bastian και Oberauer, 2013). Επιπλέον, θα μπορούσαν να εξηγηθούν από ατομικές διαφορές στις βασικές ικανότητες και στα κίνητρα των συμμετεχόντων αλλά και στα προσδοκούμενα κέρδη της εξάσκησης (Au και συν., 2015). Πρόσθετοι παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ασυνέπειες μεταξύ των μελετών περιλαμβάνουν διαφορές στα προγράμματα εξάσκησης και στις μεταβλητές που εξετάζονται (Jaeggi και συν., 2011, 2014; Shah και συν., 2012). Καθώς υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι διαφορές στην ένταση και στον αριθμό των συνεδριών εξάσκησης μπορεί να επιφέρουν αλλαγή στο αποτέλεσμα (Owen και συν., 2010; von Bastian και Oberauer, 2013). Επίσης, μια άλλη διαφορά που μπορεί να ευθύνεται για τις αναντιστοιχίες στα αποτελέσματα είναι η ομάδα ελέγχου (Oken και συν., 2008; Von Bastian και Oberauer, 2013). Ειδικότερα, η επιλογή μιας ομάδας ελέγχου είναι εξαιρετικά σημαντική προκειμένου να διακρίνονται τα οφέλη της εξάσκησης από άλλα μη ειδικά αποτελέσματα. Συνήθως η ομάδα ελέγχου είναι «παθητική», που σημαίνει ότι οι συμμετέχοντες δεν εμπλέκονται σε κανένα είδος γνωστικής άσκησης.

Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες περιελάμβαναν άνδρες και γυναίκες, πιθανές διαφορές φύλου στις επιδόσεις της εξάσκησης της μνήμης εργασίας θα μπορούσαν επίσης να οδηγήσουν σε αυτές τις αποκλίσεις (Stavroulaki και συν., 2021a). Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια εντοπισμού πιθανών φυλετικών διαφορών στη δοκιμασία της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων και εντοπίστηκε ότι οι άνδρες συγκριτικά από τις γυναίκες συμμετέχουσες χρειάζονται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να ολοκληρώσουν τα εννέα στάδια της δοκιμασίας ID/EDS. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κάποια άλλη φυλετική διαφορά στους συμμετέχοντες της μελέτης στις μεταβλητές της δοκιμασίας της προσαρμοστικότητας. Γενικά, θεωρείται ότι οι διαφορές μεταξύ των γνωστικών λειτουργιών στα δυο φύλα φαίνεται να βρίσκονται στα πρότυπα των ικανοτήτων, παρά στη συνολική γνωστική λειτουργία (Weiss και συν., 2003). Οι έρευνες δείχνουν ότι οι άνδρες, κατά μέσο όρο, αποδίδουν καλύτερα από τις γυναίκες σε ορισμένες χωρικές εργασίες, αν και η έννοια της χωρικής ικανότητας είναι ασαφής. Επιπλέον, οι άνδρες είχαν καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασία μαθηματικής συλλογιστικής και στην πλοήγηση τους μέσω μιας διαδρομής. Αντίθετα, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευελιξία σε εκτελεστικές δοκιμασίες. Οι γυναίκες τείνουν να είναι καλύτερες από τους άντρες στην ταχεία αναγνώριση αντικειμένων, μια ικανότητα που ονομάζεται αντιληπτική ταχύτητα (Weiss και συν., 2003).

Είναι σημαντικό επίσης να επισημανθεί ότι ο σχεδιασμός μελετών γνωστικής εξάσκησης αποτελείται συνήθως από τρεις συνεδρίες δοκιμής: μία συνεδρία πριν από την παρέμβαση, μία συνεδρία μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης και μερικές φορές μία συνεδρία αρκετά μετά την παρέμβαση. Η προσθήκη της επαναξιολόγησης είναι αρκετά σημαντική καθώς μέσω αυτής θα

μπορούσε επίσης να αξιολογηθεί και ο βαθμός βελτίωσης ενός προγράμματος εξάσκησης. Για αυτό το σκοπό στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια ελέγχου της ευεργετικής ή μη επίδρασης της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων, τρεις μήνες μετά την πρώτη αξιολόγηση. Το μέγεθος του δείγματος των συμμετεχόντων που ενεπλάκησαν στη συγκεκριμένη πειραματική φάση, κατέστησε αδύνατη την εξαγωγή στατιστικά αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Βέβαια, με το δείγμα που συλλέχθηκε δεν αναδεικνύεται διαφοροποίηση των τριών ομάδων. Τα ευεργετικά αποτελέσματα δηλαδή της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων δε φαίνεται να διατηρούνται στο εν λόγω χρονικό διάστημα. Σε ανάλογο αποτέλεσμα κατέληξε και η μετα-ανάλυση των Melby-Lervåg και Hulme (2013), οι οποίοι υποστηρίζουν ότι τα προγράμματα εξάσκησης στη μνήμη εργασίας φαίνεται να παράγουν βραχυπρόθεσμες επιδράσεις μεταφοράς.

- **Οι διαστάσεις της σχιζοτυπίας και οι υποκλίμακες της παρορμητικότητας του ανθρώπινου δείγματος δεν προβλέπουν την επίδοση στη δοκιμασία ID/EDS.**

Ακολούθησε ανάλυση παλινδρόμησης και βρέθηκε πως ο χρόνος αντίδρασης στη δοκιμασία ID/EDS διαμεσολαβείται από την επίδοση της ομάδας ελέγχου (η οποία δεν έλαβε καμία εξάσκηση της μνήμης εργασίας). Ωστόσο, οι επιδόσεις στην εν λόγω μεταβλητή δε φαίνεται να προβλέπονται από δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως το φύλο, η ηλικία και η κατανάλωση τσιγάρων, ούτε από τις βαθμολογίες στη δοκιμασία της παρορμητικότητας (BIS) καθώς και στους τέσσερις παράγοντες της σχιζοτυπίας. Η εν λόγω απουσία σχέσης μεταξύ των διαστάσεων της σχιζοτυπίας και της γνωστικής ευελιξίας δε φαίνεται να συνάδει με παλαιότερες μελέτες, στις οποίες εντοπίζεται ότι υψηλότερες βαθμολογίες στη διάσταση της γνωστικής- αποδιοργανωτικής σχιζοτυπίας (στη συγκεκριμένη μελέτη δηλαδή σε υποκατηγορίες ασυνήθιστων εμπειριών, γνωστικής αποδιοργάνωσης και μη συμμόρφωσης) σχετίζονται με χειρότερη επίδοση σε δοκιμασίες μέτρησης της αναστολής απόκρισης (Louise και συν., 2015). Όσον αφορά την παρορμητικότητα σε μια παλαιότερη μελέτη με τη χρήση της κλίμακας BIS εντοπίστηκαν σημαντικοί θετικοί συσχετισμοί μεταξύ προβλημάτων γνωστικής ευελιξίας και παρορμητικής συμπεριφοράς. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι το σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων στη δοκιμασία ID/EDS συσχετίστηκε θετικά με την υπο-κλίμακα μη σχεδιασμού κινήσεων του BIS (Leppink και συν., 2016).

- **Η επίδραση του πολυμορφισμού COMT στην ομάδα ελέγχου του ανθρώπινου δείγματος όσον αφορά τη δοκιμασία της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων.**

Μελέτες υποστηρίζουν ότι η μεταφορά της εξάσκησης της μνήμης εργασίας σε νέες μη εξασκούμενες δοκιμασίες με τις ίδιες όμως απαιτήσεις επεξεργασίας μπορεί να επηρεάζεται και από την ύπαρξη γενετικών πολυμορφισμών (Constantinidis και Klingberg, 2016), όπως ο πολυμορφισμός rs4818 COMT, ο οποίος φαίνεται να επιδρά στην επίδοση των συμμετεχόντων

κατά την εξάσκηση (Roussos και συν., 2009). Για αυτό το σκοπό στην παρούσα διατριβή εκτός της μελέτης της επίδρασης της εξάσκησης στην προσαρμοστικότητα, ελέγχθηκε και η συσχέτιση της απόδοσής των συμμετεχόντων (στις ομάδες εξάσκησης ή μη) με δυο γενετικούς πολυμορφισμούς, το BDNF (rs6265) και το COMT (rs4680). Όσον αφορά, όμως τον πολυμορφισμό BDNF η απουσία διαφορετικών ομάδων υπαγωγής στους συμμετέχοντες κατέστησε αδύνατη τη πραγματοποίηση αναλύσεων. Ειδικότερα, όλοι οι συμμετέχοντες εντοπίζονται να έχουν το Met/Met αλληλίο, το οποίο θεωρείται και το συχνότερο στο γενικό πληθυσμό (McHughen και συν., 2010).

Σε αντίθεση, στην περίπτωση του COMT η διάκριση των συμμετεχόντων σε διαφορετικές ομάδες αλληλίων (ετεροζυγώτες-Met/Val και ομοζυγώτες- Val/Val & Met/Met) κατέστησε δυνατή την στατιστική ανάλυση. Αρχικώς τα δεδομένα ελέγχθηκαν με τη χρήση της ανάλυσης διακύμανσης προς την ομάδα (εξάσκησης ή μη) και το αλληλίο. Αυτή όμως η στατιστική ανάλυση δεν έφερε σημαντικές διαφορές. Όταν όμως οι ομάδες εξάσκησης ή μη ελέγχθηκαν χωριστά παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην περίπτωση της ομάδας ελέγχου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα άτομα με αλληλόμορφο Val έχουν αυξημένη δραστηριότητα του COMT και χαμηλότερα επίπεδα εξωκυτταρικής ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό σε σύγκριση με εκείνους με αλληλόμορφο Met (Stein και συν., 2006). Επίσης, το αλληλόμορφο Met σχετίζεται με αυξημένη τονικής μεταβίβαση ντοπαμίνης που βασίζεται στη διατήρηση σχετικών πληροφοριών και το αλληλόμορφο Val με αυξημένη φασική μεταβίβαση ντοπαμίνης υποκειμένη στην ευέλικτη ενημέρωση των νέων πληροφοριών (Rosa και συν., 2010). Επομένως, οι ομόζυγοι κατά Val/Val (που έχουν χαμηλότερα επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης) εμφανίζουν πιο έντονη προσαρμοστικότητα από ό,τι αυτούς με Met/- (με αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης) (Colzato και συν., 2010). Στην παρούσα μελέτη, εντοπίστηκε ότι οι συμμετέχοντες που φέρουν το Met/Val αλληλίο (ετεροζυγώτες) χρειάστηκαν μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών για να ολοκληρώσουν τα στάδια της δοκιμασίας συγκριτικά με τους ετερόζυγους συμμετέχοντες των άλλων δυο ομάδων αλλά και με τους συμμετέχοντες που ήταν ομοζυγώτες (Val/Val και Met/Met) της ίδιας ομάδας. Η βελτιωμένη εικόνα των δυο ομάδων ομοζυγωτών (Val/Val και Met/Met) συγκριτικά με τους ετεροζυγώτες φαίνεται εν μέρει να συνάδει με παλαιότερη μελέτη σε ενήλικες στην οποία παρατηρήθηκε ότι το αλληλίο Val φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη γνωστική ευελιξία και βελτιωμένη επίδοση σε δοκιμασίες συνεχούς ενημέρωσης (Colzato και συν., 2010; Haraldsson και συν., 2010), καθώς οι Met/- συμμετέχοντες έδειξαν μεγαλύτερα κόστη εναλλαγής.

- **Η βελτιωμένη επίδοση της ομάδας προσαρμογής του δείγματος των μυών στην προσαρμοστικότητα στην αλλαγή κανόνων. Οι επιδράσεις του φύλου και της ηλικίας.**

Σχετικά με τα αποτελέσματα στο δείγμα μυών χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο που εμπλέκει την προσαρμοστική εκπαίδευση της μνήμης εργασίας, που υλοποιήθηκε με τη δοκιμασία της

καθυστερημένης εναλλαγής βραχιόνων στο T-maze (DAT) και τη δοκιμασία της συμπεριφορικής ευελιξίας (attentional set shifting task- AST). Στη δοκιμασία DAT η βελτίωση της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας, έγκειται στη μέγιστη χρονική διάρκεια που μπορεί το ποντίκι να διατηρήσει «ζωντανές» τις πληροφορίες που απαιτούνται για την σωστή επιλογή βραχίονα με τελικό στόχο τη λήψη ανταμοιβής. Αυτή η χρονική διάρκεια καθορίζεται από το στάδιο της καθυστέρησης, στο οποίο βρίσκεται κατά την εκπαίδευση το κάθε ποντίκι. Έτσι εντοπίστηκε, ότι η προσαρμοστική εκπαίδευση όντως βελτιώνει τη συμπεριφορική ευελιξία, εφόσον η ομάδα πλήρους προσαρμογής, η οποία πραγματοποίησε τη δοκιμασία με την εισαγωγή καθυστερήσεων, παρουσίασε βελτιωμένη επίδοση, εφόσον έκανε λιγότερα λάθη και χρειάστηκε μειωμένο αριθμό δοκιμών προκειμένου να ολοκληρώσει τα στάδια της δοκιμασίας AST, συγκριτικά με την ομάδα μερικής προσαρμογής (στην οποία δεν είχαν εισαχθεί καθυστερήσεις στο DAT) στους αρσενικούς μύες. Η βελτιωμένη αυτή εικόνα της ομάδας πλήρους προσαρμογής παρατηρήθηκε σε καιρία στάδια της δοκιμασίας, σε ένα από τα οποία γίνεται εναλλαγή εντός της διάστασης (CDR & IDI). Αντίθετα, στην περίπτωση των θηλυκών μυών παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των ομάδων μόνο στους χρόνους αντίδρασης, με την ομάδα πλήρους και μερικής προσαρμογής να αναδεικνύει μικρότερο χρόνο απόκρισης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και στο χρόνο επιλογής του δοχείου και στο χρόνο εύρεσης της τροφικής επιβράβευσης. Αντίστοιχα, η ομάδα πλήρους προσαρμογής παρουσιάζει μειωμένο χρόνο απόκρισης και στην περίπτωση των συνολικών δοκιμών των σταδίων CD, IDSI καθώς και ES συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επομένως, δεδομένης της γεινίασης του προμετωπιαίου φλοιού με τον κογχικομετωπιαίο, καθώς και της αλληλεπίδρασης αυτών των περιοχών, αυτή η βελτίωση της συμπεριφορικής ευελιξίας (όπως εντοπίστηκε περισσότερο στους αρσενικούς μύες) είναι αναμενόμενη. Αν η ενδυνάμωση των κυκλωμάτων του προμετωπιαίου φλοιού, που προκύπτει από την προσαρμοστική εκπαίδευση, μπορεί να διαδοθεί και να επηρεάσει γειτονικές περιοχές, όπως τον κογχικομετωπιαίο φλοιό (κωδικοποίηση της επιβραβευτικής φύση του ερεθίσματος) (Morrison και συν., 2011) κατευθύνοντας με αυτό τον τρόπο την ευέλικτη συμπεριφορά, τότε μπορεί να δικαιολογήσει την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη προσαρμογή αυτών των ζώων στην εναλλαγή κανόνα. Μάλιστα, η μειωμένη επίδοση της ομάδας μερικής προσαρμογής συγκριτικά με την πλήρης, τουλάχιστον σε ότι αφορά τα αρσενικά ζώα μπορεί να έγκειται στο γεγονός, ότι στα ζώα της μη-προσαρμοστικής εκπαίδευσης η γνώση απλώς του μοτίβου της εναλλαγής δεν ήταν ικανή για να ενδυναμώσει την αρχική μνήμη, η οποία πιθανώς θα οδηγούσε σε καλύτερη προσαρμοστικότητα, εφόσον δεν υπήρχε κάποιο ερέθισμα για βελτίωση της χωρητικότητας της μνήμης εργασίας και έτσι δεν υπήρξε διάδοση και μεταφορά στην περιοχή και τη λειτουργία του κογχικομετωπιαίου φλοιού.

Μάλιστα, παρόλο που στη βιβλιογραφία οι πειραματικές μελέτες σε ζώα, οι οποίες εξετάζουν τις συμπεριφορικές επιδράσεις της εξάσκησης της μνήμης εργασίας είναι αρκετά περιορισμένες υπάρχει συμφωνία με τα παρόντα αποτελέσματα. Ειδικότερα, σε μια παλαιότερη μελέτη είχε εντοπιστεί ότι η εξάσκηση μυών σε ακτινικό λαβύρινθο οκτώ βραχιόνων οδήγησε σε βελτιώσεις

στην επιλεκτική προσοχή και στη γνωστική ευελιξία, μετά από τη χρήση δοκιμασιών προερχόμενες από δείγμα ανθρώπων αλλά προσαρμοσμένες σε ποντίκια (δοκιμή υδάτινου λαβυρίνθου: χωρική μνήμη και δοκιμασία Stroop: προσοχή) (Light και συν., 2010). Βελτιώσεις στη γνωστική ευελιξία και στη μνήμη αναφοράς, έχουν παρατηρηθεί και σε παλαιότερα δεδομένα του εργαστηρίου μετά τη δοκιμασία DAT, καθώς η εξάσκηση βρέθηκε να οδηγεί σε βελτιώσεις στη μνήμη αναφοράς με τη χρήση της δοκιμασίας διάκρισης αριστερού/δεξιού βραχίονα (Ioakeimidis και συν., 2018; Stavroulaki και συν., 2021b). Τα αποτελέσματα αυτά είναι όμοια με διαφορετική μελέτη η οποία εξέτασε τη σχέση μνήμης εργασίας και μνήμης αναφοράς με τη χρήση του υδάτινου λαβυρίνθου (Sprouton και συν., 2018). Στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο υπάρχουν και άλλες μελέτες που συμφωνούν με την παρούσα διατριβή, οι οποίες όμως δεν εξετάζουν συγκεκριμένα την εξάσκηση της μνήμης εργασίας. Για παράδειγμα στη μελέτη των Chung και συνεργατών (2019) εντοπίστηκε ότι μύες που εντάχθηκαν σε ομάδα γνωστικής εξάσκησης με τη χρήση της δοκιμασίας αποστροφής θέσης βελτίωσαν τις μαθησιακές τους επιδόσεις σε διαφορετικές δοκιμασίες, όπως η δοκιμασία διάκρισης αριστερού/δεξιού βραχίονα.

Στη βιβλιογραφία οι μελέτες που εξετάζουν συμπεριφορικούς μηχανισμούς δε λαμβάνουν συχνά υπόψιν τους τον παράγοντα του φύλου (Dingemans και συν., 2004, van Oers και συν., 2005, Schuett και συν., 2010). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι περισσότερες μελέτες στη συμπεριφορική ευελιξία και τις μαθησιακές ικανότητες να περιλαμβάνουν μόνο αρσενικά ποντίκια (Marchetti και Drent, 2000, Boogert και συν., 2006). Παρά ταύτα σε προηγούμενες μελέτες έχουν εντοπιστεί σε δείγμα επίμυων φυλετικές διαφορές σε εκμάθηση οπτικής διάκρισης (με τα θηλυκά ζώα να μαθαίνουν σε βραδύτερους ρυθμούς) (Izquierdo και συν., 2016), σε συνθήκες αυξημένης ευπάθειας εθισμού (με μεγαλύτερη ευαλωτότητα των αρσενικών ζώων) (Crawford και συν., 2011) και σε αυξημένα επίπεδα άγχους και παρορμητικότητας στα αρσενικά συγκριτικά με τα θηλυκά ζώα (Iñiguez και συν., 2010). Διαφορά στο φύλο έχει εντοπιστεί και σε μελέτη που εξέταζε την εξάσκηση της μνήμης εργασίας και στη συμπεριφορική ευελιξία μετά όμως από φαρμακολογικό χειρισμό (έκθεση επίμυων σε αιθανόλη) (Waddell και Mooney, 2017). Στη συγκεκριμένη μελέτη εντοπίστηκε ότι τα αρσενικά ζώα (που ακολουθούσαν δίαιτα στην οποία υπήρχε αιθανόλη) παρουσίαζαν πιο έντονα ελλείμματα στην εναλλαγή κανόνα και στις δοκιμασίες αναστροφής συγκριτικά με τα θηλυκά. Κατά τους Izquierdo και συνεργάτες (2016) οι λόγοι διάκρισης των δυο φύλων μπορεί να είναι η ορμονική σηματοδότηση και οι φαρμακοκινητικές διαφορές τους (Shanks και συν., 2015; Crawford και συν., 2011), όπως και οι βασικές διαφορές στα επίπεδα στρες σε νέα περιβάλλοντα.

Όσον αφορά τις ηλικιακές διαφορές στην παρούσα διατριβή, εντοπίστηκε στο σύνολο των λανθασμένων αποκρίσεων δυο σταδίων της δοκιμασίας (SD/IDII), αλληλεπίδραση ανάμεσα στους δυο παράγοντες ομάδα και ηλικία στους αρσενικούς μύες. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι δυο ηλικιακές ομάδες που χρησιμοποιήθηκαν συνιστούν ενήλικα ζώα. Έτσι, εντοπίστηκε στην

περίπτωση της ομάδας ελέγχου ότι τα ζώα ηλικίας 6-9 μηνών παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό λανθασμένων επιλογών σε σχέση με τα νεότερα (2-5), κάτι που δε συμβαίνει στην περίπτωση των άλλων δυο ομάδων. Επίσης, τα μεγαλύτερα σε ηλικία ζώα απαιτούν μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών για την ολοκλήρωση του σταδίου εναλλαγής εκτός διάστασης συγκριτικά με τα νεότερα. Αυτό παρατηρήθηκε στην ομάδα μερικής προσαρμογής, με τις άλλες δυο ομάδες να εμφανίζουν το αντίθετο. Σε αντίθεση στην περίπτωση των θηλυκών μυών παρατηρήθηκαν μόνο στατιστικά σημαντικές κύριες επίδρασεις της ομάδας και της ηλικίας, με την ομάδα ελέγχου και με τα μικρότερα σε ηλικία ζώα να εκδηλώνουν μεγαλύτερους χρόνους απόκρισης. Στη βιβλιογραφία δεν εντοπίζεται κάποια μελέτη που να εξετάσει συμπεριφορικές δοκιμασίες σε διαφορετικές φάσεις της ενηλικίωσης καθώς, οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν τις ηλικιακές ομάδες της εφηβείας και της ενηλικίωσης όπου χρησιμοποιούν κατα κόρον μόνο αρσενικά ζώα, όπου και εντοπίζεται η υπεροχή των μεγαλύτερων ζώων συγκριτικά με τα έφηβα (Koss και συν., 2011; Konstantoudaki και συν., 2017; Kirschmann και συν., 2019).

- **Η ειίδωση στη δοκιμασία εξάσκησης της μνήμης εργασίας προβλέπει την ειίδωση των μυών στη δοκιμασία της προσαρμοσικότητας στους αρσενικούς μύες.**

Για την εκτίμηση της επίδοσης των μυών στη δοκιμασία της εξάσκησης της μνήμης εργασίας (DAT) χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των επιλογών στις δυο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης. Έτσι, εντοπίστηκε ότι οι μετρήσεις αυτές της επίδοσης προβλέπουν τη μεταβολή της επίδοσης των μυών στη δοκιμασία της γνωστικής ευελιξίας στην περίπτωση μόνο των αρσενικών μυών όσον αφορά τον αριθμό των επιλογών στις δυο πρώτες δοκιμές κάθε καθυστέρησης, στο σύνολο των λανθασμένων δοκιμών σε στάδιο της δεύτερης ημέρας της δοκιμασίας AST. Ειδικότερα, εντοπίστηκε ότι ο αριθμός των επιλογών των αρσενικών μυών στις δυο πρώτες δοκιμές όταν είσηχθη η καθυστέρηση των 10-20 δευτερολέπτων προέβλεπε αρνητικώς το σύνολο των λαθών των μυών της συγκεκριμένης ομάδας στο στάδιο εναλλαγής εντός της ίδιας διάστασης (IDSIIIR). Αντίθετα στα 30 δευτερόλεπτα η επίδοση των μυών στη δοκιμασία έχει θετική σχέση με το σύνολο των λαθών στο ίδιο στάδιο (IDSIIIR).

Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί όσον αφορά τη δοκιμασία εξάσκησης της μνήμης εργασίας με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης, καθώς και εξετάζοντας τον αριθμό των δοκιμών που απαιτείται για την είσοδο των ζώων σε κάθε επίπεδο δυσκολίας, ότι ο αριθμός των 10 δευτερολέπτων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Στο συγκεκριμένο επίπεδο δυσκολίας παρατηρείται ο μέγιστος μέσος όρος αριθμών δοκιμών που απαιτούνται για την εισαγωγή των ζώων σε μεγαλύτερης διάρκειας καθυστέρηση. Από τα 10 δευτερόλεπτα και ύστερα παρατηρείται μια μείωση του αριθμού των δοκιμών που απαιτούνται για τις υπόλοιπες καθυστερήσεις. Αυτή η μείωση μπορεί να είναι ένας δείκτης μάθησης με την έννοια ότι τα ζώα μαθαίνουν πως πριν την απόκτηση της ανταμοιβής υπάρχει μια περίοδος καθυστέρησης κάτι το οποίο τα διευκολύνει να επιτύχουν στη δοκιμασία στα επόμενα επίπεδα δυσκολίας. Συναφή

θα μπορούσε να είναι και το γεγονός ότι η παραμένουσα δραστηριότητα των νευρώνων (η οποία παρέχει το νευρικό υπόβαθρο της μνήμης εργασίας καθώς αντανακλά την ικανότητα των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού να διατηρεί ενεργά πληροφορίες για μικρό χρονικό διάστημα) λαμβάνει χώρα σε ένα μικρό εύρος καθυστερήσεων (συνήθως μικρότερο των 20 δευτερολέπτων) (Goldman-Rakic, 1996). Αυτό το φαινόμενο πιθανότατα υποδηλώνει πως οι πληροφορίες οι οποίες διατηρούνται για μεγαλύτερες περιόδους καθυστερήσεων εξαρτώνται από μηχανισμούς πέραν της μνήμης εργασίας, με την μακρόχρονη ενδυνάμωση να αποτελεί έναν από τους πιθανούς (Goldman-Rakic, 1996). Έτσι, ίσως το επίπεδο των 10 δευτερολέπτων αποτελεί το μεταβατικό αυτό στάδιο για την είσοδο των πληροφοριών σε ενδιάμεσες ή μακρόχρονες αποθήκες μνήμης οι οποίες δεν υπόκεινται στους μηχανισμούς της μνήμης εργασίας.

- **Απουσία επιδράσεων μεταξύ των τριών ομάδων του δείγματος των μυών στις δοκιμασίες μνημονικής αναγνώρισης και συντελεστικής μάθησης φόβου.**

Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια εντοπισμού της πιθανότητας η παρουσία ή απουσία εξάσκησης να επηρέαζε τις επιδόσεις των μυών (και στα δύο φύλα) σε ένα σύνολο δοκιμασιών με διαφορετικές γνωστικές απαιτήσεις. Μέσω όμως των συγκρίσεων που πραγματοποιήθηκαν δεν εντοπίστηκαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Επομένως η αρχή ότι η εξασκούμενη δοκιμασία και η δοκιμασία εξέτασης πρέπει να μοιράζονται κοινές αρχές, όπως κοινή χωρητικότητα ή κοινά νευρωνικά δίκτυα φαίνεται να υποστηρίζεται και από τα παρόντα δεδομένα. Καθώς ιδιαίτερα στη δεύτερη περίπτωση, επειδή η δοκιμασία της συνειρμικής μνήμης φόβου ως προς ένα περιβάλλον εμπλέκει όχι μόνο τον ιππόκαμπο αλλά και άλλες εγκεφαλικές περιοχές, όπως η αμυγδαλή αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μνήμη εργασίας πιθανότατα να μην μοιράζεται κοινές αρχές με τις άλλες περιοχές, οι οποίες θα ήταν απαραίτητες για την δημιουργία αυτής της μνήμης. Στο αποτέλεσμα αυτό καταλήγουν και άλλες μελέτες, όπως των Light και συνεργατών (2010) όπου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη δοκιμασία διάκρισης οσμών ή στην συντελεστική μάθηση φόβου μετά από την εξάσκηση μυών σε δοκιμασία μνήμης εργασίας.

- **Η αύξηση του αριθμού των δενδριτικών ακανθών στην ομάδα πλήρους προσαρμογής του δείγματος των μυών. Οι επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου.**

Η ικανότητα της εξάσκησης της μνήμης εργασίας να επάγει την νευρωνική πλαστικότητα υποστηρίζεται στην παρούσα διατριβή και από τα αποτελέσματα σχετικά με τη μορφολογία των δενδριτών στις τρεις ομάδες μυών του δείγματος. Οι δενδριτικές άκανθες είναι μικροσκοπικές προεξοχές που αντιπροσωπεύουν τα σημεία των συναπτικών επαφών άνω του 90% των συνθηκών διέγερσης (Spruston, 2008). Έτσι, αρχικώς εντοπίστηκε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικίες μύες παρουσιάζουν μικρότερο αριθμό δενδριτικών ακανθών σχήματος σφαίρας, καθώς και συνολικών ακανθών συγκριτικά με τους νεότερους σε ηλικία (3-4 μηνών). Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα μας (Stavroulaki και συν., 2021b), τα οποία υποστηρίζουν ότι αυτή η

ηλικιακή διαφοροποίηση επιπρόσθετα συνδέεται με τη μείωση του LTP στα μεγαλύτερης σε ηλικία ζώα συγκριτικά με τα νεότερα.

Όσον αφορά τις πειραματικές ομάδες εντοπίστηκε στο αρσενικό φύλο ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής παρουσίαζε μεγαλύτερη πυκνότητα των πιο ώριμων ακανθών (σχήματος μανιταριού και λεπτής γραμμής) τόσο στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού όσο και του ιππόκαμπου (CA1 περιοχή) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντίστοιχα στην περίπτωση των θηλυκών μυών εντοπίστηκε ότι η ομάδα πλήρους προσαρμογής ανέδειξε μεγαλύτερη πυκνότητα ώριμων ακανθών στους πρωτοταγούς και δευτεροταγούς κορυφαίους δενδρίτες αλλά μόνο στην περιοχή του ιππόκαμπου. Αυτό το αποτέλεσμα εντοπίστηκε και στην περίπτωση των πρωτοταγών και δευτεροταγών κορυφαίων δενδριτών. Οι κορυφαίοι δενδρίτες των πυραμιδικών νευρικών κυττάρων επεκτείνονται προς την επιφάνεια και ενσωματώνουν πληροφορίες από διάφορα επίπεδα του φλοιού. Έτσι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία των πληροφοριών (Pollux και συν., 2000). Η αύξηση των δενδριτικών ακανθών στην ομάδα εξάσκησης φαίνεται να συμφωνεί με μελέτες που έχουν εντοπίσει ότι εμπειρίες όπως η μάθηση, ακολουθούνται από αλλαγές στον αριθμό των συνάψεων και στη μορφολογία των κυττάρων (Muhammad και συν., 2013). Μάλιστα, σε αρκετές μελέτες έχουν εντοπισθεί σημαντικές επιδράσεις στη δενδριτική μορφολογία των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού (όπως η αύξηση του μήκους του δενδρίτη) (Curtis και D'Esposito, 2003), μέσω της συμπεριφορικής εξάσκησης που χρησιμοποιήθηκε στην κάθε περίπτωση (Comeau και συν., 2010). Το αποτέλεσμα αυτό κατά τους ερευνητές θα μπορούσε να αποδοθεί στη σημαντική ποσότητα του «συναπτικού κλαδέματος» που συνεχίζεται στην ενηλικίωση, καθώς και στην «κρίσιμη περίοδο» της πλαστικότητας που εντοπίζεται στην εφηβεία (Muhammad και συν., 2013). Άλλη μελέτη επίσης εντόπισε την αύξηση της πυκνότητας των δενδριτικών ακανθών στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου σε ζώα τα οποία είχαν υποβληθεί σε εξάσκηση της μνήμης στον υδάτινο λαβύρινθο σε σχέση με ζώα που δεν υπόκειντο σε εξάσκηση (Beltran-Campos και συν., 2011). Στον προμετωπιαίο φλοιό η πυκνότητα των ακανθών έχει επίσης εντοπιστεί αυξημένη στην ομάδα εξάσκησης με τη χρήση του DAT σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ελέγχου, πυκνότητα που έχει βρεθεί επίσης αυξημένη στις ώριμες άκανθες του ιπποκάμπου (Stavroulaki και συν., 2021b). Αντίστοιχα συμπεράσματα προκύπτουν και από τη μελέτη των Mahmoud και συνεργατών (2015) όπου μύες είχαν υποβληθεί σε εξάσκηση με τη χρήση του ακτινωτού λαβυρίνθου. Επίσης, η πυκνότητα των ακανθών έχει συσχετιστεί με την επίδοση στη μνήμη εργασίας καθώς και με την προσαρμοστικότητα μέσω της χρήσης της δοκιμασίας AST (Marquis και συν., 2008; Hains και συν., 2009; Glasper και συν., 2015; Stamatakis και συν., 2016).

Επομένως αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο του αριθμού των δενδριτικών ακανθών στην εκμάθηση δοκιμασιών μνήμης εργασίας και στη βελτίωση της επίδοσης των μυών στη γνωστική ευελιξία.

- Η απουσία μορφολογικών διαφοροποιήσεων των υπό μελέτη περιοχών του δείγματος των μυών μετά την εξάσκηση της μνήμης εργασίας.

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε η χρώση Nissl προκειμένου να μελετηθεί το πάχος του προμετωπιαίου φλοιού και συγκεκριμένα το πλάτος των τριών υποπεριοχών (δηλαδή της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, της prelimbic και της infralimbic) καθώς και το πάχος του ιππόκαμπου. Αν και η χρώση Golgi επιτρέπει την παρατήρηση της μορφής ενός αριθμού νευρώνων που προσλαμβάνουν τη χρωστική, δεν παρέχει καμία ένδειξη για τον αριθμό των νευρώνων σε μια περιοχή ή για τη φύση της εσωτερικής δομής τους. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρώση Nissl. Μέσω αυτής, μπορεί να υπολογιστεί ο αριθμός των κυτταρικών σωμάτων σε μια περιοχή μέσω του υπολογισμού του αριθμού των κηλίδων που έχουν βαφεί με Nissl.

Οι ιστολογικές όμως αυτές αναλύσεις δεν αποκάλυψαν ανατομικές διαφοροποιήσεις στις περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου συγκριτικά στις τρεις ομάδες των μυών είτε ανήκαν στην ομάδα ελέγχου είτε έλαβαν τη μερική είτε την πλήρη εξάσκηση. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να υποστηρίζει ότι η διαφοροποίηση και η εξάσκηση της μνήμης εργασίας των μυών σε διάστημα λιγότερο από δυο εβδομάδες δεν ήταν αρκετή ώστε να προκαλέσει τέτοιου είδους επεμβάσεις στις συγκεκριμένες περιοχές που μελετήθηκαν. Σχετικές μελέτες με χρώση Nissl μετά από εξάσκηση της μνήμης εργασίας σε πειραματόζωα δεν εντοπίζονται στη βιβλιογραφία, παρά μόνο μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εξάσκηση μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην πλαστικότητα του εγκεφάλου υπο το πρίσμα της αύξησης των δενδριτικών ακανθών (όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη), αλλαγές στη δύναμη των συνάψεων, αλλαγές στο διαχωρισμό των αξόνων, αλλαγές στη μυελίνωση (Nithianantharajah και Hannan, 2006; Holtmaat και Svoboda, 2009; Gruden και συν., 2013; Cassanelli και συν., 2015) και προσαρμογές στο νευρικό κύκλωμα μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και άλλων περιοχών, όπως ο βρεγματικός φλοιός και ο ιππόκαμπος (Fine και συν., 2020).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταφραστικότητα που διακρίνει την παρούσα διδακτορική διατριβή, η ταυτόχρονη δηλαδή μελέτη της γνωστικής μεταφοράς σε δυο διαφορετικά είδη, προσφέρει μια καινοτόμα προσέγγιση για τη αμφιλεγόμενο ζήτημα της αποτελεσματικότητας της γνωστικής εξάσκησης. Συμβαίνει αυτό καθώς η χρήση δείγματος μυών επιτρέπει εκτός των συμπεριφορικών αναλύσεων και τη μελέτη των νευροβιολογικών αλλαγών που προκαλούνται από την εξάσκηση της μνήμης εργασίας. Παράλληλα, ο έλεγχος των δοκιμασιών και στους ανθρώπους επιτρέπει τη διερεύνηση της δυνατότητας χρήσης της εξάσκησης της μνήμης εργασίας ως πιθανό θεραπευτικό μέσο.

Ειδικότερα, όπως αναφέρθηκε, το θεωρητικό υπόβαθρο της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στηρίζεται στην ύπαρξη της πλαστικότητας, μέσω της οποίας προκαλούνται ωφέλιμες διαφοροποιήσεις κατά τη διαδικασία της εξάσκησης των εκτελεστικών λειτουργιών, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε βελτιωμένες αλλαγές σε διαφορετικές λειτουργίες (Constantinidis και Klingberg, 2016). Με βάση αυτή την αρχή η παρούσα μελέτη επιδίωξε να συμβάλει στην κατανόηση της επίδρασης της εξάσκησης της μνήμης εργασίας στη βελτίωση της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων, μέσω της σύγκρισης των επιδόσεων ομάδων με πλήρη, μερική ή καθόλου εξάσκηση σε αυτήν. Έτσι, αναδείχθηκε η βελτιωμένη επίδοση της ομάδας πλήρους εξάσκησης σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες στην περίπτωση του ανθρώπινου δείγματος. Μάλιστα, τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με τα ευρήματα που προέκυψαν στο δείγμα των μυών, όπου διαπιστώθηκε η ωφέλιμη επίδραση της εξάσκησης στον έλεγχο της προσαρμοστικότητας στην αλλαγή κανόνων, αναδεικνύουν εναργέστερα τη μεταφραστική αυτή δυνατότητα της νοητικής εξάσκησης. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας που πραγματοποιήθηκε στα τρωκτικά ήταν αρκετή ώστε να προκαλέσει αλλαγές στον αριθμό των ακανθών των δενδριτών της περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου. Το εύρημα αυτό αποδεικνύει τη κομβική σημασία αυτών των περιοχών στην επιτέλεση ανωτέρων γνωστικών λειτουργιών, καθώς και τη συμμετοχή τους στο νευρωνικό υπόστρωμα που τροποποιείται από τη νοητική εξάσκηση. Στο μέλλον, οι αλλαγές στο νευρωνικό αυτό κύκλωμα θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν το σχεδιασμό των μελετών γνωστικής εξάσκησης. Επιπλέον, σε μελλοντική εργασία θα μπορούσε να εξεταστεί η έκφραση σε διαφορετικές πειραματικές ομάδες, πρωτεϊνών που εμπλέκονται και ρυθμίζουν τις γνωστικές λειτουργίες στον εγκέφαλο, όπως υπότυποι NMDA υποδοχέων και υπότυπων διαύλων ασβεστίου σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή).

Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας προκάλεσε διαφοροποιήσεις μόνο στη γνωστική ευελιξία και όχι στις άλλες δοκιμασίες που εξετάστηκαν (πχ συντελεστική μνήμη φόβου) φαίνεται να υποστηρίζει ότι η εξάσκηση της μνήμης εργασίας δεν βελτιώνει όλες τις πτυχές της γνωστικής λειτουργίας. Επομένως, είναι απαραίτητο να γίνει κατανοητό ποιες είναι οι γνωστικές ή άλλες λειτουργίες (π.χ. ρύθμιση συναισθημάτων) που ωφελούνται από αυτήν την

εξάσκηση, έτσι ώστε η γνωστική εξάσκηση να στοχεύει όχι μόνο σε συγκεκριμένους κλινικούς πληθυσμούς, αλλά και σε συγκεκριμένες διαταραχές. Για το λόγο αυτό, συμπληρωματικές και περισσότερο στοχευμένες μελέτες είναι απαραίτητες για την εξέλιξη της μελέτης της κοινωνικής ανταποδοτικότητας της νοητικής εξάσκησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackermann S, Halfon O, Fornari E, Urban S, Bader M. Cognitive Working Memory Training (CWMT) in adolescents suffering from Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A controlled trial taking into account concomitant medication effects. *Psychiatry research*. 2018 Nov 1;269:79-85.
- Akhlaghpour H, Wiskerke J, Choi JY, Taliaferro JP, Au J, Witten IB. Dissociated sequential activity and stimulus encoding in the dorsomedial striatum during spatial working memory. *Elife*. 2016 Sep 16;5:e19507.
- Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*. 2006 Mar 1;16(1):17-42.
- Alvarez VA, Sabatini BL. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007 Jul 21;30:79-97.
- Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*. 2002 Jul 1;8(2):71-82.
- Armbruster DJ, Ueltzhöffer K, Basten U, Fiebach CJ. Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. *Journal of cognitive neuroscience*. 2012 Dec;24(12):2385-99.
- Armbruster-Genç DJ, Ueltzhöffer K, Fiebach CJ. Brain signal variability differentially affects cognitive flexibility and cognitive stability. *Journal of Neuroscience*. 2016 Apr 6;36(14):3978-87.
- Arndt S, Alliger RJ, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. *The British Journal of Psychiatry*. 1991 Mar 1;158(3):317-22.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of learning and motivation*. 1968 Apr;2(4):89-195.
- Au J, Sheehan E, Tsai N, Duncan GJ, Buschkuhl M, Jaeggi SM. Improving fluid intelligence with training on working memory: a meta-analysis. *Psychonomic bulletin & review*. 2015 Apr 1;22(2):366-77.
- Au J, Katz B, Buschkuhl M, Bunarjo K, Senger T, Zabel C, Jaeggi SM, Jonides J. Enhancing working memory training with transcranial direct current stimulation. *Journal of cognitive neuroscience*. 2016 Sep;28(9):1419-32.

- Bäckman L, Nyberg L. Dopamine and training-related working-memory improvement. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Nov 1;37(9):2209-19.
- Bäckman L, Waris O, Johansson J, Andersson M, Rinne JO, Alakurtti K, Soveri A, Laine M, Nyberg L. Increased dopamine release after working-memory updating training: Neurochemical correlates of transfer. *Scientific Reports*. 2017 Aug 2;7(1):1-0.
- Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In *Psychology of learning and motivation* 1974 Jan 1 (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.
- Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*. 2000 Nov 1;4(11):417-23.
- Baddeley AD, Hitch GJ, Allen RJ. From short-term store to multicomponent working memory: The role of the modal model. *Memory & cognition*. 2019 May 15;47(4):575-88.
- Badre D, Wagner AD. Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 May 2;103(18):7186-91.
- Baeg EH, Kim YB, Huh K, Mook-Jung I, Kim HT, Jung MW. Dynamics of population code for working memory in the prefrontal cortex. *Neuron*. 2003 Sep 25;40(1):177-88.
- Barak O, Tsodyks M, Romo R. Neuronal population coding of parametric working memory. *Journal of Neuroscience*. 2010 Jul 14;30(28):9424-30.
- Barkus E. Effects of working memory training on emotion regulation: Transdiagnostic review. *PsyCh Journal*. 2020 Apr;9(2):258-79.
- Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia bulletin*. 2015 Mar 1;41(suppl_2):S408-16.
- Barron D, Swami V, Towell T, Hutchinson G, Morgan KD. Examination of the factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire among British and Trinidadian adults. *BioMed research international*. 2015 Jan 1;2015.
- Basak C, O'Connell MA. To switch or not to switch: Role of cognitive control in working memory training in older adults. *Frontiers in psychology*. 2016 Mar 2;7:230.
- Battaglia M, Cavallini MC, Macciardi F, Bellodi L. The structure of DSM-III-R schizotypal personality disorder diagnosed by direct interviews. *Schizophrenia Bulletin*. 1997 Jan 1;23(1):83-92.

- Bauer E, Sammer G, Toepfer M. Performance level and cortical atrophy modulate the neural response to increasing working memory load in younger and older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018 Sep 11;10:265.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of neuroscience*. 1999 Jul 1;19(13):5473-81.
- Bedford A, Cosic I, Valladares L. Effects of Caffeine on Cognitive Tasks. In *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society 2009* (Vol. 31, No. 31).
- Bellander M, Brehmer Y, Westerberg H, Karlsson S, Fürth D, Bergman O, Eriksson E, Bäckman L. Preliminary evidence that allelic variation in the LMX1A gene influences training-related working memory improvement. *Neuropsychologia*. 2011 Jun 1;49(7):1938-42.
- Bellebaum C, Koch B, Schwarz M, Daum I. Focal basal ganglia lesions are associated with impairments in reward-based reversal learning. *Brain*. 2008 Mar 1;131(3):829-41.
- Beloe P, Derakshan N. Adaptive working memory training can reduce anxiety and depression vulnerability in adolescents. *Developmental science*. 2019 Mar 29:e12831.
- Beltran-Campos V, Prado-Alcala RA, Leon-Jacinto U, Aguilar-Vazquez A, Quirarte GL, Ramirez-Amaya V, Diaz-Cintra S. Increase of mushroom spine density in CA1 apical dendrites produced by water maze training is prevented by ovariectomy. *Brain research*. 2011 Jan 19;1369:119-30.
- Bimonte HA, Nelson ME, Granholm AC. Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors. *Neurobiology of aging*. 2003 Jan 1;24(1):37-48.
- Birney DP, Beckmann JF, Beckmann N, Double KS. Beyond the intellect: Complexity and learning trajectories in Raven's Progressive Matrices depend on self-regulatory processes and conative dispositions. *Intelligence*. 2017 Mar 1;61:63-77.
- Birrell JM, Brown VJ. Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *Journal of Neuroscience*. 2000 Jun 1;20(11):4320-4.
- Bissonette GB, Martins GJ, Franz TM, Harper ES, Schoenbaum G, Powell EM. Double dissociation of the effects of medial and orbital prefrontal cortical lesions on attentional and affective shifts in mice. *Journal of Neuroscience*. 2008 Oct 29;28(44):11124-30.
- Blankenship TL, Keith K, Calkins SD, Bell MA. Behavioral performance and neural areas associated with memory processes contribute to math and reading achievement in 6-year-old children. *Cognitive development*. 2018 Jan 1;45:141-51.

- Blöchl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75^{LntR} receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 Aug 30;271(35):21100-7.
- Bogost MD, Burgos PI, Little CE, Woollacott MH, Dalton BH. Electrocortical sources related to whole-body surface translations during a single-and dual-task paradigm. *Frontiers in human neuroscience*. 2016 Oct 18;10:524.
- Boivin JR, Piscopo DM, Wilbrecht L. Brief cognitive training interventions in young adulthood promote long-term resilience to drug-seeking behavior. *Neuropharmacology*. 2015 Oct 1;97:404-13.
- Bolkan SS, Stujenske JM, Parnaudeau S, Spellman TJ, Rauffenbart C, Abbas AI, Harris AZ, Gordon JA, Kellendonk C. Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance. *Nature neuroscience*. 2017 Jul;20(7):987.
- Bonhoeffer T, Yuste R. Spine motility: phenomenology, mechanisms, and function. *Neuron*. 2002 Sep 12;35(6):1019-27.
- Boogert NJ, Reader SM, Laland KN. The relation between social rank, neophobia and individual learning in starlings. *Animal Behaviour*. 2006 Dec 1;72(6):1229-39.
- Bora E, Baysan Arabaci L. Effect of age and gender on schizotypal personality traits in the normal population. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009 Oct;63(5):663-9.
- Borella E, Carbone E, Pastore M, De Beni R, Carretti B. Working memory training for healthy older adults: the role of individual characteristics in explaining short-and long-term gains. *Frontiers in human neuroscience*. 2017 Mar 22;11:99.
- Borgan F, O'Daly O, Veronese M, Marques TR, Laurikainen H, Hietala J, Howes O. The neural and molecular basis of working memory function in psychosis: a multimodal PET-fMRI study. *Molecular Psychiatry*. 2019 Dec 4:1-1.
- Boulougouris V, Castañé A, Robbins TW. Dopamine D2/D3 receptor agonist quinpirole impairs spatial reversal learning in rats: investigation of D3 receptor involvement in persistent behavior. *Psychopharmacology*. 2009 Mar 1;202(4):611-20.
- Braem S, Egner T. Getting a grip on cognitive flexibility. *Current Directions in Psychological Science*. 2018 Dec;27(6):470-6.
- Brehmer Y, Rieckmann A, Bellander M, Westerberg H, Fischer H, Bäckman L. Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *Neuroimage*. 2011 Oct 15;58(4):1110-20.

- Brehmer Y, Westerberg H, Bäckman L. Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Frontiers in human neuroscience*. 2012 Mar 27;6:63.
- Britton JC, Rauch SL, Rosso IM, Killgore WD, Price LM, Ragan J, Chosak A, Hezel DM, Pine DS, Leibenluft E, Pauls DL. Cognitive inflexibility and frontal-cortical activation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010 Sep 1;49(9):944-53.
- Broadbent DE. *Perception and communication*. Elmsford, NY, US.
- Buschkuehl M, Jaeggi SM, Jonides J. Neuronal effects following working memory training. *Developmental cognitive neuroscience*. 2012 Feb 15;2:S167-79.
- Calabrese B, Wilson MS, Halpain S. Development and regulation of dendritic spine synapses. *Physiology*. 2006 Feb;21(1):38-47.
- Calkins ME, Curtis CE, Grove WM, Iacono WG. Multiple dimensions of schizotypy in first degree biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin*. 2004 Jan 1;30(2):317-25.
- Cantarella A, Borella E, Carretti B, Kliegel M, de Beni R. Benefits in tasks related to everyday life competences after a working memory training in older adults. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017 Jan;32(1):86-93.
- Carretti B, Borella E, Zavagnin M, de Beni R. Gains in language comprehension relating to working memory training in healthy older adults. *International journal of geriatric psychiatry*. 2013 May;28(5):539-46.
- Castañé A, Theobald DE, Robbins TW. Selective lesions of the dorsomedial striatum impair serial spatial reversal learning in rats. *Behavioural brain research*. 2010 Jun 26;210(1):74-83.
- Cassanelli PM, Cladouchos ML, Macedo GF, Sifonios L, Giaccardi LI, Gutiérrez ML, Gravielle MC, Wikinski S. Working memory training triggers delayed chromatin remodeling in the mouse corticostriatothalamic circuit. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015 Jul 3;60:93-103.
- Ceaser AE, Goldberg TE, Egan MF, McMahon RP, Weinberger DR, Gold JM. Set-shifting ability and schizophrenia: a marker of clinical illness or an intermediate phenotype?. *Biological psychiatry*. 2008 Nov 1;64(9):782-8.
- Cepeda NJ, Kramer AF, Gonzalez de Sather J. Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Developmental psychology*. 2001 Sep;37(5):715.

- Chalkiadaki K, Velli A, Kyriazidis E, Stavroulaki V, Vouvoutsis V, Chatzaki E, Aivaliotis M, Sidiropoulou K. Development of the MAM model of schizophrenia in mice: Sex similarities and differences of hippocampal and prefrontal cortical function. *Neuropharmacology*. 2019 Jan 1;144:193-207.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):335-8.
- Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, Müller U, Sahakian BJ, Blackwell AD, Barnett JH. Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. *Biological psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):1192-203.
- Chari S, Minzenberg MJ, Solomon M, Ragland JD, Nguyen Q, Carter CS, Yoon JH. Impaired prefrontal functional connectivity associated with working memory task performance and disorganization despite intact activations in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2019 May 30;287:10-8.
- Charles NE, Floyd PN, Barry CT. The Structure, Measurement Invariance, and External Validity of the Barratt Impulsiveness Scale Brief in a Sample of At-Risk Adolescents. *Assessment*. 2019 Sep 14:1073191119872259.
- Chatham CH, Claus ED, Kim A, Curran T, Banich MT, Munakata Y. Cognitive control reflects context monitoring, not motoric stopping, in response inhibition. *PloS one*. 2012 Feb 27;7(2):e31546.
- Chen Q, Yang W, Li W, Wei D, Li H, Lei Q, Zhang Q, Qiu J. Association of creative achievement with cognitive flexibility by a combined voxel-based morphometry and resting-state functional connectivity study. *Neuroimage*. 2014 Nov 15;102:474-83.
- Chen W, Chen C, Xia M, Wu K, Chen C, He Q, Xue G, Wang W, He Y, Dong Q. Interaction effects of BDNF and COMT genes on resting-state brain activity and working memory. *Frontiers in human neuroscience*. 2016 Nov 2;10:540.
- Chiu HL, Chan PT, Kao CC, Chu H, Chang PC, Hsiao ST, Liu D, Chang WC, Chou KR. Effectiveness of executive function training on mental set shifting, working memory and inhibition in healthy older adults: A double-blind randomized controlled trials. *Journal of advanced nursing*. 2018 May;74(5):1099-113.

- Christophel TB, Klink PC, Spitzer B, Roelfsema PR, Haynes JD. The distributed nature of working memory. *Trends in cognitive sciences*. 2017 Feb 1;21(2):111-24.
- Chung A, Jou CG, Dvorak D, Hussain N, Fenton AA. Learning to learn persistently modifies a neocortical-hippocampal excitatory-inhibitory subcircuit. *BioRxiv*. 2019 Jan 1:817627.
- Clark CM, Lawlor-Savage L, Goghari VM. Working memory training in healthy young adults: Support for the null from a randomized comparison to active and passive control groups. *PloS one*. 2017 May 30;12(5):e0177707.
- Clarke HF, Robbins TW, Roberts AC. Lesions of the medial striatum in monkeys produce perseverative impairments during reversal learning similar to those produced by lesions of the orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2008 Oct 22;28(43):10972-82.
- Colzato LS, Van Wouwe NC, Lavender TJ, Hommel B. Intelligence and cognitive flexibility: fluid intelligence correlates with feature “unbinding” across perception and action. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2006 Dec 1;13(6):1043-8.
- Colzato LS, Waszak F, Nieuwenhuis S, Posthuma D, Hommel B. The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia*. 2010 Jul 1;48(9):2764-8.
- Comeau WL, McDonald RJ, Kolb BE. Learning-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology. *Behavioural brain research*. 2010 Dec 6;214(1):91-101.
- Compton MT, Goulding SM, Bakeman R, McClure-Tone EB. Confirmation of a four-factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire among undergraduate students. *Schizophrenia Research*. 2009 Jun 1;111(1-3):46-52.
- Conklin HM, Luciana M, Hooper CJ, Yarger RS. Working memory performance in typically developing children and adolescents: Behavioral evidence of protracted frontal lobe development. *Developmental neuropsychology*. 2007 Feb 1;31(1):103-28.
- Constantinidis C, Procyk E. The primate working memory networks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2004 Dec 1;4(4):444-65.
- Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016 Jul;17(7):438-49.
- Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends in cognitive sciences*. 2003 Dec 1;7(12):547-52.

- Conway AR, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle RW. Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic bulletin & review*. 2005 Oct 1;12(5):769-86.
- Cools R, D'Esposito M. Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):e113-25.
- Corbett BA, Constantine LJ, Hendren R, Rocke D, Ozonoff S. Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry research*. 2009 Apr 30;166(2-3):210-22.
- Cowan N. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological bulletin*. 1988 Sep;104(2):163.
- Cowan N, Elliott EM, Saults JS, Morey CC, Mattox S, Hismjatullina A, Conway AR. On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive psychology*. 2005 Aug 1;51(1):42-100.
- Cowan N. Working memory underpins cognitive development, learning, and education. *Educational psychology review*. 2014 Jun 1;26(2):197-223.
- Cragg L, Nation K. Shifting development in mid-childhood: The influence of between-task interference. *Developmental Psychology*. 2009 Sep;45(5):1465.
- Crawford CA, Baella SA, Farley CM, Herbert MS, Horn LR, Campbell RH, Zavala AR. Early methylphenidate exposure enhances cocaine self-administration but not cocaine-induced conditioned place preference in young adult rats. *Psychopharmacology*. 2011 Jan 1;213(1):43-52.
- Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences*. 2003 Sep 1;7(9):415-23.
- Czapla M, Simon JJ, Richter B, Kluge M, Friederich HC, Herpertz S, Mann K, Herpertz SC, Loeber S. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. *Addiction biology*. 2016 Jul;21(4):873-84.
- D'Cruz AM, Ragozzino ME, Mosconi MW, Shrestha S, Cook EH, Sweeney JA. Reduced behavioral flexibility in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*. 2013 Mar;27(2):152.

- Dahlin E, Nyberg L, Bäckman L, Neely AS. Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and aging*. 2008 Dec;23(4):720.
- Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in neurosciences*. 2015 Sep 1;38(9):571-8.
- Davidson CA, Hoffman L, Spaulding WD. Schizotypal personality questionnaire brief revised (updated): An update of norms, factor structure, and item content in a large non-clinical young adult sample. *Psychiatry research*. 2016 Apr 30;238:345-55.
- Davis RN, Nolen-Hoeksema S. Cognitive inflexibility among ruminators and nonruminators. *Cognitive therapy and research*. 2000 Dec 1;24(6):699-711.
- De Abreu PM, Abreu N, Nikaedo CC, Puglisi ML, Tourinho CJ, Miranda MC, Befi-Lopes DM, Bueno OF, Martin R. Executive functioning and reading achievement in school: a study of Brazilian children assessed by their teachers as “poor readers”. *Frontiers in psychology*. 2014 Jun 10;5:550.
- De Simoni C, von Bastian CC. Working memory updating and binding training: Bayesian evidence supporting the absence of transfer. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2018 Jun;147(6):829.
- Diamond A, Natasha K. "Not quite as grown-up as we like to think: Parallels between cognition in childhood and adulthood." *Psychological Science* 16.4 (2005): 291-297.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behavioral neuroscience*. 1996 Oct;110(5):872.
- Dias NS, Ferreira D, Reis J, Jacinto LR, Fernandes L, Pinho F, Festa J, Pereira M, Afonso N, Santos NC, Cerqueira JJ. Age effects on EEG correlates of the Wisconsin Card Sorting Test. *Physiological reports*. 2015 Jul;3(7):e12390.
- Dingemanse NJ, Both C, Drent PJ, Tinbergen JM. Fitness consequences of avian personalities in a fluctuating environment. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2004 Apr 22;271(1541):847-52.
- Dippel G, Beste C. A causal role of the right inferior frontal cortex in implementing strategies for multi-component behaviour. *Nature communications*. 2015 Apr 8;6:6587.
- Divac I. Frontal lobe system and spatial reversal in the rat. *Neuropsychologia*. 1971 Jun 1;9(2):175-83.

- Donohoe G, Spoletini I, McGlade N, Behan C, Hayden J, O'Donoghue T, Peel R, Haq F, Walker C, O'Callaghan E, Spalletta G. Are relational style and neuropsychological performance predictors of social attributions in chronic schizophrenia?. *Psychiatry research*. 2008 Oct 30;161(1):19-27.
- Dougherty DM, Bjork JM, Marsh DM, Moeller FG. A comparison between adults with conduct disorder and normal controls on a continuous performance test: differences in impulsive response characteristics. *The Psychological Record*. 2000 Apr 1;50(2):203-19.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature*. 2004 Jan;427(6972):311-2.
- Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Büchel C, May A. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *Journal of Neuroscience*. 2006 Jun 7;26(23):6314-7.
- Dumontheil I, Roggeman C, Ziermans T, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, Klingberg T. Influence of the COMT genotype on working memory and brain activity changes during development. *Biological psychiatry*. 2011 Aug 1;70(3):222-9.
- Edwards JD, Xu H, Clark DO, Guey LT, Ross LA, Unverzagt FW. Speed of processing training results in lower risk of dementia. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017 Nov 1;3(4):603-11.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 Jun 5;98(12):6917-22.
- Egeland J. Measuring working memory with Digit Span and the Letter-Number Sequencing subtests from the WAIS-IV: too low manipulation load and risk for underestimating modality effects. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2015 Nov 2;22(6):445-51.
- Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway AR. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *Journal of experimental psychology: General*. 1999 Sep;128(3):309.
- Ericsson KA, Chase WG, Faloon S. Acquisition of a memory skill. *Science*. 1980 Jun 6;208(4448):1181-2.
- Etherton JL, Oberle CD, Rhoton J, Ney A. Effects of Cogmed working memory training on cognitive performance. *Psychological research*. 2019 Oct 1;83(7):1506-18.

- Ettinger U, Mohr C, Gooding DC, Cohen AS, Rapp A, Haenschel C, Park S. Cognition and brain function in schizotypy: a selective review. *Schizophr Bull.* 2015 Mar;41 Suppl 2(Suppl 2):S417-26.
- Fine K, Bonna K, He X, Lydon-Staley DM, Kühn S, Duch W, Bassett DS. Dynamic reconfiguration of functional brain networks during working memory training. *Nature communications.* 2020 May 15;11(1):1-5.
- Fineberg N, Day GA, de Koenigswarter N, Reghunandanan S, Kolli S, Jefferies-Sewell K, Hranov G, Laws KR. The neuropsychology of obsessive-compulsive personality disorder: a new analysis. *CNS spectrums.* 2015.
- Fink A, Weber B, Koschutnig K, Benedek M, Reishofer G, Ebner F, Papousek I, Weiss EM. Creativity and schizotypy from the neuroscience perspective. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.* 2014 Mar 1;14(1):378-87.
- Floresco SB, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Magyar O. Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting. *Journal of Neuroscience.* 2006 Jan 1;26(9):2449-57.
- Fodoulian L, Gschwend O, Huber C, Mutel S, Salazar R, Leone R, Renfer JR, Ekundayo K, Rodriguez I, Carleton A. The claustrum-medial prefrontal cortex network controls attentional set-shifting. *bioRxiv.* 2020 Jan 1.
- Fonseca-Pedrero E, Fumero A, Paino M, de Miguel A, Ortuño-Sierra J, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Schizotypal Personality Questionnaire: New sources of validity evidence in college students. *Psychiatry Research.* 2014a Sep 30;219(1):214-20.
- Fonseca-Pedrero E, Fumero A, Paino M, de Miguel A, Ortuño-Sierra J, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Schizotypal Personality Questionnaire: New sources of validity evidence in college students. *Psychiatry Research.* 2014b Sep 30;219(1):214-20.
- Fonseca-Pedrero E, Debbané M, Ortuño-Sierra J, Chan RC, Cicero DC, Zhang LC, Brenner C, Barkus E, Linscott RJ, Kwapil T, Barrantes-Vidal N. The structure of schizotypal personality traits: a cross-national study. *Psychological Medicine.* 2018 Feb;48(3):451-62.
- Fossati A, Raine A, Carretta I, Leonardi B, Maffei C. The three-factor model of schizotypal personality: Invariance across age and gender. *Personality and individual differences.* 2003 Oct 1;35(5):1007-19.
- Fry AF, Hale S. Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology.* 2000 Oct;54(1-3):1-34. Garibyan L, Avashia N. Research

- techniques made simple: polymerase chain reaction (PCR). *The Journal of investigative dermatology*. 2013 Mar;133(3):e6.
- Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex. *Brain sciences*. 2017 May;7(5):49.
- Funahashi S, Andreau JM. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*. 2013 Dec 1;107(6):471-82.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*. 1989 Feb 1;61(2):331-49.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *Journal of Neuroscience*. 1993 Apr 1;13(4):1479-97.
- Furley P, Wood G. Working memory, attentional control, and expertise in sports: A review of current literature and directions for future research. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. 2016 Dec 1;5(4):415-25.
- Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. *Science*. 1971 Aug 13;173(3997):652-4.
- Gajewski PD, Hanisch E, Falkenstein M, Thönes S, Wascher E. What does the n-back task measure as we get older? Relations between working-memory measures and other cognitive functions across the lifespan. *Frontiers in psychology*. 2018 Nov 26;9:2208.
- Galimberti E, Martoni RM, Cavallini MC, Erzegovesi S, Bellodi L. Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012 Mar 30;36(2):307-12.
- Garavan H, Kelley D, Rosen A, Rao SM, Stein EA. Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microscopy research and technique*. 2000 Oct 1;51(1):54-63.
- Geller S, Wilhelm O, Wacker J, Hamm A, Hildebrandt A. Associations of the COMT Val158Met polymorphism with working memory and intelligence A review and meta-analysis. *Intelligence*. 2017 Nov 1;65:75-92.
- Genet JJ, Siemer M. Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition and emotion*. 2011 Feb 1;25(2):380-8.
- Ghahremani DG, Monterosso J, Jentsch JD, Bilder RM, Poldrack RA. Neural components underlying behavioral flexibility in human reversal learning. *Cerebral cortex*. 2010 Aug 1;20(8):1843-52.

- Gillberg I, Råstam M, Wentz E, Gillberg C. Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2007 Feb 6;29(2):170-8.
- Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Current Biology*. 2008 Feb 12;18(3):R110-4.
- Gläscher J, Adolphs R, Tranel D. Model-based lesion mapping of cognitive control using the Wisconsin Card Sorting Test. *Nature communications*. 2019 Jan 3;10(1):1-2.
- Glasper ER, LaMarca EA, Bocarsly ME, Fasolino M, Opendak M, Gould E. Sexual experience enhances cognitive flexibility and dendritic spine density in the medial prefrontal cortex. *Neurobiology of learning and memory*. 2015 Nov 1;125:73-9.
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron*. 1995 Mar 1;14(3):477-85.
- Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 1996 Oct 29;351(1346):1445-53.
- Gong P, Zheng A, Chen D, Ge W, Lv C, Zhang K, Gao X, Zhang F. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy Chinese Han population. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2009 Jul 1;38(3):250-6.
- Gordon S, Todder D, Deutsch I, Garbi D, Alkobi O, Shriki O, Shkedy-Rabani A, Shahar N, Meiran N. Effects of neurofeedback and working memory-combined training on executive functions in healthy young adults. *Psychological Research*. 2019 May 3:1-24.
- Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012 Jul;13(7):491-505.
- Graham S, Phua E, Soon CS, Oh T, Au C, Shuter B, Wang SC, Yeh B. Role of medial cortical, hippocampal and striatal interactions during cognitive set-shifting. *Neuroimage*. 2009 May 1;45(4):1359-67.
- Greenberg J, Romero VL, Elkin-Frankston S, Bezdek MA, Schumacher EH, Lazar SW. Reduced interference in working memory following mindfulness training is associated with increases in hippocampal volume. *Brain imaging and behavior*. 2019 Apr 15;13(2):366-76.
- Gross GM, Mellin J, Silvia PJ, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. Comparing the factor structure of the Wisconsin Schizotypy Scales and the Schizotypal Personality Questionnaire. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2014 Oct;5(4):397.

- Gruden MA, Storozheva ZI, Sewell RD, Kolobov VV, Sherstnev VV. Distinct functional brain regional integration of Casp3, Ascl1 and S100a6 gene expression in spatial memory. *Behavioural brain research*. 2013 Sep 1;252:230-8.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*. 2007 Jan 1;33(1):49-68.
- Gurvich C, Rossell SL. Dopamine and cognitive control: sex-by-genotype interactions influence the capacity to switch attention. *Behavioural brain research*. 2015 Mar 15;281:96-101.
- Guye S, Von Bastian CC. Working memory training in older adults: Bayesian evidence supporting the absence of transfer. *Psychology and aging*. 2017 Dec;32(8):732.
- Hains AB, Vu MA, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AF. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Oct 20;106(42):17957-62.
- Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, Terjestam Y, Bergman P, Carlsson R, Kivipelto M, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AK. BDNF responses in healthy older persons to 35 minutes of physical exercise, cognitive training, and mindfulness: associations with working memory function. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017 Jan 1;55(2):645-57.
- Hamzei F, Glauche V, Schwarzwald R, May A. Dynamic gray matter changes within cortex and striatum after short motor skill training are associated with their increased functional interaction. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3364-72.
- Hanson KL, Luciana M, Sullwold K. Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users. *Drug and alcohol dependence*. 2008 Jul 1;96(1-2):99-110.
- Haraldsson HM, Etlinger U, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Sigurdsson E, Ingason A, Petursson H. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2010 Jan 1;36(1):157-64.
- Haut MW, Kuwabara H, Leach S, Arias RG. Neural activation during performance of number-letter sequencing. *Applied neuropsychology*. 2000 Dec 1;7(4):237-42.
- Head D, Bolton D, Hymas N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 1989 Apr 1;25(7):929-37.

- Hebb DO. The first stage of perception: growth of the assembly. *The Organization of Behavior*. 1949;4:60-78.
- Heinzel S, Lorenz RC, Duong QL, Rapp MA, Deserno L. Prefrontal-parietal effective connectivity during working memory in older adults. *Neurobiology of Aging*. 2017 Sep 1;57:18-27.
- Heisler JM, Morales J, Donegan JJ, Jett JD, Redus L, O'connor JC. The attentional set shifting task: a measure of cognitive flexibility in mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2015 Feb 4(96):e51944.
- Hempel CM, Hartman KH, Wang XJ, Turrigiano GG, Nelson SB. Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*. 2000 May 1;83(5):3031-41.
- Hill BD, Elliott EM, Shelton JT, Pella RD, O'Jile JR, Gouvier WD. Can we improve the clinical assessment of working memory? An evaluation of the Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition using a working memory criterion construct. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2010 Feb 18;32(3):315-23.
- Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009 Sep;10(9):647-58.
- Hornak J, O'doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 2004 Apr;16(3):463-78.
- Huang CY, Li CS, Fang SC, Wu CS, Liao DL. The reliability of the Chinese version of the Barratt Impulsiveness Scale version 11, in abstinent, opioid-dependent participants in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2013 May 1;76(5):289-95.
- Hunter SJ, Sparrow EP, editors. *Executive function and dysfunction: Identification, assessment and treatment*. Cambridge University Press; 2012 Oct 4.
- Hutchison KA. Attentional control and the relatedness proportion effect in semantic priming. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2007 Jul;33(4):645.
- Hwang K, Velanova K, Luna B. Strengthening of top-down frontal cognitive control networks underlying the development of inhibitory control: a functional magnetic resonance imaging effective connectivity study. *Journal of Neuroscience*. 2010 Nov 17;30(46):15535-45.
- Ikkai A, Curtis CE. Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. *Neuropsychologia*. 2011 May 1;49(6):1428-34.

- Iñiguez SD, Warren BL, Bolaños-Guzmán CA. Short-and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats. *Biological psychiatry*. 2010 Jun 1;67(11):1057-66.
- Ioakeimidis V, Konstantoudaki X, Sidiropoulou K. Effects of working memory training on reference memory, reversal learning and synaptic plasticity in middle-aged male mice. *bioRxiv*. 2018 Jan 1:339432.
- Ionescu Thea. "Exploring the nature of cognitive flexibility." *New ideas in psychology* 30.2 (2012): 190-200.
- Isbell E, Fukuda K, Neville HJ, Vogel EK. Visual working memory continues to develop through adolescence. *Frontiers in psychology*. 2015 May 27;6:696.
- Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in neurosciences*. 2007 May 1;30(5):188-93.
- Izquierdo A, Pozos H, De La Torre A, DeShields S, Cevallos J, Rodriguez J, Stolyarova A. Sex differences, learning flexibility, and striatal dopamine D1 and D2 following adolescent drug exposure in rats. *Behavioural brain research*. 2016 Jul 15;308:104-14.
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 May 13;105(19):6829-33.
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Shah P. Short-and long-term benefits of cognitive training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Jun 21;108(25):10081-6.
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Shah P, Jonides J. The role of individual differences in cognitive training and transfer. *Memory & cognition*. 2014 Apr 1;42(3):464-80.
- Jamadar S. Brain circuitry in ageing and neurodegenerative disease. *Degenerative Disorders of the Brain*. 2019 Apr 5:1-31.
- Jamadar SD. The CRUNCH model does not account for load-dependent changes in visuospatial working memory in older adults. *Neuropsychologia*. 2020 Mar 29:107446.
- Jansma JM, Ramsey NF, Slagter HA, Kahn RS. Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2001 Aug 15;13(6):730-43.
- Jazbec S, Pantelis C, Robbins T, Weickert T, Weinberger DR, Goldberg TE. Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: impact of distractors. *Schizophrenia research*. 2007 Jan 1;89(1-3):339-49.

- Jochems A, Yoshida M. Persistent firing supported by an intrinsic cellular mechanism in hippocampal CA 3 pyramidal cells. *European Journal of Neuroscience*. 2013 Jul;38(2):2250-9.
- Johns LC, Van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical psychology review*. 2001 Nov 1;21(8):1125-41.
- Johnstone T, Van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience*. 2007 Aug 15;27(33):8877-84.
- Jolles DD, Grol MJ, Van Buchem MA, Rombouts SA, Crone EA. Practice effects in the brain: changes in cerebral activation after working memory practice depend on task demands. *Neuroimage*. 2010 Aug 15;52(2):658-68.
- Jolles DD, van Buchem MA, Rombouts SA, Crone EA. Practice effects in the developing brain: A pilot study. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2012 Feb 15;2:S180-91.
- Jost K, Bryck RL, Vogel EK, Mayr U. Are old adults just like low working memory young adults? Filtering efficiency and age differences in visual working memory. *Cerebral cortex*. 2011 May 1;21(5):1147-54.
- Juneja R, Chaiwong W, Siripool P, Mahapol K, Wiriya T, Shannon JS, Petchkrua W, Kunanusont C, Marriott LK. Thai adaptation and reliability of three versions of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11, BIS-15, and BIS-Brief). *Psychiatry research*. 2019 Feb 1;272:744-55.
- Kable JW, Caulfield MK, Falcone M, McConnell M, Bernardo L, Parthasarathi T, Cooper N, Ashare R, Audrain-McGovern J, Hornik R, Diefenbach P. No effect of commercial cognitive training on neural activity during decision-making. *Journal of Neuroscience*. 2017 Jul 10.
- Kalemaki K, Xu X, Hanganu-Opatz IL, Sidiropoulou K, Karagogeos D. Early postnatal inhibitory circuit development in the mouse medial prefrontal and primary somatosensory cortex. *bioRxiv*. 2020 Jan 1.
- Kamigaki T, Dan Y. Delay activity of specific prefrontal interneuron subtypes modulates memory-guided behavior. *Nature neuroscience*. 2017 Jun;20(6):854.
- Kapitány-Fövény M, Urbán R, Varga G, Potenza MN, Griffiths MD, Szekely A, Paksi B, Kun B, Farkas J, Kökönyei G, Demetrovics Z. The 21-item Barratt Impulsiveness Scale Revised (BIS-R-21): An alternative three-factor model. *Journal of Behavioral Addictions*. 2020 May 26.

- Karbach J, Verhaeghen P. Making working memory work: a meta-analysis of executive-control and working memory training in older adults. *Psychological science*. 2014 Nov;25(11):2027-37.
- Ke Y, Wang N, Du J, Kong L, Liu S, Xu M, An X, Ming D. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on working memory training in healthy young adults. *Frontiers in human neuroscience*. 2019 Feb 1;13:19.
- Keller JB, Hedden T, Thompson TW, Anteraper SA, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Resting-state anticorrelations between medial and lateral prefrontal cortex: association with working memory, aging, and individual differences. *Cortex*. 2015 Mar 1;64:271-80.
- Kemp KC, Gross GM, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. Association of positive, negative, and disorganized schizotypy dimensions with affective symptoms and experiences. *Psychiatry Research*. 2018 Dec 1;270:1143-9.
- Kendler KS, Ochs AL, Gorman AM, Hewitt JK, Ross DE, Mirsky AF. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry research*. 1991 Jan 1;36(1):19-36.
- Kim C, Cilles SE, Johnson NF, Gold BT. Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A meta-analysis. *Human brain mapping*. 2012 Jan;33(1):130-42.
- Kirov SA, Sorra KE, Harris KM. Slices have more synapses than perfusion-fixed hippocampus from both young and mature rats. *Journal of Neuroscience*. 1999 Apr 15;19(8):2876-86.
- Kirschmann EK, Pollock MW, Nagarajan V, Torregrossa MM. Development of working memory in the male adolescent rat. *Developmental cognitive neuroscience*. 2019 Jun 1;37:100601.
- Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Frontiers in neuroscience*. 2013 Nov 5;7:201.
- Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends in cognitive sciences*. 2010 Jul 1;14(7):317-24.
- Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2002 Sep 1;24(6):781-91.
- Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD—a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of child & adolescent psychiatry*. 2005 Feb 1;44(2):177-86.

- Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1984 Feb 1;59(1):9-20.
- Konstantoudaki X, Chalkiadaki K, Tivodar S, Karagogeos D, Sidiropoulou K. Impaired synaptic plasticity in the prefrontal cortex of mice with developmentally decreased number of interneurons. *Neuroscience*. 2016 May 13;322:333-45.
- Konstantoudaki X, Chalkiadaki K, Vasileiou E, Kalemaki K, Karagogeos D, Sidiropoulou K. Prefrontal cortical-specific differences in behavior and synaptic plasticity between adolescent and adult mice. *Journal of neurophysiology*. 2018 Mar 1;119(3):822-33.
- Kopec CD, Erlich JC, Brunton BW, Deisseroth K, Brody CD. Cortical and subcortical contributions to short-term memory for orienting movements. *Neuron*. 2015 Oct 21;88(2):367-77.
- Koss WA, Franklin AD, Juraska JM. Delayed alternation in adolescent and adult male and female rats. *Developmental psychobiology*. 2011 Nov;53(7):724-31.
- Kwapil TR, Brown LH, Silvia PJ, Myin-Germeys I, Barrantes-Vidal N. The expression of positive and negative schizotypy in daily life: an experience sampling study. *Psychol Med*. 2012 Dec;42(12):2555-66..
- Kwapil TR, Gross GM, Silvia PJ, Raulin ML, Barrantes-Vidal N. Development and psychometric properties of the Multidimensional Schizotypy Scale: A new measure for assessing positive, negative, and disorganized schizotypy. *Schizophrenia Research*. 2018 Mar 1;193:209-17.
- Laine M, Fellman D, Waris O, Nyman TJ. The early effects of external and internal strategies on working memory updating training. *Scientific reports*. 2018 Mar 6;8(1):1-2.
- Landau SM, Schumacher EH, Garavan H, Druzgal TJ, D'Esposito M. A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *Neuroimage*. 2004 May 1;22(1):211-21.
- Landau SM, Garavan H, Schumacher EH, D'Esposito M. Regional specificity and practice: dynamic changes in object and spatial working memory. *Brain research*. 2007 Nov 14;1180:78-89.
- Lapierre D, Braun CM, Hodgins S. Ventral frontal deficits in psychopathy: Neuropsychological test findings. *Neuropsychologia*. 1995 Feb 1;33(2):139-51.
- Lawlor-Savage L, Goghari VM. Dual n-back working memory training in healthy adults: A randomized comparison to processing speed training. *PloS one*. 2016 Apr 4;11(4):e0151817.

- Lawlor-Savage L, Clark CM, Goghari VM. No evidence that working memory training alters gray matter structure: A MRI surface-based analysis. *Behavioural brain research*. 2019 Mar 15;360:323-40.
- Lee TG, D'Esposito M. The dynamic nature of top-down signals originating from prefrontal cortex: a combined fMRI TMS study. *Journal of Neuroscience*. 2012 Oct 31;32(44):15458-66.
- Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2012 Oct 1;140(2):113-24.
- Lemaire Patrick Koen Luwel, Fleur Brun. "Does the number of available strategies change how children perform cognitive tasks? Insights from arithmetic." *Journal of Educational and Developmental Psychology* 7 (2017): 43-50.
- Lenzenweger MF. *Schizotypy and schizophrenia: The view from experimental psychopathology*. Guilford Press; 2011 Mar 22.
- Lenzenweger MF, Gold JM. Auditory working memory and verbal recall memory in schizotypy. *Schizophrenia research*. 2000 Apr 7;42(2):101-10.
- Leone de Voogd E, Wiers RW, Zwitser RJ, Salemink E. Emotional working memory training as an online intervention for adolescent anxiety and depression: A randomised controlled trial. *Australian journal of psychology*. 2016 Sep;68(3):228-38.
- Leppink EW, Redden SA, Chamberlain SR, Grant JE. Cognitive flexibility correlates with gambling severity in young adults. *Journal of psychiatric research*. 2016 Oct 1;81:9-15.
- Leuner B, Falduto J, Shors TJ. Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2003 Jan 15;23(2):659-65.
- Li N, Daie K, Svoboda K, Druckmann S. Robust neuronal dynamics in premotor cortex during motor planning. *Nature*. 2016 Apr;532(7600):459-64.
- Li W, Liu B, Xu J, Jiang T, Yu C. Interaction of COMT rs4680 and BDNF rs6265 polymorphisms on functional connectivity density of the left frontal eye field in healthy young adults. *Human Brain Mapping*. 2016 Jul;37(7):2468-78.
- Li Z, Chen X, Wang T, Gao Y, Li F, Chen L, Xue J, He Y, Li Y, Guo W, Zheng W. The corticostriatal adenosine A2A receptor controls maintenance and retrieval of spatial working memory. *Biological psychiatry*. 2018 Mar 15;83(6):530-41.

- Liddle PF, Barnes TR. Syndromes of chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1990 Oct 1;157(4):558-61.
- Light KR, Kolata S, Wass C, Denman-Brice A, Zagalsky R, Matzel LD. Working memory training promotes general cognitive abilities in genetically heterogeneous mice. *Current Biology*. 2010 Apr 27;20(8):777-82.
- Lilienthal L, Tamez E, Shelton JT, Myerson J, Hale S. Dual n-back training increases the capacity of the focus of attention. *Psychonomic bulletin & review*. 2013 Feb;20(1):135-41.
- Linares R, Borella E, Lechuga MT, Carretti B, Pelegrina S. Training working memory updating in young adults. *Psychological research*. 2018 May 1;82(3):535-48.
- Linares R, Borella E, Lechuga MT, Carretti B, Pelegrina S. Nearest transfer effects of working memory training: A comparison of two programs focused on working memory updating. *PloS one*. 2019 Feb 13;14(2):e0211321.
- Liu D, Gu X, Zhu J, Zhang X, Han Z, Yan W, Cheng Q, Hao J, Fan H, Hou R, Chen Z. Medial prefrontal activity during delay period contributes to learning of a working memory task. *Science*. 2014 Oct 24;346(6208):458-63.
- Louise S, Gurvich C, Neill E, Tan EJ, Van Rheenen TE, Rossell S. Schizotypal traits are associated with poorer executive functioning in healthy adults. *Frontiers in psychiatry*. 2015 Jun 1;6:79.
- Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*. 1997 Nov;390(6657):279-81.
- Lundqvist M, Rose J, Herman P, Brincat SL, Buschman TJ, Miller EK. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*. 2016 Apr 6;90(1):152-64
- Lundqvist M, Herman P, Warden MR, Brincat SL, Miller EK. Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nature communications*. 2018 Jan 26;9(1):394.
- Luwel Koen, et al. "Does switching between strategies within the same task involve a cost?." *British Journal of Psychology* 100.4 (2009): 753-771.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, Robbins T. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*. 2002 Mar 1;125(3):624-39.
- Manzi A, Nessler D, Czernochowski D, Friedman D. The development of anticipatory cognitive control processes in task-switching: An ERP study in children, adolescents, and young adults. *Psychophysiology*. 2011 Sep;48(9):1258-75.

- Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *European journal of pharmacology*. 2010 Jan 10;626(1):83-6.
- Marchetti C, Drent PJ. Individual differences in the use of social information in foraging by captive great tits. *Animal Behaviour*. 2000 Jul 1;60(1):131-40.
- Marquis JP, Goulet S, Doré FY. Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neurobiology of learning and memory*. 2008 Sep 1;90(2):339-46.
- Mason OJ. The assessment of schizotypy and its clinical relevance. *Schizophrenia bulletin*. 2015 Mar 1;41(suppl_2):S374-85.
- Mata I, Mataix-Cols D, Peralta V. Schizotypal Personality Questionnaire-Brief: factor structure and influence of sex and age in a nonclinical population. *Personality and Individual Differences*. 2005 Apr 1;38(5):1183-92.
- Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Heaton I, Frank JA, Coppola R, Berman KF, Goldberg TE, Weinberger DR. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage*. 2000 Sep 1;12(3):268-75.
- Matysiak O, Kroemeke A, Brzezicka A. Working memory capacity as a predictor of cognitive training efficacy in the elderly population. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019 May 31;11:126.
- Matzel LD, Light KR, Wass C, Colas-Zelin D, Denman-Brice A, Waddel AC, Kolata S. Longitudinal attentional engagement rescues mice from age-related cognitive declines and cognitive inflexibility. *Learning & memory*. 2011 May 1;18(5):345-56.
- McAlonan K, Brown VJ. Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat. *Behavioural brain research*. 2003 Nov 30;146(1-2):97-103.
- McAvinue LP, Golemme M, Castorina M, Tatti E, Pigni FM, Salomone S, Brennan S, Robertson IH. An evaluation of a working memory training scheme in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013 May 23;5:20.
- McClure J, Podos J, Richardson HN. Isolating the delay component of impulsive choice in adolescent rats. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2014 Jan 27;8:3.
- McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, Cramer SC. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cerebral cortex*. 2010 May 1;20(5):1254-62.

- McKendrick R, Ayaz H, Olmstead R, Parasuraman R. Enhancing dual-task performance with verbal and spatial working memory training: continuous monitoring of cerebral hemodynamics with NIRS. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85:1014-26.
- McNab F, Varrone A, Farde L, Jucaite A, Bystritsky P, Forssberg H, Klingberg T. Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science*. 2009 Feb 6;323(5915):800-2.
- Meiran N, Diamond GM, Toder D, Nemets B. Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive compulsive disorder: Examination of task switching, Stroop, working memory updating and post-conflict adaptation. *Psychiatry research*. 2011 Jan 30;185(1-2):149-56.
- Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental psychology*. 2013 Feb;49(2):270.
- Melby-Lervåg M, Redick TS, Hulme C. Working memory training does not improve performance on measures of intelligence or other measures of “far transfer” evidence from a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science*. 2016 Jul;11(4):512-34.
- Meule A. Impulsivity and overeating: a closer look at the subscales of the Barratt Impulsiveness Scale. *Frontiers in psychology*. 2013 Apr 10;4:177.
- Meyer T, Qi XL, Stanford TR, Constantinidis C. Stimulus selectivity in dorsal and ventral prefrontal cortex after training in working memory tasks. *Journal of Neuroscience*. 2011 Apr 27;31(17):6266-76.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature reviews neuroscience*. 2006 Oct;7(10):818-27.
- Meyers EM, Freedman DJ, Kreiman G, Miller EK, Poggio T. Dynamic population coding of category information in inferior temporal and prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*. 2008 Sep;100(3):1407-19.
- Meyers EM, Qi XL, Constantinidis C. Incorporation of new information into prefrontal cortical activity after learning working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 Mar 20;109(12):4651-6.
- Mi Y, Katkov M, Tsodyks M. Synaptic correlates of working memory capacity. *Neuron*. 2017 Jan 18;93(2):323-30.
- Micai M, Kavussanu M, Ring C. Executive function is associated with antisocial behavior and aggression in athletes. *Journal of sport and Exercise Psychology*. 2015 Oct 1;37(5):469-76.

- Mielicki MK, Koppel RH, Valencia G, Wiley J. Measuring working memory capacity with the letter number sequencing task: advantages of visual administration. *Applied Cognitive Psychology*. 2018 Nov;32(6):805-14.
- Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*. 1956 Mar;63(2):81.
- Miller GA, Galanter E, Pribram KH. *Plans and the structure of behavior*.
- Milner B. Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes. *Arch Neurol*. 1963 9(1):90-100.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*. 2000 Aug 1;41(1):49-100.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *American journal of psychiatry*. 2001 Nov 1;158(11):1783-93.
- Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Oderinde V, Mathias CW, Harper RA, Swann AC. Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. *Drug and alcohol dependence*. 2002 Sep 1;68(1):105-11.
- Mol B, Van Den Bos P, Derks Y, Egger J. Executive functioning and the two-factor model of psychopathy: No differential relation?. *International Journal of Neuroscience*. 2009 Jan 1;119(1):124-40.
- Mongillo G, Barak O, Tsodyks M. Synaptic theory of working memory. *Science*. 2008 Mar 14;319(5869):1543-6.
- Moniz M, de Jesus SN, Viseu J, Gonçalves E, Moreira S, Pacheco A. Executive dysfunction in non-psychotic unipolar depressed patients: Assessment by the Wisconsin (Berg) Card Sorting Test. *International Journal of Psychological Studies*. 2016.
- Monsell S. Task switching. *Trends in cognitive sciences*. 2003 Mar 1;7(3):134-40.
- Morrison AB, Chein JM. Does working memory training work? The promise and challenges of enhancing cognition by training working memory. *Psychonomic bulletin & review*. 2011 Feb 1;18(1):46-60.
- Morton JB, Bosma R, Ansari D. Age-related changes in brain activation associated with dimensional shifts of attention: an fMRI study. *Neuroimage*. 2009 May 15;46(1):249-56.

- Muhammad A, Mychasiuk R, Hosain S, Nakahashi A, Carroll C, Gibb R, Kolb B. Training on motor and visual spatial learning tasks in early adulthood produces large changes in dendritic organization of prefrontal cortex and nucleus accumbens in rats given nicotine prenatally. *Neuroscience*. 2013 Nov 12;252:178-89.
- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*. 2001 Jan 1;63(1):71-124.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976 Dec;12(4):313-24.
- Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Mar 1;37(3):317-27.
- Nelwan M, Vissers C, Kroesbergen EH. Coaching positively influences the effects of working memory training on visual working memory as well as mathematical ability. *Neuropsychologia*. 2018 May 1;113:140-9.
- Nie J, Zhang Z, Wang B, Li H, Xu J, Wu S, Zhu C, Yang X, Liu B, Wu Y, Tan S. Different memory patterns of digits: a functional MRI study. *Journal of biomedical science*. 2019 Dec 1;26(1):22.
- Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2012 Jun 1;12(2):241-68.
- Nikoletopoulou V, Sidiropoulou K, Kallergi E, Dalezios Y, Tavernarakis N. Modulation of autophagy by BDNF underlies synaptic plasticity. *Cell metabolism*. 2017 Jul 5;26(1):230-42.
- Nir-Cohen G, Kessler Y, Egnor T. Neural substrates of working memory updating. *BioRxiv*. 2020 Jan 1:853630.
- Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006 Sep;7(9):697-709.
- Noguchi H, Hori H, Kunugi H. Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults. *Psychiatry Research*. 2008 Nov 30;161(2):162-9.
- Nymberg C, Banaschewski T, Bokde AL, Büchel C, Conrod P, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Itermann B. DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of

ventral striatal activation on working memory performance. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Sep;39(10):2357-65.

Odlaug BL, Chamberlain SR, Grant JE. Motor inhibition and cognitive flexibility in pathologic skin picking. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010 Feb 1;34(1):208-11.

Oken BS, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama S, Haas M, Peters D. Expectancy effect: impact of pill administration on cognitive performance in healthy seniors. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2008 Jan 4;30(1):7-17.

Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature neuroscience*. 2004 Jan;7(1):75-9.

Ornstein TJ, Arnold P, Manassis K, Mendlowitz S, Schachar R. Neuropsychological performance in childhood OCD: a preliminary study. *Depression and Anxiety*. 2010 Apr;27(4):372-80.

Orozco-Cabal L, Rodríguez M, V Herin D, Gempeler J, Uribe M. Validity and reliability of the abbreviated Barratt Impulsiveness Scale in Spanish (BIS-15S). *Revista colombiana de psiquiatria*. 2010 Jan;39(1):93-109.

Owen AM, Roberts AC, Polkey CE, Sahakian BJ, Robbins TW. Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*. 1991 Jan 1;29(10):993-1006.

Ozdemir AT, Lagler M, Lagoun S, Malagon-Vina H, Lasztóczy B, Klausberger T. Unexpected rule-changes in a working memory task shape the firing of histologically identified delay-tuned neurons in the prefrontal cortex. *Cell Reports*. 2020 Feb 4;30(5):1613-26.

Pan DN, Hoid D, Wang XB, Jia Z, Li X. When expanding training from working memory to emotional working memory: not only improving explicit emotion regulation but also implicit negative control for anxious individuals. *Psychological Medicine*. 2020 Jun 30:1-0.

Pantelis C, Wannan C, Bartholomeusz CF, Allott K, McGorry PD. Cognitive intervention in early psychosis preserving abilities versus remediating deficits. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2015 Aug 1;4:63-72.

Papaleo F, Silverman JL, Aney J, Tian Q, Barkan CL, Chadman KK, Crawley JN. Working memory deficits, increased anxiety-like traits, and seizure susceptibility in BDNF overexpressing mice. *Learning & memory*. 2011 Aug 1;18(8):534-44.

Παπανικολάου, Κ. Α. (2007). *Οι αμνησίες*. Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης.

- Papenberg G, Bäckman L, Nagel IE, Nietfeld W, Schröder J, Bertram L, Heekeren HR, Lindenberger U, Li SC. COMT polymorphism and memory dedifferentiation in old age. *Psychology and aging*. 2014 Jun;29(2):374.
- Pashler H. Familiarity and visual change detection. *Perception & psychophysics*. 1988 Jul 1;44(4):369-78.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995 Nov;51(6):768-74.
- Peng J, Mo L, Huang P, Zhou Y. The effects of working memory training on improving fluid intelligence of children during early childhood. *Cognitive development*. 2017 Jul 1;43:224-34.
- Pera-Guardiola V, Batalla I, Bosque J, Kosson D, Pifarré J, Hernández-Ribas R, Goldberg X, Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Soriano-Mas C, Cardoner N. Modulatory effects of psychopathy on Wisconsin Card Sorting Test performance in male offenders with Antisocial Personality Disorder. *Psychiatry research*. 2016 Jan 30;235:43-8.
- Peräkylä J, Sun L, Lehtimäki K, Peltola J, Öhman J, Möttönen T, Ogawa KH, Hartikainen KM. Causal evidence from humans for the role of mediodorsal nucleus of the thalamus in working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2017 Dec;29(12):2090-102.
- Pereg M, Shahar N, Meiran N. Can we learn to learn? The influence of procedural working-memory training on rapid instructed-task-learning. *Psychological research*. 2019 Feb 6;83(1):132-46.
- Peterson L, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *Journal of experimental psychology*. 1959 Sep;58(3):193.
- Piekarski DJ, Johnson CM, Boivin JR, Thomas AW, Lin WC, Delevich K, Galarce EM, Wilbrecht L. Does puberty mark a transition in sensitive periods for plasticity in the associative neocortex?. *Brain research*. 2017 Jan 1;1654:123-44.
- Pliatsikas C, Veríssimo J, Babcock L, Pullman MY, Gleib DA, Weinstein M, Goldman N, Ullman MT. Working memory in older adults declines with age, but is modulated by sex and education. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2019 Jun;72(6):1308-27.
- Polleux F, Morrow T, Ghosh A. Semaphorin 3A is a chemoattractant for cortical apical dendrites. *Nature*. 2000 Apr;404(6778):567-73.
- Pope SM, Fagot J, Meguerditchian A, Washburn DA, Hopkins WD. Enhanced cognitive flexibility in the seminomadic Himba. *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 2019 Jan;50(1):47-62.

- Preti A, Siddi S, Vellante M, Scanu R, Muratore T, Gabrielli M, Tronci D, Masala C, Petretto DR. Bifactor structure of the schizotypal personality questionnaire (SPQ). *Psychiatry research*. 2015 Dec 30;230(3):940-50.
- Qi XL, Constantinidis C. Correlated discharges in the primate prefrontal cortex before and after working memory training. *European Journal of Neuroscience*. 2012 Dec;36(11):3538-48.
- Qi XL, Constantinidis C. Neural changes after training to perform cognitive tasks. *Behavioural brain research*. 2013 Mar 15;241:235-43.
- Qi XL, Meyer T, Stanford TR, Constantinidis C. Neural correlates of a decision variable before learning to perform a match/non-match task. *Journal of Neuroscience*. 2012 May 2;32(18):6161-9.
- Ragozzino ME. The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Annals of the New York academy of sciences*. 2007 Dec;1121(1):355-75.
- Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia bulletin*. 1991 Jan 1;17(4):555-64.
- Raine A, Reynolds C, Lencz T, Scerbo A, Triphon N, Kim D. Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality. *Schizophrenia bulletin*. 1994 Jan 1;20(1):191-201.
- Raine A, Benishay D. The SPQ-B: A brief screening instrument for schizotypal personality disorder. *Journal of personality disorders*. 1995 Dec;9(4):346-55.
- Raine A. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*. 2006 Apr 27;2:291-326.
- Ranganath C, D'Esposito M. Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*. 2001 Sep 13;31(5):865-73.
- Raven, J. (2000). *The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time*. *Cognitive Psychology*, 41, 1–48.
- Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Marsiske M, Morris JN, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014 Jan;62(1):16-24.

- Reid RC, Cyders MA, Moghaddam JF, Fong TW. Psychometric properties of the Barratt Impulsiveness Scale in patients with gambling disorders, hypersexuality, and methamphetamine dependence. *Addict Behav.* 2014 Nov;39(11):1640-1645.
- Renda CR, Stein JS, Madden GJ. Working-memory training: Effects on delay discounting in male long Evans rats. *Journal of the experimental analysis of behavior.* 2015 Jan;103(1):50-61.
- Rey-Mermet A, Gade M, Souza AS, Von Bastian CC, Oberauer K. Is executive control related to working memory capacity and fluid intelligence?. *Journal of Experimental Psychology: General.* 2019 Aug;148(8):1335.
- Reynolds CA, Raine A, Mellingen K, Venables PH, Mednick SA. Three-factor model of schizotypal personality: invariance across culture, gender, religious affiliation, family adversity, and psychopathology. *Schizophrenia Bulletin.* 2000 Jan 1;26(3):603-18.
- Richmond LL, Morrison AB, Chein JM, Olson IR. Working memory training and transfer in older adults. *Psychology and aging.* 2011 Dec;26(4):813.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L, Rabbitt PM. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 1998;4(5):474-90.
- Roberts AC, Clarke HF. Why we need nonhuman primates to study the role of ventromedial prefrontal cortex in the regulation of threat-and reward-elicited responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019 Dec 26;116(52):26297-304.
- Roberts AC, Robbins TW, Everitt BJ. The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and non-human primates. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology.* 1988 Nov 1;40(4):321-41.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *Journal of cognitive neuroscience.* 2000 Jan;12(1):142-62.
- Rolle CE, Anguera JA, Skinner SN, Voytek B, Gazzaley A. Enhancing spatial attention and working memory in younger and older adults. *Journal of cognitive neuroscience.* 2017 Sep;29(9):1483-97.
- Rommelse NN, Altink ME, De Sonneville LM, Buschgens CJ, Buitelaar J, Oosterlaan J, Sergeant JA. Are motor inhibition and cognitive flexibility dead ends in ADHD?. *Journal of abnormal child psychology.* 2007 Dec 1;35(6):957-67.

- Rosa EC, Dickinson D, Apud J, Weinberger DR, Elvevåg B. COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. *Behavioral and Brain Functions*. 2010 Dec;6(1):1-6.
- Rosenbaum GM, Botdorf MA, Patrianakos JL, Steinberg L, Chein JM. Working memory training in adolescents decreases laboratory risk taking in the presence of peers. *Journal of cognitive enhancement*. 2017 Dec 1;1(4):513-25.
- Rossi A, Daneluzzo E. Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophrenia research*. 2002 Mar 1;54(1-2):67-75.
- Rouder JN, Morey RD, Morey CC, Cowan N. How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychonomic bulletin & review*. 2011 Apr 1;18(2):324-30.
- Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. Tolcapone effects on gating, working memory, and mood interact with the synonymous catechol-O-methyltransferase rs4818c/g polymorphism. *Biological psychiatry*. 2009 Dec 1;66(11):997-1004.
- Roussy S, Toupin J. Behavioral inhibition deficits in juvenile psychopaths. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*. 2000;26(6):413-24.
- Rudebeck SR, Bor D, Ormond A, O'Reilly JX, Lee AC. A potential spatial working memory training task to improve both episodic memory and fluid intelligence. *PloS one*. 2012 Nov 28;7(11):e50431.
- Salminen T, Strobach T, Schubert T. On the impacts of working memory training on executive functioning. *Frontiers in human neuroscience*. 2012 Jun 6;6:166.
- Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE. Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of experimental psychology: General*. 2003 Dec;132(4):566.
- Sander MC, Lindenberger U, Werkle-Bergner M. Lifespan age differences in working memory: A two-component framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012 Oct 1;36(9):2007-33.
- Sandroff BM, Johnson CL, Motl RW. Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography. *Neuroradiology*. 2017 Jan 1;59(1):61-7.
- Sari BA, Koster EH, Pourtois G, Derakshan N. Training working memory to improve attentional control in anxiety: A proof-of-principle study using behavioral and electrophysiological measures. *Biological Psychology*. 2016 Dec 1;121:203-12.

- Sayala S, Sala JB, Courtney SM. Increased neural efficiency with repeated performance of a working memory task is information-type dependent. *Cerebral Cortex*. 2006 May 1;16(5):609-17.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of neurophysiology*. 1994 Feb 1;71(2):515-28.
- Scheggia D, Papaleo F. An operant intra-/extra-dimensional set-shift task for mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2016 Jan 22(107):e53503.
- Schmiedek F, Lövdén M, Lindenberger U. A task is a task is a task: putting complex span, n-back, and other working memory indicators in psychometric context. *Frontiers in psychology*. 2014 Dec 23;5:1475.
- Schneider-Garces NJ, Gordon BA, Brumback-Peltz CR, Shin E, Lee Y, Sutton BP, Maclin EL, Gratton G, Fabiani M. Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal of cognitive neuroscience*. 2010 Apr;22(4):655-69.
- Schneiders J, Opitz B, Tang H, Deng Y, Xie C, Li H, Mecklinger A. The impact of auditory working memory training on the fronto-parietal working memory network. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012 Jun 12;6:173.
- Schuett W, Tregenza T, Dall SRX. Sexual selection and animal personality. *Biological Reviews*. 2010 January; 85;217:246.
- Schwaighofer M, Fischer F, Bühner M. Does working memory training transfer? A meta-analysis including training conditions as moderators. *Educational Psychologist*. 2015 Apr 3;50(2):138-66.
- Scott GA, Roebuck AJ, Greba Q, Howland JG. Performance of the trial-unique, delayed non-matching-to-location (TUNL) task depends on AMPA/Kainate, but not NMDA, ionotropic glutamate receptors in the rat posterior parietal cortex. *Neurobiology of learning and memory*. 2019 Mar 1;159:16-23.
- Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Behavioural brain research*. 2002 Mar 10;130(1-2):3-28.

- Shah P, Buschkuehl M, Jaeggi S, Jonides J. Cognitive training for ADHD: the importance of individual differences. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. 2012 1(3), 204-205.
- Shahar N, Pereg M, Teodorescu AR, Moran R, Karmon-Presser A, Meiran N. Formation of abstract task representations: Exploring dosage and mechanisms of working memory training effects. *Cognition*. 2018 Dec 1;181:151-9.
- Shanks RA, Ross JM, Doyle HH, Helton AK, Picou BN, Schulz J, Tavares C, Bryant S, Dawson BL, Lloyd SA. Adolescent exposure to cocaine, amphetamine, and methylphenidate cross-sensitizes adults to methamphetamine with drug- and sex-specific effects. *Behavioural brain research*. 2015 Mar 15;281:116-24.
- Shelton JT, Elliott EM, Hill BD, Calamia MR, Gouvier WD. A comparison of laboratory and clinical working memory tests and their prediction of fluid intelligence. *Intelligence*. 2009 May 1;37(3):283-93.
- Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. Is working memory training effective?. *Psychological bulletin*. 2012 Jul;138(4):628.
- Shipstead Z, Lindsey DR, Marshall RL, Engle RW. The mechanisms of working memory capacity: Primary memory, secondary memory, and attention control. *Journal of Memory and Language*. 2014 Apr 1;72:116-41.
- Sidiropoulou K, Lu FM, Fowler MA, Xiao R, Phillips C, Ozkan ED, Zhu MX, White FJ, Cooper DC. Dopamine modulates an mGluR5-mediated depolarization underlying prefrontal persistent activity. *Nature neuroscience*. 2009 Feb;12(2):190-9.
- Siever LJ, Gunderson JG. The search for a schizotypal personality: Historical origins and current status. *Comprehensive Psychiatry*. 1983 May 1;24(3):199-212.
- Simon SS, Tusch ES, Feng NC, Håkansson K, Mohammed AH, Daffner KR. Is computerized working memory training effective in healthy older adults? Evidence from a multi-site, randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;65(3):931-49.
- Simons DJ, Boot WR, Charness N, Gathercole SE, Chabris CF, Hambrick DZ, Stine-Morrow EA. Do “brain-training” programs work?. *Psychological Science in the Public Interest*. 2016 Oct;17(3):103-86.
- Slideshare.net. 2015. Automated Analysis Of Behavioral Data Examples From Fear Conditioni.... [online] Available at: <<https://www.slideshare.net/InsideScientific/automated-analysis-of-behavioral-data-med-associates-061815>> [Accessed 18 June 2015].

- Smith AB, Taylor E, Brammer M, Rubia K. Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*. 2004 Apr;21(4):247-56.
- Söderqvist S, Matsson H, Peyrard-Janvid M, Kere J, Klingberg T. Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2014 Jan;26(1):54-62.
- Söderqvist S, Bergman Nutley S. Working memory training is associated with long term attainments in math and reading. *Frontiers in psychology*. 2015 Nov 10;6:1711.
- Sohn MH, Ursu S, Anderson JR, Stenger VA, Carter CS. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000 Nov 21;97(24):13448-53.
- Spaak E, Watanabe K, Funahashi S, Stokes MG. Stable and dynamic coding for working memory in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2017 Jul 5;37(27):6503-16.
- Spellman T, Rigotti M, Ahmari SE, Fusi S, Gogos JA, Gordon JA. Hippocampal prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*. 2015 Jun;522(7556):309-14.
- Spencer-Smith M, Klingberg T. Benefits of a working memory training program for inattention in daily life: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015 Mar 20;10(3):e0119522.
- Sponton LE, Soria GJ, Dubroqua S, Singer P, Feldon J, Gargiulo PA, Yee BK. Negative transfer effects between reference memory and working memory training in the water maze in C57BL/6 mice. *Behavioural brain research*. 2018 Feb 26;339:286-96.
- Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008 Mar;9(3):206-21.
- Staff RT, Hogan MJ, Whalley LJ. Aging trajectories of fluid intelligence in late life: The influence of age, practice and childhood IQ on Raven's Progressive Matrices. *Intelligence*. 2014 Nov 1;47:194-201.
- Stamatakis A, Manatos V, Kalpachidou T, Stylianopoulou F. Exposure to a mildly aversive early life experience leads to prefrontal cortex deficits in the rat. *Brain Structure and Function*. 2016 Nov;221(8):4141-57.
- Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and individual differences*. 2009 Oct 1;47(5):385-95.

- Stavroulaki V, Giakoumaki SG, Sidiropoulou K. Working memory training effects across the lifespan: Evidence from human and experimental animal studies. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021a Mar 1;194:111415.
- Stavroulaki V, Ioakeimidis V, Konstantoudaki X, Sidiropoulou K. Enhanced synaptic properties of the prefrontal cortex and hippocampus after learning a spatial working memory task in adult male mice. *J Neurosci Res*. 2021b Mar 00; 1–13.
- Stein DJ, Newman TK, Savitz J, Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS spectrums*. 2006 Oct 1;11(10):745.
- Steinberg L, Sharp C, Stanford MS, Tharp AT. New tricks for an old measure: The development of the Barratt Impulsiveness Scale Brief (BIS-Brief). *Psychological assessment*. 2013 Mar;25(1):216.
- Stefanis NC, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Ntzoufras I, Stefanis CN. Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training. *Schizophrenia Bulletin*. 2004 Jan 1;30(2):335-50.
- Stefanis NC, Vitoratou S, Ntzoufras I, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN. Psychometric properties of the Greek version of the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) in young male obligatory conscripts: a two years test retest study. *Personality and Individual Differences*. 2006 Nov 1;41(7):1275-86.
- Stephenson CL, Halpern DF. Improved matrix reasoning is limited to training on tasks with a visuospatial component. *Intelligence*. 2013 Sep 1;41(5):341-57.
- Stoet G, Lawrence HS. "Executive control and task-switching in monkeys." *Neuropsychologia* 41.10 (2003): 1357-1364.
- Stoet G, Snyder LH. Task-switching in human and nonhuman primates: Understanding rule encoding and control from behavior to single neurons. *The neuroscience of rule-guided behavior*. 2008 Sep 1:227-54.
- Stokes MG. 'Activity-silent' working memory in prefrontal cortex: a dynamic coding framework. *Trends in cognitive sciences*. 2015 Jul 1;19(7):394-405.
- Stokes MG, Kusunoki M, Sigala N, Nili H, Gaffan D, Duncan J. Dynamic coding for cognitive control in prefrontal cortex. *Neuron*. 2013 Apr 24;78(2):364-75.
- Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. American Chemical Society; 2006.

- Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological bulletin*. 1984 Jan;95(1):3.
- Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*. 2000 Aug 1;63(3-4):289-98.
- Sugase-Miyamoto Y, Liu Z, Wiener MC, Optican LM, Richmond BJ. Short-term memory trace in rapidly adapting synapses of inferior temporal cortex. *PLoS Comput Biol*. 2008 May 16;4(5):e1000073.
- Sun J, Liu F, Wang H, Yang A, Gao C, Li Z, Li X. Connectivity properties in the prefrontal cortex during working memory: a near-infrared spectroscopy study. *Journal of biomedical optics*. 2019 Mar;24(5):051410.
- Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biological psychiatry*. 2002 Jun 15;51(12):988-94.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar disorders*. 2004 Jun;6(3):204-12.
- Swanson HL, McMurrin M. The impact of working memory training on near and far transfer measures: Is it all about fluid intelligence?. *Child Neuropsychology*. 2018 Apr 3;24(3):370-95.
- Tan AM. Dendritic spine dysgenesis in neuropathic pain. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015 Jan 1 (Vol. 131, pp. 385-408). Academic Press.
- Tang H, Qi XL, Riley MR, Constantinidis C. Working memory capacity is enhanced by distributed prefrontal activation and invariant temporal dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 Apr 2;116(14):7095-100.
- Taubert M, Draganski B, Anwander A, Müller K, Horstmann A, Villringer A, Ragert P. Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *Journal of Neuroscience*. 2010 Sep 1;30(35):11670-7.
- Tchanturia K, Harrison A, Davies H, Roberts M, Oldershaw A, Nakazato M, Stahl D, Morris R, Schmidt U, Treasure J. Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *Plos one*. 2011 Jun 15;6(6):e20462.
- Thompson TW, Waskom ML, Gabrieli JD. Intensive working memory training produces functional changes in large-scale frontoparietal networks. *Journal of cognitive neuroscience*. 2016 Apr;28(4):575-88.

- Teutsch J, Kätzel D. Operant assessment of DMTP spatial working memory in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019 Aug 27;13:193.
- Tomita H, Ohbayashi M, Nakahara K, Hasegawa I, Miyashita Y. Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*. 1999 Oct;401(6754):699-703.
- Tronchin G, Akudjedu TN, Kenney JP, McInerney S, Scanlon C, McFarland J, McCarthy P, Cannon DM, Hallahan B, McDonald C. Cognitive and Clinical Predictors of Prefrontal Cortical Thickness Change Following First-Episode of Psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2020 May 15:111100.
- Tsaousis I, Zouraraki C, Karamaouna P, Karagiannopoulou L, Giakoumaki SG. The validity of the Schizotypal Personality Questionnaire in a Greek sample: tests of measurement invariance and latent mean differences. *Comprehensive Psychiatry*. 2015 Oct 1;62:51-62.
- Twamley EW, Palmer BW, Jeste DV, Taylor MJ, Heaton RK. Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2006 Oct 1;87(1-3):185-90.
- Unsworth N, Spillers GJ. Working memory capacity: Attention control, secondary memory, or both? A direct test of the dual-component model. *Journal of Memory and Language*. 2010 May 1;62(4):392-406.
- Unsworth N, Spillers GJ, Brewer GA. Examining the relations among working memory capacity, attention control, and fluid intelligence from a dual-component framework. *Psychological Test and Assessment Modeling*. 2009 Oct 1;51(4):388.
- Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural brain research*. 2003 Nov 30;146(1-2):3-17.
- Valdes IH, Steinberg JL, Narayana PA, Kramer LA, Dougherty DM, Swann AC, Barratt ES, Moeller FG. Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2006 Oct 30;147(2-3):239-42.
- Van der Elst W, Ouwehand C, van Rijn P, Lee N, Van Boxtel M, Jolles J. The shortened Raven Standard Progressive Matrices: item response theory-based psychometric analyses and normative data. *Assessment*. 2013 Feb;20(1):48-59.
- Vatansever D, Manktelow AE, Sahakian BJ, Menon DK, Stamatakis EA. Cognitive flexibility: A default network and basal ganglia connectivity perspective. *Brain connectivity*. 2016 Apr 1;6(3):201-7.

- Velenosi LA, Wu YH, Schmidt TT, Blankenburg F. Intraparietal sulcus maintains working memory representations of somatosensory categories in an adaptive, context-dependent manner. *NeuroImage*. 2020 Nov 1;221:117146.
- Vergara J, Rivera N, Rossi-Pool R, Romo R. A neural parametric code for storing information of more than one sensory modality in working memory. *Neuron*. 2016 Jan 6;89(1):54-62.
- Viena TD, Linley SB, Vertes RP. Inactivation of nucleus reuniens impairs spatial working memory and behavioral flexibility in the rat. *Hippocampus*. 2018 Apr;28(4):297-311.
- Villanueva Espino LA, Silva Gómez AB, Bravo Durán DA. Cognitive training increases dendritic arborization in the dorsal hippocampal CA1 and CA3 neurons of female and male Long Evans rats. *Synapse*. 2020 Apr;74(4):e22140.
- Vollema MG, Sitskoorn MM, Appels MC, Kahn RS. Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological genetic vulnerability to schizophrenia?. *Schizophrenia Research*. 2002 Mar 1;54(1-2):39-45.
- Von Bastian CC, Oberauer K. Distinct transfer effects of training different facets of working memory capacity. *Journal of Memory and Language*. 2013 Jul 1;69(1):36-58.
- Von Bastian CC, Eschen A. Does working memory training have to be adaptive?. *Psychological research*. 2016 Mar 1;80(2):181-94.
- Van Oers K, Drent PJ, De Goede P, Van Noordwijk AJ. Realized heritability and repeatability of risk-taking behaviour in relation to avian personalities. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2004 Jan 7;271(1534):65-73.
- Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Boot WR, Basak C, Neider MB, Simons DJ, Fabiani M, Gratton G, Kramer AF. Effects of training strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks. *Neuroimage*. 2012 Jan 2;59(1):138-48.
- Waddell J, Mooney SM. Choline and working memory training improve cognitive deficits caused by prenatal exposure to ethanol. *Nutrients*. 2017 Oct;9(10):1080.
- Wager TD, Jonides J, Reading S. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*. 2004 Aug 1;22(4):1679-93.
- Wang XJ. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends in neurosciences*. 2001 Aug 1;24(8):455-63.

- Wang Y, Markram H, Goodman PH, Berger TK, Ma J, Goldman-Rakic PS. Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex. *Nature neuroscience*. 2006 Apr;9(4):534-42.
- Wang H, Stradtman GG, Wang XJ, Gao WJ. A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Oct 28;105(43):16791-6.
- Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, Morrison JH, Wang XJ, Arnsten AF. NMDA receptors subserved persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron*. 2013 Feb 20;77(4):736-49.
- Wang CC, Shih CH, Pesce C, Song TF, Hung TM, Chang YK. Failure to identify an acute exercise effect on executive function assessed by the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Sport and Health Science*. 2015 Mar 1;4(1):64-72.
- Waris O, Soveri A, Laine M. Transfer after working memory updating training. *x PloS one*. 2015 Sep 25;10(9):e0138734.
- Watson JM, Memmott MG, Moffitt CC, Coleman J, Turrill J, Fernández Á, Strayer DL. On working memory and a productivity illusion in distracted driving. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. 2016 Dec 1;5(4):445-53.
- Wechsler D. *WISC-IV: Administration and scoring manual*. Psychological Corporation; 1997.
- Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale Fourth Edition (WAIS IV)*. San Antonio, TX: NCS Pearson. 2008;22(498):1.
- Weiss EM, Kemmler G, Deisenhammer EA, Fleischhacker WW, Delazer M. Sex differences in cognitive functions. *Personality and individual differences*. 2003 Sep 1;35(4):863-75.
- Westerberg H, Klingberg T. Changes in cortical activity after training of working memory a single-subject analysis. *Physiology & Behavior*. 2007 Sep 1;92(1-2):186-92.
- Wilhelm O, Hildebrandt AH, Oberauer K. What is working memory capacity, and how can we measure it?. *Frontiers in psychology*. 2013 Jul 24;4:433.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336-46.

- Wimmer K, Nykamp DQ, Constantinidis C, Compte A. Bump attractor dynamics in prefrontal cortex explains behavioral precision in spatial working memory. *Nature neuroscience*. 2014 Mar;17(3):431-9.
- Wingfield A. Evolution of models of working memory and cognitive resources. *Ear and hearing*. 2016 Jul 1;37:35S-43S.
- Wolinsky FD, Vander Weg MW, Howren MB, Jones MP, Dotson MM. A randomized controlled trial of cognitive training using a visual speed of processing intervention in middle aged and older adults. *PloS one*. 2013 May 1;8(5):e61624.
- Wuthrich VM, Bates TC. Confirmatory factor analysis of the three-factor structure of the schizotypal personality questionnaire and Chapman schizotypy scales. *Journal of Personality Assessment*. 2006 Oct 1;87(3):292-304.
- Xiu L, Zhou R, Jiang Y. Working memory training improves emotion regulation ability: Evidence from HRV. *Physiology & behavior*. 2016 Mar 1;155:25-9.
- Xiu L, Wu J, Chang L, Zhou R. Working memory training improves emotion regulation ability. *Scientific reports*. 2018 Oct 9;8(1):1-1.
- Yang Y, Raine A, Colletti P, Toga AW, Narr KL. Abnormal structural correlates of response perseveration in individuals with psychopathy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2011 Jan;23(1):107-10.
- Zaichenko MI, Sharkova AV, Grigor'yan GA, Merzhanova GK. Memory in an eight-channel radial maze is better in high-impulsivity rats than low-impulsivity animals. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018 Jan 1;48(1):109-17.
- ZanESCO AP, Witkin JE, Morrison AB, Denkova E, Jha AP. Memory load, distracter interference, and dynamic adjustments in cognitive control influence working memory performance across the lifespan. *Psychology and Aging*. 2020 Aug;35(5):614.
- Zaqout S, Kaindl AM. Golgi-cox staining step by step. *Frontiers in neuroanatomy*. 2016 Mar 31;10:38.
- Zelazo PD. The Dimensional Change Card Sort (DCCS): A method of assessing executive function in children. *Nature protocols*. 2016. 1(1): 297-301.
- Zhang XH, Liu SS, Yi F, Zhuo M, Li BM. Delay-dependent impairment of spatial working memory with inhibition of NR2B-containing NMDA receptors in hippocampal CA1 region of rats. *Molecular brain*. 2013 Dec 1;6(1):13.

- Zhang H, Chang L, Chen X, Ma L, Zhou R. Working memory updating training improves mathematics performance in middle school students with learning difficulties. *Frontiers in human neuroscience*. 2018 Apr 24;12:154.
- Zhao X, Fu J, Maes JH. Training and transfer effects of prospective memory training in 13-to 15-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*. 2019 Mar 1;179:227-47.
- Zhou X, Zhu D, Katsuki F, Qi XL, Lees CJ, Bennett AJ, Salinas E, Stanford TR, Constantinidis C. Age-dependent changes in prefrontal intrinsic connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Mar 11;111(10):3853-8.
- Zhou X, Zhu D, Qi XL, Li S, King SG, Salinas E, Stanford TR, Constantinidis C. Neural correlates of working memory development in adolescent primates. *Nature communications*. 2016 Nov 9;7(1):1-1.
- Zinke K, Zeintl M, Rose NS, Putzmann J, Pydde A, Kliegel M. Working memory training and transfer in older adults: effects of age, baseline performance, and training gains. *Developmental psychology*. 2014 Jan;50(1):304.
- Zokaei N, Husain M. Working memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Processes of Visuospatial Attention and Working Memory*. 2019:325-44.
- Zylberberg J, Strowbridge BW. Mechanisms of persistent activity in cortical circuits: possible neural substrates for working memory. *Annual review of neuroscience*. 2017 Aug 3;40.