

## Relación del Gen Dopaminérgico COMT en el Desempeño de Tareas de Inhibición

Carla Susana Sandoval Ocampo, Feggy Ostrosky Shejet<sup>1</sup>, Beatriz Camarena<sup>2</sup>

Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

### Resumen

En este estudio de analizó la relación entre el polimorfismo funcional del gen COMT y el rendimiento neuropsicológico de niños sanos. De forma específica se estudió la inhibición. Se analizó el genotipo Val108/158Met en 248 niños sanos de 3 a 6 años de edad. Los grupos se dividieron de acuerdo al tipo de polimorfismo que presentaron: Val/Val (n=83), Val/Met (n=76) and Met/Met (n=89). Todos los niños fueron evaluados con pruebas neuropsicológicas de Funciones Ejecutivas (tipo Stroop) que dependen de la Corteza Prefrontal. El desempeño neuropsicológico fue comparado entre los grupos de polimorfismo utilizando un análisis de varianza ( $p<.05$ ). Resultados: todos los niños evaluados tenían similares características de desarrollo. Los niños con polimorfismo Met/Met desempeñaron significativamente mejor en las tareas relacionadas con la inhibición que contenían el componente emocional que los niños con polimorfismo Val/Val. Estos resultados parecen reflejar el papel de la enzima COMT como regulador de DA y que tanto el hipermetabolismo como el hipometabolismo tiene implicaciones importantes en las FE.

*Palabras clave:* Funciones ejecutivas, Inhibición, Dopamina, Genética, Niños.

### Relationship of Dopaminergic Gene COMT in the Performance of Inhibition Task

### Abstract

We investigated the relationship between a functional polymorphism of the COMT gene and neuropsychological performance in healthy children. Specifically inhibition was studied. The Val108/158Met polymorphism of the COMT gene was genotyped in 248 healthy children aged 3-6 years. Groups were divided according to polymorphism type Val/Val (n=83), Val/Met (n=76) and Met/Met (n=89). All children were tested with a neuropsychological test (Stroop) of executive functions that depend on the Prefrontal Cortex. Neuropsychological performance was compared across genotype groups using an analysis of variance ( $p\le.05$ ). Results: All children were similar with regard to developmental characteristics. Children carrying the Met/Met polymorphism performed significantly better on tasks related to inhibition with emotional component than children carrying Val/Val genotype. These results seem to reflect the role of COMT enzyme as a regulator of DA and that both hypermetabolism and hypometabolism has important implications for the EF.

*Keywords:* Executive functions, Inhibition, Dopamine, Genetic, Children.

Original recibido / Original received: 16/12/2011

Aceptado / Accepted: 9/04/2012

<sup>1</sup> Correspondencia: Feggy Ostrosky Shejet. Universidad Nacional Autónoma de México, Rivera de Cupia 110-71, Lomas de Reforma, México, D.F. 11930. TELÉFONO Y FAX: (525) 5251-76-56. E-MAIL: feggy@unam.mx

Las FE son definidas por Lezak (1982) como la capacidad mental esencial para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada, también se han descrito como las habilidades cognoscitivas que nos permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección de la conducta, la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y en el espacio (Harris, 2005). El objetivo principal de estas funciones de acuerdo a Collette, Hogge, Salmon y Van der Linden (2006) es facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas yendo más allá de conductas habituales y automáticas; sin embargo, existe cierta controversia sobre la naturaleza de las FE, si es unitaria (Rodríguez-Aranda & Sudhet, 2006, Salthouse, 2005) o multifactorial (P. Anderson & V. Anderson, 2001; Baddeley, 1990; Cohen, Braver & O'Reilly, 1996; Diamond, Kirkham & Amso, 2002; Miyake, Friedman, Emerson & Howerter, 2000; Stuss & Levine, 2002). Mediante estudios conductuales y análisis estadísticos, diversos investigadores como Miyake (2000) proponen que la naturaleza de las FE es multifactorial, ya que son constructos independientes pero moderadamente relacionados, es decir que involucran varios procesos cognoscitivos independientes.

Estos factores o componentes principales son denominados: Flexibilidad cognitiva "Shifting" (cambio entre tareas o sets mentales), Actualización "Updating" (monitorización y manipulación de información en línea en la memoria de trabajo) e Inhibición "Inhibition" (controlar la producción de respuestas predominantes automáticas).

El proceso que se describe en este estudio es el de Inhibición, que se ha definido como la capacidad de oponerse o resistir a realizar una actividad que no es apropiada o necesaria, no cediendo ante el primer impulso y dando una respuesta mas adecuada a cambio (Diamond, Barnett, Thomas & Munro, 2007). Para que el niño haga una selección apropiada de la información pertinente y mantenga su atención (enfocada y sostenida) durante periodos prolongados es esencial que aprenda a inhibir respuestas que surgen de manera automática (Wodka et al., 2007).

Se han realizado diversas investigaciones en relación a esta FE y su interacción con factores genéticos, tanto en población infantil como en adulta. Diamond (2004) realizó un estudio de asociación entre el polimorfismo del gen COMT y pruebas de inhibición (Puntos mixtos) en 39 niños ( $M=10$  años) conformando un grupo M/M ( $n=9$ ) M/V ( $n=16$ ) y V/V ( $n=14$ ) evaluados con tareas como Puntos mixtos y Auto-ordenamiento que requieren memoria de trabajo y de la activación de la CPF. En este estudio los resultados mostraron que la baja actividad del polimorfismo M/M resulta en un mejor rendimiento que con el genotipo V/V COMT en una tarea que requiere de memoria de trabajo e inhibición (Puntos mixtos) pero no así en la prueba de auto-ordenamiento que requiere de MT. Por lo que concluye que el polimorfismo del gen COMT tiene un efecto selectivo en el sistema dopamínérgico de la CPF y las tareas que requieren de mayor MT e inhibición son mas sensibles a los niveles de DA en la CPFDL.

Otro importante estudio es el de Egan et al. (2001) señalan que el polimorfismo COMT está asociado con variaciones en la ejecución cognitiva y concluyen que el polimorfismo M/M que cataboliza la DA de forma más lenta, está asociado con un mejor funcionamiento de la CPF en adultos.

Como se ha mostrado, la CPF parece ser la región neural más sensible a los niveles de DA al ser particularmente dependiente de la acción enzimática de COMT para la inactivación de la DA extracelular y así mantener el adecuado metabolismo en esta región; sin embargo, los procesos madurativos del Sistema Nervioso Central (SNC) no actúan simultáneamente en todas las regiones cerebrales, al parecer las áreas de proyección maduran antes que las asociativas, parte de las regiones caudales más primitivas y termina por las estructuras de mayor complejidad y evolución lo tiene importantes implicaciones en el desarrollo de las funciones cognitivas (Flechsig, 1920). Stuss y Benson (1986) señalan que la CPF, mantiene conexiones recíprocas con el sistema límbico, el sistema reticular activador y con áreas de asociación posterior. La estructuración de áreas como la CPF ocurre en diversas etapas y depende en gran medida de características del neurodesarrollo, sistemas de comunicación que se encuentran genéticamente predeterminadas, y en algunos casos su expresión se ve favorecida por la adecuada estimulación.

Como se ha observado, en la maduración de la CPF la dopamina juega un papel importante, ya que una reducción o bloqueo de este NT, produce déficit en el funcionamiento cognitivo, principalmente en las FE más complejas incluyendo el proceso de inhibición (Diamond, Briand, Fossela & Gehlbach, 2004). La enzima Catecol-O-metil transferasa (COMT) se encuentra en la parte inicial de la transformación metabólica de las Catecolaminas y es codificada por el gen COMT en el cromosoma 22q11, con una mutación que ocasiona en la posición 150 del péptido, el reemplazo de una guanina (G) por una adenina (A) que en la proteína se manifiesta con la presencia de una metionina (Met) en vez de una valina (Val), en el codón 108 (forma soluble) o el codón 158 (forma unida a la membrana); por eso la denominación Val108/158Met (Nokelainen & Flint, 2002). De este gen resultan 2 alelos polimórficos (Val=Valina o G=Guanina) y (Met=Metionina o A=Adenina) y da lugar a 3 genotipos: Val/Val con una alta capacidad de degradación postsináptica del neurotransmisor (NT), Met/Met con un menor catabolismo del NT (actividad enzimática cuatro veces menor que Val/Val) y el alelo heterocigoto Val/Met que muestra una actividad enzimática intermedia con respecto a los alelos codominantes Val y Met (Mannisto & Kaakkola, 1999). El gen interviene de modo significativo en la regulación del sistema dopaminérgico al determinar la actividad de la enzima COMT y la capacidad de degradar o inactivar las catecolaminas, especialmente en la CPF (Diamond et al., 2004). Por lo que se ha sugerido es la principal enzima de los mamíferos involucrada en la degradación metabólica de la dopamina (DA) liberada en esta región (mas del 60%) (Mannisto & Kaakkola, 1999), al tener un efecto mayor que en otras regiones neurales como el estriado en donde existen mas transportadores de DA y se encuentran mejor situados que en la CPF, lo que la hace particularmente dependiente de mecanismos secundarios como la degradación por medio de COMT para inactivar la DA extracelular. Esta distinción de las características es importante porque

proporciona el mecanismo por el cual el efecto del polimorfismo genético afecta el metabolismo de la DA (Diamond, 2004).

La DA es el NT catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad así como en la comunicación neuroendocrina. El estudio de estos sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC ha sido de gran interés al observarse que diversas alteraciones en los niveles de transmisión de la DA en la CPF se relaciona con trastornos conductuales y cognitivos, en especial alteraciones en las FE. La relación entre las FE y la CPF ha sido señalada en diversos estudios tanto en poblaciones de adultos como poblaciones infantiles mediante la utilización de técnicas de neuroimagen (Lie, Specht, Marshall & Fink, 2006; Stuss & Alexander, 2000; Wagner, Jonas, Findling, Ventura & Saikali, 2006) y con tareas cognitivas (Barnett, Jones, Robins & Muller, 2007; Blasi et al., 2005; Diamond, 1991; 2001a; 2001b; 2004; 2007; Krugel et al., 2009; Lypsky et al., 2005).

En base a estos señalamientos y a la investigación previa, el objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre el polimorfismo del gen COMT y la ejecución cognitiva en niños, específicamente en el proceso Inhibición.

## Método

### *Participantes*

Se evaluaron a 248 niños sanos de 3 a 6 años de edad de dos escuelas del Distrito Federal.

### *Procedimiento*

Se le aplicaron a los niños pruebas de Inhibición: Stroop Ángel / Diablo, Stroop Noche /Día y Stroop Puño /Dedo. Se pidió el consentimiento de los padres para tomar una muestra de ADN a partir de células del epitelio bucal (exudado bucal) de los niños, utilizando un cepillo de citología (hisopo especializado).

**Genotipificación.** Para el análisis genético se contó con la colaboración de la MSc. Beatriz Camarena y el Dr. Alejandro Aguilar del Instituto Nacional de Psiquiatría (INP), se determinó la frecuencia de los polimorfismos Val/Val, Val/Met y Met/Met del gen COMT involucrado en la regulación de DA, este proceso se realizó mediante el procedimiento estándar que consiste en lo siguiente: las células del epitelio bucal fueron lisadas en buffer y tratadas con proteinasa K (10 mg/ml) a 56 °C por 24 horas. Se determinaron los genotipos de la enzima COMT con la técnica RFLP, después de la amplificación por PCR con primers específicos (Comt 1: 5' CTCATCACCATCGAGATCAA 3' y Comt 2: 5'CAGGTCTGACAACGGGTCA 3'). Se empleó 5 ng/mL de ADN, 2,5 mM dNTP, 25 mM Cl<sub>2</sub>Mg y las siguientes condiciones: 38 ciclos, 3 min, desnaturización

inicial a 94°C; 12" a 94°C, 25" a 60°C, 30" a 72°C, para la fase de extensión inicial, seguido de 5 min a 72°C para la extensión final.

### Análisis estadístico

Se estudió la correlación entre las pruebas de inhibición con los polimorfismos genéticos por medio de un análisis de varianza (ANOVA one-way) estableciendo diferencias significativas con una  $p<.05$ . Para el análisis descriptivo y de las relaciones entre las variables, tanto de los datos neuropsicológicos como los datos genéticos, se empleó la estadística inferencial y multivariada, utilizando el paquete estadístico SPSS v. 17.

### Resultados

En la tabla 1 se muestran los resultados descriptivos de la muestra: de los 248 niños de 3 a 6 años de edad ( $M=4.68$ ,  $D.E.=.56$ ) se formaron los siguientes grupos de acuerdo al polimorfismo V/V=83 (33.5%), V/M=76 (30.6%) y M/M=89 (35.9%) de los cuales 131 son niñas y 117 niños.

**Tabla 1**  
*Descripción de la muestra*

Polimorfismo	N	Sexo			D.E.	Grupo	
		Femenino	Masculino	M (edad)		Florida	Calli
MET/MET	83	44	39	4.9	0.56	67	17
MET/VAL	76	40	36	4.5	0.57	47	29
VAL/VAL	89	47	42	4.5	0.57	55	33
TOTAL	248	131	117	4.6	0.56	169	79

Nota. Se evaluaron a 248 niños de escuelas del D.F. y se dividieron de acuerdo al tipo de polimorfismo que presentaron (M/M 83, M/V 76 y V/V 89) de los cuales 131 son niñas y 117 niños con una media de edad de 4.6 años y D.E. de 0.56. Del Colegio Florida se evaluaron a 169 niños y en la escuela Calli 79.

En la prueba estadística utilizada para el análisis de los datos ANOVA (One-Way) se encontró que existe una diferencia significativa en la comparación entre los grupos de polimorfismo en la tarea Stroop Ángel/Diablo en el número de errores cometido entre los grupos de polimorfismo MM/VV ( $p<0.011$ ) es una prueba que requiere de control inhibitorio en la cual el niño debe ajustar su conducta a los requerimientos de la tarea, en esta subprueba el niño tenía que hacer lo que le indicara la figura del ángel e ignorar las instrucciones dadas por la figura del diablito, los niños con polimorfismo M/M puntuaron mejor al cometer un menor número de errores que los niños con polimorfismo V/V , mientras que los niños con polimorfismo V/M tuvieron un puntaje intermedio. De la misma manera, en esta misma tarea se encontraron diferencias significativas en la puntuación del diablo entre los grupos VV/MM ( $p<.008$ ) ya que los niños VV hacían mas veces lo que les decía el diablito que el ángel por lo que el puntaje total de aciertos y errores que dan el total de la prueba ( $p<.014$ ), los niños con

polimorfismo VV muestran un desempeño con menos control inhibitorio que los niños MM, siendo los VM los que obtienen un puntaje intermedio. Estos resultados se muestran a continuación en la tabla 2 y la figura 1.

Tabla 2  
*Stroop Ángel / Diablo*

		M	F	P	Grupo
ERRORES	Inter-grupos	62.50	4.20	.016	MM/VV
	Intra-grupos	14.87			(p=0.011)
DIABLO	Inter-grupos	61.04	4.52	.012	MM/VV
	Intra-grupos	13.50			(p=0.008)
TOTAL	Inter-grupos	60.21	4.04	.019	MM/VV
	Intra-grupos	14.91			(p=0.014)

Nota: Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de polimorfismo MM y VV en las tres puntuaciones de la prueba Stroop ángel / diablo.

Figura 1. Stroop Ángel / Diablo

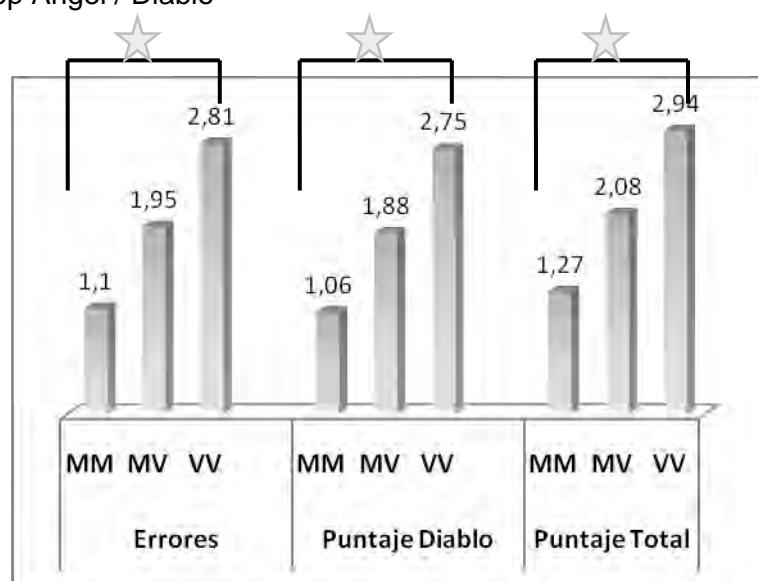


Figura 1.\*Diferencia significativa entre MM/VV (0.011) en el numero de errores cometidos.  
\*Diferencia significativa entre MM/VV (0.008) en la realización de los movimientos prohibidos. \*Diferencia significativa entre MM/VV (0.014) en el puntaje total de la prueba que entre mayor sea el puntaje obtenido, menor fue su rendimiento.

En la tarea tipo Stroop Noche/Día, los niños debían responder “noche” cuando se presentara la tarjeta que ilustraba al sol y decir “día” cuando la tarjeta mostrada fuera la luna. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de polimorfismos en esta tarea, muestran resultados similares tanto en el número de aciertos, intrusiones y el tiempo en el que realizaron la tarea y se muestran en la tabla 3 y figura 2.

Tabla 3  
*Stroop Día / Noche*

		M	F	P
ACIERTOS	Inter-grupos	3.98	0.23	.80
	Intra-grupos	17.65		
INTRUSIONES	Inter-grupos	5.89	0.71	.049
	Intra-grupos	8.34		
TIEMPO	Inter-grupos	308.63	1.39	.25
	Intra-grupos	222.11		

Nota: En la prueba Stroop Día / Noche no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de polimorfismo.

Figura 2. Stroop Día / Noche

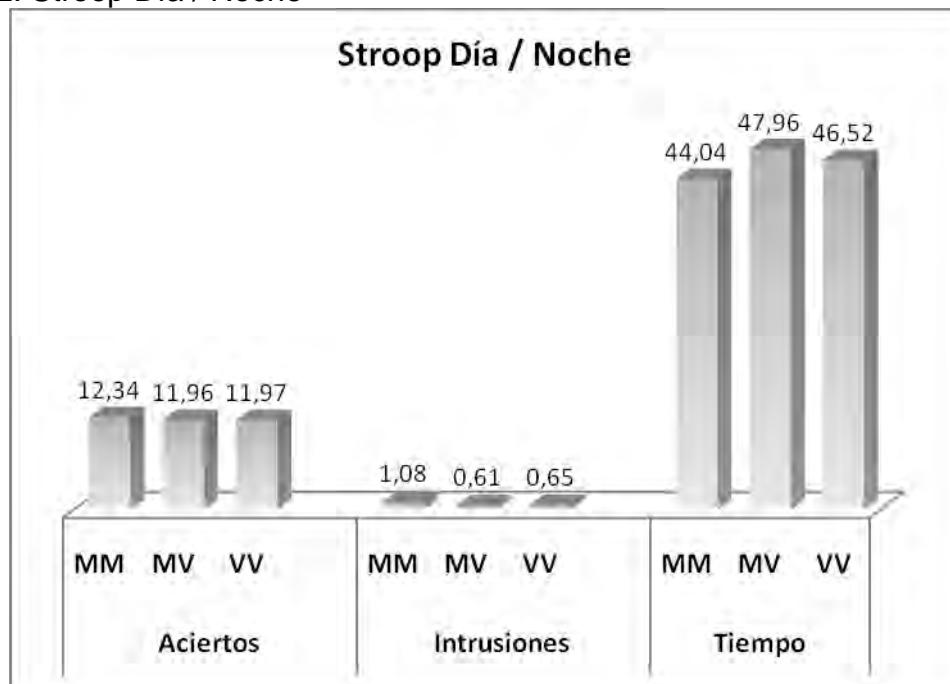


Figura 2. No se encontraron resultados significativos en ninguno de los criterios de la prueba de inhibición Stroop Día/Noche entre los grupos de polimorfismo MM, VV ni VM.

Por otro lado, en la tarea tipo Stroop Puño/Dedo, en la cual los niños tenían que mostrar su dedo índice cuando el evaluador mostrara su puño y viceversa mostrar el puño cuando el evaluador mostrara su dedo. Las diferencias significativas tampoco se presentaron en esta prueba en ninguno de los grupos de polimorfismo. Estos resultados se muestran en la tabla 4 y figura 3.

Tabla 4  
*Stroop Puño / Dedo*

		M	F	P
ACIERTOS	Inter-grupos	40.95	1.02	0.36
	Intra-grupos	30.76		
PUNTUACIÓN	Inter-grupos	30.76	0.86	0.43
	Intra-grupos	35.91		

Nota: En la prueba Stroop Puño / Dedo no se encontraron diferencias significativas en los aciertos ni la puntuación total de la prueba entre los grupos de los diferentes polimorfismos.

Figura 3. Stroop Puño / Dedo

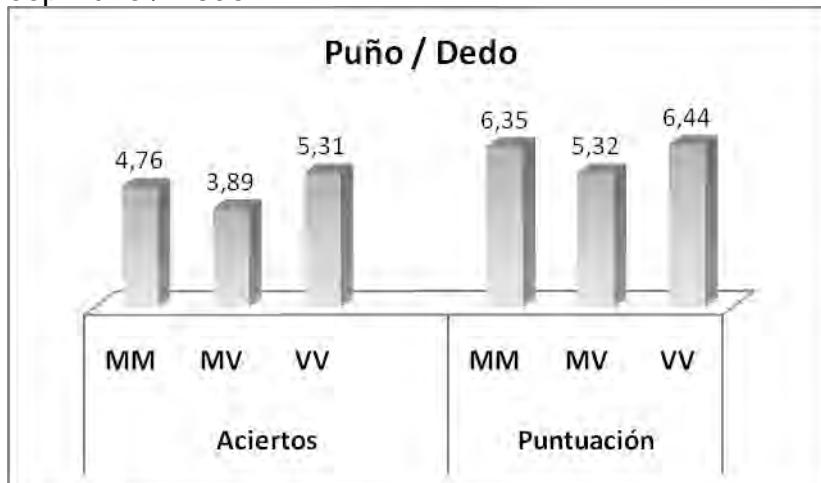


Figura 3. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de polimorfismo MM, VV, VM tanto en el número de Aciertos como en la Puntuación total de la prueba de inhibición Stroop Puño/Dedo.

## Discusión

El análisis genético, como el de COMT que afecta sistemas de neurotransmisión proporciona importante información sobre la modulación neuroquímica necesaria para el buen funcionamiento de procesos cognitivos dependientes de la activación de la CPF (Diamond, 2004). Los resultados encontrados en este estudio no son totalmente consistentes con los mostrados en investigaciones previas realizadas con niños pequeños y sanos, en los que se muestra que el polimorfismo M/M resulta en un mejor rendimiento que los niños con polimorfismo V/V (Barnett, Heron & Goldman, 2009; Diamond, 2004) en pruebas de Inhibición como las tipo Stroop de forma indiscriminada, es decir que encuentran diferencias significativas en la ejecución de los niños en estas pruebas independientemente del componente emocional, cognitivo o motor que contengan. Nuestros resultados muestran que existe una diferencia significativa entre los grupos de polimorfismo M/M y V/V en tareas de inhibición pero fue

específicamente en la prueba Stroop Ángel/Diablo, la cual enfrenta al niño a una situación de inhibición de su conducta asociada a un componente emocional positivo en el caso de obedecer al ángel y negativo al llevar a cabo las acciones que le pide el diablito. Se ha relacionado a este tipo de inhibición y al proceso de tomar decisiones con el adecuado funcionamiento de la Corteza Orbitofrontal ya que se asocia una situación con una emoción primaria en base a lo positivo o negativo de las consecuencias aprendidas, por lo anterior es importante señalar las diferencias que existen en el tipo de pruebas ya que a pesar de ser tareas tipo Stroop cada una de ellas tiene un componente diferente, es decir, la tarea Stroop Ángel/Diablo tiene un componente emocional implícito, en la tarea Stroop Día/Noche el proceso inhibitorio tiene un componente cognitivo, por último la tarea Stroop Puño/Dedo tiene un componente motor. Como lo sugiere Winstanley, Theobald, Dalley, Cardinaly Robbins (2006) en un estudio que realizó utilizando fármacos agonistas de DA en los que se muestran efectos contradictorios en la inhibición/impulsividad que las diferentes formas de inhibición deben de sustentarse sobre distintos mecanismos neurales, además debe tenerse en cuenta que el efecto de la DA sobre la conducta inhibitoria está modulada también por la integridad del sistema serotoninérgico que a su vez está implicado en procesos como MT (los mecanismos de distracción de la inhibición influyen en la codificación, almacenamiento y procesamiento de la MT).

Por último, es necesario puntualizar que tanto el hipometabolismo como el hipermetabolismo de la DA afectan a las funciones cognitivas, por lo que el papel que desempeña la enzima COMT regulada por el gen del mismo nombre, podría determinar el desempeño de procesos básicos de las Funciones Ejecutivas como la inhibición en los niños. Los factores genéticos influyen en la cantidad y la actividad de diferentes enzimas necesarias en las vías metabólicas del organismo (Diamond, 2004).

## Referencias

- Anderson, P. & Anderson, V. (2001). Standardization of the Contingency Naming Test (CNT) for school-age children: a measure of reactive flexibility. *Clinical Neuropsychological Assessment*, 4, 119-136.
- Baddeley, A. D. (1990). *Human memory: theory and practice*. Oxford University Press.
- Barnett, J., Jones, P., Robins, T. & Muller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val<sup>158</sup>Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls Meta-analysis of COMT and the Wisconsin Card Sort. *Molecular Psychiatry*. 12, 502-509.
- Barnett, J., Heron, J. & Goldman, D. (2009). Effects of Catechol-O-Methyltransferase on Normal Variation in the Cognitive Function of Children. *The American Journal of Psychiatry*. 166, 909 – 916.

- Blasi, G., Mattay, V., Bertolino, A., Elvevag, B., Callicot, J., Das, S., ... Weinberger, D. (2005). Effect of Catechol-O-Methyltransferase *val<sup>158</sup>met* Genotype on Attentional Control. *The Journal Neuroscience*, 5038-5045.
- Cohen, J. D., Braver, T. & O'Reilly, R. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Science* 14, 433-443.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E. & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 7, 411-417.
- Diamond, A. (1996). Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. *Philosophical Transactions of the Royal Society (London) Series B*, 351, 1483-1494.
- Diamond, A. (2001a). A model system for studying the role of dopamine in prefrontal cortex during early development in humans. C. Nelson & M. Luciana (Eds.). *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (p. 433-472). Cambridge, MIT Press.
- Diamond, A. (2001b). Prefrontal cortex development and development of cognitive functions. N. J. Smelser & P. B. Baltes (Eds.). *International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences* (11976-11982). Oxford, UK: Pergamon.
- Diamond, A. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry*, 161, 125-132.
- Diamond, A. (2007). Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 17, 161-170.
- Diamond, A., Barnett, W., Thomas, J. & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control, *Science*, 30, 1388
- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J. & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry* 161, 125-132.
- Diamond, A., Kirkham & Amso, D. (2002). Conditions under which young children can hold two rules in mind and inhibit a prepotent response. *Developmental Psychology*, 38, 352- 362.
- Egan, M., Goldberg, T., Kolachana, B., Callicott, J., Mazzanti, C., Goldman D. & Weinberger, D. (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 98, 6917- 6922.
- Flechsig, P. (1920). Anatomie des Menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf Myelogenetischer Grundlage. Leipzig. En Klingberg, T., Forssberg, H. & Westerberg, H. (2002) Increased Brain Activity in Frontal and Parietal Cortex Underlies the Development of Visuospatial Working Memory Capacity during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14 (1), 1- 10.
- Harris, L. (2005) *Psychology*. Canada. Wiley Publishing, Incorporation.
- knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental Science*. 6 (5), 449-467.
- Krugel, L., Biele, G., Mohr, P., Li S. & Heekeren, H. (2009). Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly

- adapt decisions. *Proceedings of the National Academic of Science (PNAS)*. 106 (42), 17951-17956.
- Lezak, M. (1982). *The problem of assessing executive functions. Neuropsychological assessment* (2a. ed.) New York: Oxford University Press.
- Lie, C., Specht, K., Marshall, J. & Fink, G. (2006). UsingfMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage*, 30 (3), 1038-1049.
- Lipsky, R., Sparling, M., Ryan, L., Xu, Salazar, A., Goldman, D. & Warden, D. (2005). Association of COMT Val158Met Genotype with Executive Functioning Following Traumatic Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*; 17, 465-471.
- Mannisto, P. & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacological Reviews*. 51 (4), 593-628.
- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A. & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41 (1), 49-100.
- Nokelainen, P. & Flint, J. (2002). Genetic effects on human cognition: lessons from the study of mental retardation syndromes. *Journal Neuroogyl Neurosurgery Psychiatry*; 72, 287-296.
- Rodriguez-Aranda, C. & Sundet, K. (2006).The frontal hypothesis of cognitive aging: Factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *Journal of Genetic Psychology*, 167, 269-287.
- Salthouse, T. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19, 532-545.
- Stuss, D. & Benson, D. (1986). *The frontal lobes*. New York. Raven Press
- Stuss, D. & Alexander, M. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63, 3-4.
- Stuss, D. & Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401- 433.
- Wagner, K., Jonas, J., Findling, R., Ventura, D. & Saikali, K. (2006). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Escitalopram in the Treatment of Pediatric Depresion. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 45 (3), 280-288.
- Wodka, E., Mahone, E., Blankner, J., Gidley, L. Fotedar, S., Denckla, M. & Mostofsky, S. (2007). Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 29 (4), 345-356.
- Winstanley, C., Theobald, D., Dalley, J., Cardinal, R. & Robbins, T. (2006). Double Dissociation between Serotonergic and Dopaminergic Modulation of Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortex during a Test of Impulsive Choice. *Oxford Journals*. 16 (1), 106-114.