

doi: 10.17116/jnevro2015115111107-111

Корковые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции

И.В. ДАМУЛИН

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

On the question of the organization of brain function : cortical associations, «disconnection» syndrome and higher brain functions

I.V. DAMULIN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

В обзорной статье рассматривается структурно-функциональная организация головного мозга, нарушение которой сопровождается возникновением когнитивных и поведенческих расстройств. Подчеркивается значимость поражения отдельных, параллельно функционирующих кругов, которые связывают лобные доли с подкорковыми структурами (базальные ганглии, таламус, мозжечок). Клинически подобные нарушения проявляются синдромом «разобщения». Наличие связей между базальными ганглиями и корой больших полушарий головного мозга, осуществляющие двигательные, когнитивные и эмоционально-поведенческие функции, не ограничивается лишь этими сферами и характерно не только для передних отделов головного мозга. Существуют круги между другими отделами головного мозга и базальными ганглиями, обеспечивающие перцепцию, участвующие в выработке решений на основе поступающей в головной мозг информации различной модальности. Улучшение понимания патофизиологии и нейрохимии этих структур открывает большие возможности для селективного воздействия на тот или иной круг с целью достижения лучшего терапевтического результата.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, лобные доли, фронто-субкортикальные круги, синдром разобщения.

The review considers the structural/functional brain organization, the disturbance of which is accompanied by the development of cognitive and behavioral disorders. The significance of the disruption of parallel circuits connecting frontal lobes with subcortical structures (the basal ganglia, thalamus, cerebellum) is highlighted. This disruption is clinically described as “disconnection” syndrome. The associations between the basal ganglia and the cortex of the large cerebral hemispheres responsible for motor, cognitive and emotional/behavioral functions do not restricted to these spheres and is characteristic not only of frontal brain areas. There are circuits connecting other brain compartments and the basal ganglia that provide perception, and are involved in decision making on the basis of input information of different modalities. The improvement of understanding of the pathophysiology and neurochemistry of these structures opens new possibilities for selective action on some or other circuit to achieve the best therapeutic result.

Keywords: cognitive disorders, frontal lobe, frontal cortical-basal circuits, «disconnection» syndrome.

Принцип «кортикальной локализации высших мозговых функций» являлся базовым для клинической практики еще с XIX в. [1]. Клиницисты в большинстве случаев привыкли локализовывать имеющийся неврологический дефект, связывая его с повреждением определенного участка головного мозга. При этом даже такие комплексные функции, как память или речь, рассматриваются как комбинация множества простых операций [1]. Однако также не нова концепция, объясняющая функционирование головного мозга с точки зрения связей, существующих между его различными участками. Она, так же как и представление о синдроме «разобщения», объясняющее возникновение различных неврологических нарушений как следствие расстройств этих связей, зародилась во второй половине XIX в. на основании клинико-анатомических сопоставлений [2–4]. Существовало два противоположных взгляда на базовую организацию функционирования центральной нервной системы [4]. В соответствии с так называемой «нейрональной доктриной»,

нервная клетка (нейрон) является анатомической, физиологической, метаболической и генетической единицей нервной системы. Противоположная точка зрения строилась на предположении об ограниченном значении нейрона, а функционирование нервной системы определялось ретикулом (сетью), состоящим из отростков нейронов и позволяющим распространяться процессам возбуждения в головном мозге [4]. В конечном итоге победила нейрональная доктрина, которая и до сих пор остается одним из фундаментальных представлений, лежащих в основе нейронаук [4].

Однако в 60-е годы XX в. N. Geschwind предложил теорию, основанную на роли синдрома «разобщения» ассоциативных зон коры, в том числе и в противоположном полушарии, в генезе нейропсихологических нарушений, которая является актуальной и в наше время [3, 4]. Синдром «разобщения» может быть результатом прерывания путей, проходящих в мозолистом теле или комиссурах (межполушарный синдром «разобщения»), либо вслед-

ствии нарушения связей внутри полушарий головного мозга (внутриполушарный синдром «разобщения») [3]. Интерес к этому синдрому еще более возрос с внедрением в клиническую практику методов нейровизуализации. В частности, имеющиеся данные дают основания для предположения о патогенезе деменций, включая болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистую деменцию, шизофрении и ряде других заболеваний как состояний, в основе которых лежат нарушения связей между различными отделами головного мозга [1—8]. При этом определенное значение придается поражению не только коры больших полушарий головного мозга, но и подкорковым структурам. Так, например, возникновение афатических расстройств при поражении таламуса также связывают с синдромом «разобщения» [9].

Для того, чтобы осознать стимул, принять решение или выполнить задание, требуется организованная во времени работа многих областей головного мозга, при этом большое значение придается связям лобной коры больших полушарий головного мозга с базальными ганглиями [1, 4, 10, 11]. Следует заметить, что в 1 мм³ серого вещества коры головного мозга имеется более 100 000 нейронов, более 700 млн синапсов и более 4 км суммарной протяженности аксонов, а типичный корковый нейрон имеет от 1000 до 10 000 синапсов [8]. При этом нейрональная и метаболическая активность определенных участков головного мозга (медиальная лобная кора и др.) возрастает даже в условиях покоя, что может быть связано с когнитивными и поведенческими функциями [8]. В то же время представление о функционировании головного мозга как системы связей не исключает значение генетически детерминированных специализированных нейронов, которые участвуют в осуществлении когнитивных функций [5]. Активация этих высокоспециализированных групп нейронов предопределена генетически и не может быть заменена активацией других групп нейронов [5].

Существующее до настоящего времени представление о работе нейрона как смене периодов возбуждения (передача информации) и торможения является не совсем верной [1]. Проведенные исследования показывают, что эффективность передачи информации (а в этом и заключается основная функция нервной системы) существенно возрастает, если имеется ритмическая синхронизация процесса возбуждения нейронов [1]. Причем эта ритмическая синхронизация важна как для нескольких нейронов, так и для небольших кругов, состоящих из нейронов, и для широко разветвленной системы нейрональных связей и кругов [1]. Если же эта синхронизация отсутствует, то имеющиеся анатомические связи становятся функционально мало- или неэффективными [1]. Все это свидетельствует о том, что функцию любой церебральной области нельзя понять, если рассматривать ее изолированно, не учитывая ее связи с другими отделами головного мозга [1].

Прогрессирование деменции (при БА и др.) обусловлено нарушением связей между разными отделами головного мозга, причем при деменциях повреждение затрагивает различные пути [6]. В частности, при сосудистой деменции когнитивный дефект связан с дисфункцией передних отделов головного мозга, что, кстати, следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики с БА [12]. Проведенные исследования церебрального ме-

таболизма свидетельствуют о том, что при БА метаболическая активность нарушена не только в характерных для этого заболевания структурах, но также влияет на глобальный паттерн функциональных корковых связей (в частности, нарушаются связи между префронтальной корой и гиппокампом, между лобными и теменными отделами) [4]. Нарушения церебральных связей выявлены и при умеренных когнитивных расстройствах [4]. Следует заметить, что даже при небольших по объему поражениях высокоспециализированных зон коры, приводящих к хорошо известным клиническим синдромам (в частности, зоны Брока), при помощи МРТ высокого разрешения было показано, что имеющийся дефект носит более распространенный характер, захватывая и белое вещество, и близкорасположенные зоны коры [4].

По сравнению с приматами, головной мозг человека отличается в основном большими размерами префронтальной коры, теменной гетеромодальной коры и кортексом мозжечка [13]. Стоит отметить, что латеральная префронтальная кора у человека составляет свыше 35% всей коры больших полушарий головного мозга (для сравнения, у гориллы — около 10—12%) [14]. Функцией лобных долей является интегрирование информации как внешней (со стороны окружающего мира), так и внутренней (свидетельствующей о состоянии организма) и выработка мотивационных реакций и соответствующих двигательных ответов, а также контроль за выполнением заданий [15]. Все это делает данную область головного мозга и ее связи с субкортикальными отделами критически важными для осуществления функций в норме и при различных патологических состояниях.

Выделяют 5 фронтосубкортикальных кругов, название которых определяется либо их функцией, либо зоной коры лобных долей, от которой они начинаются [13, 14, 16—18]. Два из них связаны с обеспечением двигательной активности: двигательный круг, берущий начало от дополнительной моторной области, и глазодвигательный круг, начинающийся от лобного центра зрения. Дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитальный и передний цингулярный круги обеспечивают регуляторные (регулирующие) функции, а также личностные особенности и мотивацию. Каждый из этих 5 кругов имеет сходную анатомическую структуру: лобные доли—неостриатум—бледный шар—черная субстанция—таламус. Каждый из этих кругов имеет две части: прямой путь, связывающий стриатум с комплексом, состоящим из внутренней части бледного шара/черной субстанции, и непрямой путь, проецирующийся от стриатума к наружной части бледного шара, а затем к субталамическим ядрам и обратно к бледному шару и черной субстанции. Оба эти пути, прямой и непрямой, продолжают от внутренней части бледного шара и черной субстанции к таламусу. На всем своем протяжении эти круги остаются разделенными — таким образом, дорсолатеральная префронтальная кора связана с дорсолатеральными отделами хвостатого ядра, орбитофронтальная — с вентральными отделами, а передняя цингулярная кора связана с медиальными отделами стриатума и *n. accumbens*. Объем этих путей на корковом и подкорковом уровнях различен — на корковом они больше по размерам. В целом эти круги функционируют достаточно автономно, связывая структуры, расположенные на отдалении, но несущие те же функции (в частности, круги, обеспечивающие регуляторные

функции, связаны с другими отделами головного мозга, также участвующими в осуществлении этих функций).

Двигательный круг берет начало от нейронов дополнительной моторной, моторной и соматосенсорной коры. Связан он в основном со скорлупой, причем эти связи характеризуются соматотопической организацией. От скорлупы волокна идут к вентролатеральным отделам внутренней части бледного шара, к наружной части бледного шара и каудолатеральным отделам черной субстанции. Бледный шар связан с ядрами таламуса, эфферентные пути от которого идут к дополнительной моторной коре, премоторной коре и моторной коре, завершая этот круг. Ядра таламуса имеют реципрокные связи со скорлупой и корой больших полушарий головного мозга в дополнение к путям, идущим внутри этого круга. Следует заметить, что активность в кругах не является строго детерминированной, так, например, подготовительная, до начала движения, активность начинается в коре параллельно активности структур двигательного круга.

Глазодвигательный круг начинается от лобного центра зрения (поле 8 по Бродману), а также от префронтальной и заднетеменной коры, и подходит к центральной части хвостатого ядра, дорсомедиальным отделам бледного шара, вентролатеральной части черной субстанции, ядрам таламуса — и заканчивается в области лобного центра зрения.

Дорсолатеральный префронтальный круг начинается от 9 и 10 полей по Бродману, располагающихся на латеральной поверхности передних отделов лобной доли. Нейроны из этих областей связаны с дорсолатеральными отделами головки хвостатого ядра. Далее волокна из этой области хвостатого ядра идут к латеральным отделам медиодорсальной внутренней части бледного шара и ретролатеральной части *substantia nigra pars reticulata* (прямой путь). Непрямой путь проходит дорсальные отделы наружной части бледного шара, которая в свою очередь отдает волокна к латеральному субталамическому ядру. Волокна от латерального субталамического ядра заканчиваются в области внутреннего бледного шара и *substantia nigra pars reticulata*. Вышеперечисленные базальные ганглии далее отдают волокна к ядрам таламуса, медиодорсальная часть которых дает проекции в обратном направлении к полям 9 и 10 дорсолатеральной лобной коры. Имеются и дополнительные эфферентные пути, не входящие непосредственно в этот круг, но обеспечивающие его дополнительную активацию, — это префронтальное поле 46 по Бродману и поле 7а, располагающееся в задневерхних отделах теменной доли. К дополнительным эфферентным зонам, получающим импульсацию от дорсолатерального префронтального круга, являются упомянутое выше префронтальное поле 46 и переднее фронтальное поле 8, а также в меньшей степени — передняя дополнительная двигательная кора (поле 6).

Латеральный орбитофронтальный круг начинается от полей 10 и 11 по Бродману (нижнелатеральная префронтальная кора) и отдает волокна к вентромедиальным отделам хвостатого ядра, далее — к наиболее медиально расположенным медиодорсальным отделам внутренней части бледного шара и ростромедиальным отделам *substantia nigra pars reticulata*. От вентромедиальных отделов хвостатого ядра начинается также не прямой путь через дорсальные отделы наружной части бледного шара к латеральной части субталамического ядра, к внутренней части бледно-

го шара и *substantia nigra pars reticulata* и далее к таламусу (к крупноклеточным отделам). Заканчивается этот круг волокнами, идущими от таламуса к латеральной орбитофронтальной коре. Дополнительно этот круг имеет афферентные и эфферентные связи с полем 22 (верхневисочные отделы) и полем 12 (орбитофронтальная кора).

Передний цингулярный круг начинается от поля 24 по Бродману и заканчивается в вентромедиальных отделах хвостатого ядра, *n. accumbens* и обонятельном бугорке. Волокна от вентральных отделов стриатума подходят к ростромедиальным и вентральным отделам внутреннего бледного шара, а также к ростродорсальным отделам черной субстанции. Предполагается, что также имеется не прямой путь от вентрального стриатума до ростральных отделов наружной части бледного шара. От наружной части бледного шара отходят пути к медиальному субталамическому ядру, которые далее возвращаются к вентральным отделам бледного шара. Вентральные отделы бледного шара связаны с медиодорсальными отделами таламуса, волокна от дорсальной части которого и завершают этот круг, заканчиваясь в передней цингулярной коре. В дополнение к полю 24 передний цингулярный круг получает афферентную импульсацию от орбитофронтальной коры (поле 12), энторинальной коры (поле 28) и периринальной области (поле 35). Дополнительную эфферентацию этот круг обеспечивает для целого ряда подкорковых образований (субталамическое ядро, гипоталамус и др.).

Активация каждого из этих кругов определяется активностью структур, в них входящих. Также эти круги получают афферентацию и имеют эфферентные связи с другими отделами головного мозга — через связи с префронтальной корой, стриатумом, бледным шаром, черной субстанцией и таламусом. Эфферентация кругов непосредственно достигает функционально связанные области мозга. Кроме того, наличие связей, непосредственно в круги не входящих, делает эти круги открытыми и позволяет создавать функциональные системы, направленные на решение конкретной задачи. Наличие фронтосубкортикальных кругов является анатомической основой конечных эффекторных механизмов для функционально-специализированных отделов головного мозга, а открытость каждого из этих кругов помогает понять, как информационные процессы в разных участках головного мозга интегрируются и синтезируются в том каскаде процессов, которые происходят в закрытых кругах.

Основным возбуждающим нейромедиатором в этих кругах является глутамат, тормозящим — ГАМК. Также имеют значение субстанция Р, дофамин (D1- и D2-рецепторы), ацетилхолин и серотонин.

Фронтосубкортикальные круги представляют собой весьма эффективный механизм, позволяющий организму адаптироваться к меняющимся внешним условиям. Дорсолатеральный префронтально-субкортикальный круг позволяет организовать поступающую информацию для усиления ответа, передний цингулярно-субкортикальный круг участвует в мотивационно-обоснованном поведении, орбитофронтальный круг позволяет интегрировать лимбическую и эмоционально окрашенную информацию с целью выработки поведенческой реакции. Поэтому апатия, нарушения регуляторных функций, импульсивность являются характерными признаками нарушения функционирования этих кругов. Нарушения настроения также связаны с фронтосубкортикальной дисфункцией, так, на-

пример, обсессивно-компульсивное поведение возникает при поражении орбитофронтально-субкортикальных структур.

В организации когнитивных функций определенное значение придается связям мозжечка с базальными ганглиями и с корой больших полушарий головного мозга [13, 19]. Нарушение этих связей также может рассматриваться как проявление синдрома «разобшения» не только в двигательной, но и в когнитивной сфере. При этом когнитивный дефект, возникающий при поражении мозжечка, по своим клиническим проявлениям сходен с дефектом, который возникает при корковом поражении той зоны, с которой мозжечок связан [19]. Мозжечок, помимо координации движений, модулирует активность лимбической системы, участвует в процессах обучения, обеспечивает двигательный компонент речевых функций [13].

Следует подчеркнуть, что наличие связей/кругов между базальными ганглиями и корой больших полушарий головного мозга, обеспечивающее осуществление двигательных, когнитивных и эмоционально-поведенческих функций, не ограничивается лишь этими сферами и характерно не только для передних отделов головного мозга. Существуют круги между другими отделами головного мозга и базальными ганглиями, обеспечивающие перцепцию, участвующие в выработке решений на основе поступающей в головной мозг информации различной модальности и др. [10; 13].

Тесные связи существуют между лобными и теменными отделами, создавая анатомо-физиологические основы сенсомоторной интеграции между лобной и височной корой. В этой связи особого внимания заслуживают затылочные отделы головного мозга, которые, казалось бы, жестко детерминированы и целиком связаны со зрительной модальностью как в норме, так и при патологии. Однако подобный подход является несколько упрощенным. Зрительные пути заканчиваются в первичной зрительной коре (V1) или поле 17 по Бродману, которая располагается в медиальных отделах затылочной доли, сверху и снизу от шпорной борозды [20—22]. В шпорной борозде выделяют три зоны: заднюю макулярную зону, бинокулярные периферические области и переднюю монокулярную периферическую область [21]. Первичная зрительная кора очень тонкая, максимально достигает 1,5 мм толщины на дне шпорной борозды [21]. Изображения, полученные сетчаткой, проецируются в первичную зрительную кору «точка в точку», т.е. каждой зоне сетчатки соответствует определенный участок первичной зрительной коры [21]. При этом представленность в коре макулярного зрения более значительна, чем периферического — более половины зрительной коры отведено макулярному зрению, составляющему лишь 10% от всех зрительных волокон [21]. Следует заметить, что существуют и другие пути, связывающие затылочную кору с подкорковыми ядрами (например, пути между полем V5 и латеральными ядрами таламуса), однако функциональная значимость этих путей до сих пор остается предметом дискуссий [23, 24]. Селективное повреждение поля V5 зрительной коры сопровождается возникновением так называемой акинетопсии — специфической неспособностью видеть предметы в движении [3].

Сложный характер носит связь зрения и двигательных функций. Так, например, пути, связывающие затылочную кору с теменными отделами (при их поражении возникает оптическая атаксия), обеспечивающими цен-

тральное зрение, и пути, обеспечивающие зрение периферическое, — различны, о чем свидетельствуют результаты функциональной МРТ (фМРТ) [25]. Следует заметить, что в последнее время фМРТ используется в качестве стандартной методики для оценки состояния головного мозга [26], включая реакцию на позитивные и негативные зрительные стимулы [27]. Движения глаз, связанные с рассматриванием объектов, сопровождается активацией теменных и лобных отделов головного мозга [1].

В условиях отсутствия зрительной информации происходит ряд функциональных и морфологических (включая атрофию серого и белого вещества) изменений в первичной зрительной коре, которые, однако, сопровождаются повышением метаболизма других — не поврежденных — отделов затылочной коры [28]. Несколько упрощенным в настоящее время выглядят представления о затылочной коре как исключительно связанной со зрительной модальностью. По мере развития индивидуума происходит вовлечение затылочной коры в процессы памяти, речи, гнозиса (тактильный, слуховой), оценку пространственных соотношений и др. [28]. Эксперименты на животных свидетельствуют о возможности перепрофилирования зрительной коры в условиях зрительной депривации [28]. Иными словами, зрительные зоны коры могут участвовать в осуществлении различных сенсорных функций, со зрением прямо не связанных [28]. При этом следует подчеркнуть, что представление о функционировании головного мозга в целом и зрительной коры в частности как о наборе взаимозаменяемых модулей (аналогично компьютеру) является крайне упрощенным и по большому счету не соответствует действительности [29].

Постоянная зрительная импульсация приводит к строгой специализации определенных и хорошо известных корковых зон затылочной коры; напротив, отсутствие зрительной информации (особенно наличие слепоты с детства) приводит к функциональной корковой перестройке, заключающейся в кроссмодальной нейропластичности [28]. Супра(или мета)модальная природа функциональной церебральной организации может объяснить, как человек, слепой от рождения, способен получить информацию о предметах, которые он никогда в жизни не видел, их положении в пространстве и, в конечном счете, приспособиться к окружающему миру [28]. Незрительная информация достигает специфические зрительные корковые зоны, используя корково-корковые связи, в частности, теменно-затылочные пути [28]. Специфическая «зрительная» затылочная кора связана с первичными «незрительными» церебральными зонами коры непосредственно («прямые» связи), опосредовано (через мультисенсорные ассоциативные области), а также используя связи с базальными ганглиями [28].

Одной из наиболее частых причин, приводящих к нарушению как корковых отделов, так и связывающих их путей, является сосудистая деменция. Возникающий при этом состоянии дефект нередко указывает на дисфункцию передних отделов головного мозга и их связей с подкорковыми структурами. Довольно характерны подобные нарушения для сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких церебральных сосудов. Для лечения в практической деятельности широко используются препараты, обладающие нейрометаболическим действием. Одним из таких препаратов является ницерголин (сермион). Полученные данные свидетельствуют об определенной

селективности положительного эффекта этого препарата при сосудистой деменции. Было показано, что ницерголин обладает нейрометаболическими свойствами, причем наиболее значительный эффект был отмечен в лобных отделах головного мозга [30]. Чем менее выражен когнитивный дефект, тем эффективность препарата выше. Еще одним фактором является продолжительность терапии (6 мес и более) [31, 32]. Клинические данные были подтвержденными результатами исследования когнитивного вызванного потенциала P300 [32]. Помимо положительного воздействия на когнитивные функции, ницерголин способен уменьшать частоту возникновения психотических расстройств, требующих назначения психотропных препаратов [32].

Таким образом, функционирование головного мозга во многом определяется сохранностью связей между отдельными участками коры, а также между корой и подкорковыми структурами. Наличие в этих кругах разнообразных нейротрансмиттеров, подтипов рецепторов и вторичных мессенджеров создает основу для фармакологических воздействий с целью активации процессов нейропластичности. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении для выработки наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- He BJ, Shulman GL, Snyder AZ, Corbetta M. The role of impaired neuronal communication in neurological disorders. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:655-660. doi: 10.1097/wco.0b013e3282f1c720.
- Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:340-347. doi: 10.1097/wco.0b013e32832d93dd.
- Larner AJ. Neuropsychological Neurology. The Neurocognitive Impairments of Neurological Disorders. Cambridge etc.: Cambridge University Press; 2008. doi: 10.1017/cbo9780511545009.003.
- Sporns O. *Networks of the Brain.* Cambridge, London: The MIT Press; 2011;412.
- Arshavsky YI. Role of individual neurons and neural networks in cognitive functioning of the brain: a new insight. *Brain Cognition.* 2001;46:414-428. doi: 10.1006/brcg.2001.1299.
- Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A network diffusion model of disease progression in dementia. *Neuron.* 2012;73:1204-1215. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.040.
- Taylor MA, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain.* 1986;109:845-883. doi: 10.1093/brain/109.5.845.
- Sporns O. *Discovering the Human Connectome.* Cambridge, London: The MIT Press; 2012. doi: 10.1007/s11023-013-9334-2.
- Weisman D, Hisama FM, Waxman SG, Blumenfeld H. Going deep to cut the link: Cortical disconnection syndrome caused by a thalamic lesion. *Neurology.* 2003;60:1865-1866. doi: 0.1212/01.wnl.0000066051.14414.ff.
- Ding L, Gold JJ. The basal ganglia's contributions to perceptual decision making. *Neuron.* 2013;79:640-649. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.042.
- Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol.* 2000;247(suppl 5):1-15. doi: 10.1007/pl00007778.
- Giovannetti T, Lamar M, Cloud BS, Swenson R, Fein D, Kaplan E, Libon DJ. Different underlying mechanisms for deficits in concept formation in dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2001;16:547-560. doi: 10.1016/s0887-6177(00)00066-4.
- Taylor MA. *The Fundamentals of Clinical Neuropsychiatry.* New York, Oxford: Oxford University Press; 1999.
- Knight RT, D'Esposito M. *Lateral prefrontal syndrome: a disorder of executive control.* In: Neurological Foundations of Cognitive Neuroscience. Ed. by M. D'Esposito. Chapter 11. Cambridge, London: The MIT Press; 2003.
- Alexander MP, Stuss DT, Picton T, Shallice T, Gillingham S. Regional frontal injuries cause distinct impairments in cognitive control. *Neurology.* 2007;68:1515-1523. doi: 10.1212/01.wnl.0000261482.99569.fb.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993;50:873-880. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
- Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *The Neuroscientist.* 2001;7(4):315-324. doi: 10.1177/107385840100700408.
- Shallice T. Theory of 'mind' and the prefrontal cortex. *Brain.* 2001;124(2):247-248. doi: 10.1093/brain/124.2.247.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews.* 2000;31:236-250. doi: 10.1016/s0165-0173(99)00040-5.
- Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in Clinical Neurology.* 5th edition. Chennai etc.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Rowe F. Visual fields via the visual pathway. Oxford etc.: Blackwell Publishing Ltd; 2006. doi: 10.1002/9780470759271.
- Van Hooser SD. Similarity and diversity in visual cortex: is there a unifying theory of cortical computation? *The Neuroscientist.* 2007;13(6):639-656. doi: 10.1177/1073858407036597.
- Barton JJS. Disorder of higher visual function. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:1-5. doi: 10.1097/wco.0b013e328341a5c2.
- Braddick O, Atkinson J. Development of human visual function. *Vision Res.* 2011; 51: 1588-1609. doi: 10.1016/j.visres.2011.02.018.
- Clavagnier S, Prado J, Kennedy H, Perenin M-T. How humans reach: distinct cortical systems for central and peripheral vision. *The Neuroscientist.* 2007;13(1):22-27. doi: 10.1177/1073858406295688.
- Detre JA, Floyd TF. Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *The Neuroscientist.* 2001;7(1):64-79. doi: 10.1177/107385840100700110.
- Klein S, Smolka MN, Wrase J, Grusser SM, Mann K, Braus DF, Heinz A. The influence of gender and emotional valence of visual cues on fMRI activation in humans. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(suppl 3):191-194. doi: 10.1055/s-2003-45129.
- Ricciardi E, Pietrini P. New light from the dark: what blindness can teach us about brain function. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:357-363. doi: 10.1097/wco.0b013e328348dbdf.
- Grossberg S. How does the cerebral cortex work? Development, learning, attention, and 3-D vision by laminar circuits of visual cortex. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2003;2(1):47-76. doi: 10.1177/1534582303002001003.
- Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, Carfagna N, Aloe L, Calza' L. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: A role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neurosci.* 2002;109:487-497. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00470-5.
- Winblad B, Carfagna N, Bonura L. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs.* 2000;14:267-287. doi: 10.2165/00023210-200014040-00003.
- Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest.* 2008;28:533-552. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001.