

Pamięć w schizofrenii

Memory in schizophrenia

Maja Herman, Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Maja Herman,
specjalista psychiatra,
psychoterapeuta. Klinika
Psychiatrii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego.
Najważniejsze
zainteresowania: media
społecznościowe.

STRESZCZENIE

Przez ponad 100 lat koncepcje zaburzeń pamięci towarzyszyły rozwojowi badań nad schizofrenią. Postępy w badaniach anatomicznych i fizjologicznych, a w szczególności badania neuroobrazowe, przyniosły nowe informacje na temat podłoża i możliwej roli tych zaburzeń. Koncepcje te koncentrowały się w szczególności na modelu pamięci operacyjnej oraz na roli funkcjonowania przedczołowego u pacjentów. Zakłada się, że defekt pamięci operacyjnej – zdolność kierowania zachowaniem multilateralnie, przy stałym filtrowaniu zewnętrznych i wewnętrznych bodźców oraz wypracowywaniu strategii działania – może być podstawowym upośledzeniem prowadzącym do schizofrenicznego zaburzenia myślenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia, pamięć, pamięć operacyjna, zaburzenia poznawcze

ABSTRACT

For over 100 years, the concepts of memory disorders have accompanied the development of research on schizophrenia. Advances in anatomical and physiological research, in particular neuroimaging research, have brought new information about this basis and possible role in pathogenesis. These concepts focused in particular on the working memory model and the role of prefrontal functioning in patients. It is assumed that a working memory defect – the ability to manage behavior multilaterally, constantly filtering external and internal stimuli and developing a strategy of action – may be the basic impairment leading to schizophrenic thinking disorder.

Key words: schizophrenia, memory, working memory, cognitive impairments

NAJWAŻNIEJSZE

Zaburzenia pamięci operacyjnej samodzielnie objaśniają etiopatogenezę i obraz kliniczny schizofrenii.

HIGHLIGHTS

Working memory disorders independently explain the etiopathogenesis and clinical picture of schizophrenia.

WSTĘP

Analiza zaburzeń pamięci w schizofrenii stanowi samoistną część badań nad tą chorobą. W niniejszych pracach korzystano z koncepcji otępienia wczesnego według Kraepelina, ale także sięgano po bardziej współczesny, psychobiologiczny zestaw publikacji, w szczególności Goldman-Rakic [1], jednej ze *spiritus movens* tego kierunku. Stąd potrzeba, nawet kontrowersyjnej w wyborach poszczególnych poglądów, ale maksymalnie zwięźłej prezentacji dotyczącej zaburzeń pamięci w przebiegu schizofrenii. Spostrzeżenia te są współcześnie uznawane za jedne z najważniejszych wśród ogółu rezultatów badań nad tą chorobą. Podobnie jak w przypadku wielu analogicznych zagadnień z pogranicza psychiatrii, neuropsychologii i innych dziedzin badacze schizofrenii otrzymują umiarkowane wsparcie ze strony studiów pozaklinicznych. Tak więc prace nad zaburzeniami pamięci w schizofrenii są prowadzone praktycznie równoległe z postępem ogólnych badań nad pamięcią, a w konsekwencji ich udziałem staje się niestabilność, wieloaspektowość, hipotetyczność itp. Najlepszym tego przykładem pozostaje rozwój koncepcji pamięci operacyjnej (*working memory*). Postęp prac pozaklinicznych nad tym zagadnieniem w latach 90. XX w. był praktycznie równoległy z analizą patofizjologiczną w obrębie samych studiów nad schizofrenią.

W piśmiennictwie można odnaleźć dwa sposoby definiowania pamięci. Pierwszy, „zachowawczy”, zakłada, iż pamięć jest wiedzą, którą człowiek nabywa, przechowuje i odtwarza. Z reguły badania nad pamięcią koncentrują się na formalnych aspektach tej wiedzy, a więc na ogólnych zasadach nabywania, przechowywania i odtwarzania informacji [2]. Drugi, systemowy, polega na wieloaspektowym i zrelatywizowanym sposobie jej opisu. Dla tego nurtu ostateczną granicą złożoności koncepcji pamięci stają się dopiero całościowe modele ludzkiej psychiki, z centralną pozycją pamięci [3].

Badając schizofrenię, nierzadko można odnieść wrażenie, że „wszystko już było” i że współczesnym przypada jedynie rola epigonów wielkich klasyków: Kraepelina, Bleulera, Jaspersa itd. W tym jednak zakresie sytuacja jest odmienna; obecne poglądy na rolę zaburzeń pamięci w patogenezie schizofrenii wyraźnie różnią się od panujących na początku XX w. W 1913 r. Kraepelin stwierdzał: „Pamięć jest względnie mało zaburzona. Pacjenci są w stanie, o ile zechcą, udzielać trafnych i szczegółowych wyjaśnień dotyczących historii życia i często określają precyzyjnie, co do dnia, jak długo przebywają już w danej instytucji” [4]. Z kolei Bleuler posunął się nawet dalej i w 1911 r. napisał: „Pamięć, jako taka, nie ponosi strat w tej chorobie. Pacjenci są w stanie przypominać sobie w stopniu takim jak każda zdrowa oso-

ba swoje odczucia i zdarzenia z czasów przed zachorowaniem, jak również już w trakcie choroby, a w tym drugim przypadku nawet lepiej niż osoby zdrowe, gdyż potrafią rejestrować zdarzenia niemal jak aparat fotograficzny, ujmując rzeczy zarówno ważne, jak i nieważne. W związku z tym podają często wiele więcej szczegółów niż osoby zdrowe” [5]. Bleuler jednak zastrzegając, że poglądy te mogą ulec zmianie wraz ze zmianą metodologii badań pamięci [5]. Ostrożność się opłacała – koncepcja pamięci jako taka, a także koncepcja pamięci w schizofrenii przechodziły przez ostatnie 100 lat wielokrotne zmiany.

PAMIĘĆ OPERACYJNA

Najważniejszą zmianą w opisach funkcjonowania pamięci był rozwój koncepcji pamięci operacyjnej. W starszych badaniach [6] centralną rolę przypisywano pamięci krótkoterminowej. Miała ona w czasie do ok. pół godziny przechowywać ograniczoną ilość informacji otrzymanych z systemów percepcji, jak również przekazywać dane do pamięci długoterminowej lub je stamtąd pozyskiwać. Takie względnie pasywne rozumienie funkcji pamięci krótkoterminowej było od początku skazane na modyfikację. Poszukiwano modelu z bardziej aktywną rolą pamięci, postulowano zmianę koncepcji od pozyskiwania, przechowywania oraz przekazywania bodźców do ich aktywnej integracji. W istocie pamięć miała pomieścić – przynajmniej w jakiejś mierze – koncepcję „ja”, jak również naszej świadomości. Ostatecznie spośród wielu postulowanych modeli największą popularność zdobyła koncepcja pamięci operacyjnej [7, 8].

Pamięć operacyjna miałaby składać się z trzech zasadniczych części: kontrolera uwagi (*attentional controler* lub *central executive*), podsystemu zajmującego się językiem (*articulatory loop*) oraz podsystemu odpowiedzialnego za percepcję wzrokowo-przestrzenną (*visuospatial scratch-pad*). Dwa ostatnie z wymienionych elementów to wyraźnie jeszcze historyczne dziedzictwo poglądów na strukturę pamięci krótkoterminowej, ale model pamięci operacyjnej zakłada zdolność do opracowywania szerokiego zakresu zadań kognitywnych. Co ważniejsze (a może najważniejsze?), pamięć operacyjna wykonuje swoje zadania w sposób symultaniczny. Najważniejszym zadaniem tej „procesualnej równoległości” jest wypracowanie adekwatnego, celowego zachowania. Istotę pamięci operacyjnej stanowi więc aktywna kontrola wydarzeń: wypracowanie strategii, selekcja informacji, koordynacja procesów, skupianie uwagi, przełączanie uwagi, utrzymanie uwagi i inne zadania poznawcze.

Niewątpliwie historyczne już trudności ze zdefiniowaniem pamięci operacyjnej wynikały częściowo z rozproszonych korelatów anatomicznych tworzących ten system. Strukturą kandydacką dla kontrolera uwagi są obszary grzbietowo-boczne kory przedczołowej [9]. Podsystem językowy pamięci operacyjnej miałby się wiązać z lewym zakrętem nadbrzeżnym (*gyrus supramarginalis sin*). Z kolei substratem dla pozawerbalnej percepcji wzrokowo-przestrzennej miałyby być tylna-dolne okolice prawego płata ciemieniowego, natomiast dla wzrokowych wzorców słownych – lewe pogranicze płatów ciemieniowego i potylicznego [10].

Zaburzenia pamięci operacyjnej w schizofrenii

Centralnym wnioskiem większości współczesnych prac jest stwierdzenie selektywności zaburzeń pamięci operacyjnej w schizofrenii. Ponieważ jednak wskazywane defekty są różne, całość wniosków sprawia wrażenie wstępnych konkluzji, wymagających dalszych weryfikacji.

Najważniejszym, postulowanym wzorcem zaburzeń w schizofrenii byłby defekt kontrolera uwagi, przy jednocześnie relatywnie mniejszej niedomodze podsystemów odpowiedzialnych za język i percepcję wzrokowo-przestrzenną [7]. Inaczej mówiąc, wszystkie podsystemy są zaburzone, ale osiowym problemem pozostaje dysfunkcja uwagi. Klasycznym przykładem badania pojemności pamięci operacyjnej jest liczba przypominanych cyfr (np. „w przód” i „w tył”). Test ten może wydawać się idealnym połączeniem oceny ilościowej i jakościowej, z metodologicznym zachowaniem tego samego formatu kolejnych informacji. Zadanie może być wykonywane w wersji obciążającej podsystem językowy lub wzrokowo-przestrzenny. Uważa się, że chorzy na schizofrenię potrafią odtworzyć liczbę słów w podobnej liczbie co osoby zdrowe w paradygmacie przypominania „w przód”. Natomiast w paradygmacie przypominania „w tył” liczba słów ulega wśród pacjentów redukcji [11]. Różnica ta wynika z faktu, iż przypominanie „w tył” nie ma charakteru prostego odwrócenia ciągu informacji, lecz angażuje kontroler uwagi w serię równoległych, wyczerpujących operacji. Inaczej mówiąc, odtwarzanie „w przód” mierzy istotnie zdolność do przypominania, natomiast odtwarzanie „w tył” jest pomiarem jakościowo innym, ukierunkowanym na ocenę integracyjnych zdolności kontrolera uwagi. Wykracza więc znacznie poza wąsko rozumiane zdolności zapamiętywania-odtworzenia i równocześnie egzemplifikuje koncepcyjną różnicę pomiędzy pamięcią krótkoterminową a pamięcią operacyjną. Zakłada się, iż zaburzenie tego typu może być związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem okolic grzbietowo-bocznych kory przedczołowej [12].

Pamięć długoterminowa

Również pamięć długoterminowa została współcześnie redefiniowana [13]. Wyróżnia się jej składnik deklaracyjny i niedeklaracyjny. Ten pierwszy dodatkowo dzieli się na pamięć epizodyczną (związaną z konkretnymi wydarzeniami) i semantyczną (wiedza uogólniona, pojęciowa), natomiast drugi – na umiejętności i operacje automatyczne. Zasoby pamięci deklaracyjnej powstają w wyniku uczenia się i są dostępne dla świadomego przypominania sobie. Z kolei pamięć niedeklaracyjna nie jest ani zorientowana w sposób specyficzny (w czasie, miejscu itp.), ani uświadamiana (raczej towarzyszy zachowaniom „w tle”).

Anatomiczne i psychofizjologiczne determinanty pamięci długoterminowej są znane jedynie częściowo. Zakłada się, że na etapie uczenia się podstawową rolę odgrywa zespół struktur przyśrodkowych: hipokamp, jądro migdałowe, węchomózgowie oraz zakręt parahipokampalny, tzw. *medial temporal lobe memory system* [14]. Następnie informacje są stopniowo przepisywane (i utrwalane) ze struktur przyśrodkowych do zlateralizowanych struktur nowej kory płata skroniowego. Korzystanie z zasobów pamięci deklaracyjno-semantycznej wiąże się z aktywnością przednio-bocznego obszaru płata skroniowego (zwłaszcza lewego), odtwarzanie wydarzeń w ramach pamięci epizodycznej uaktywnia przyśrodkowe struktury skroniowe, odtwarzanie sekwencyjnych wydarzeń – przednie wzgórce, a „siatką czasu” kieruje przedczołowa kora grzbietowo-boczna [2].

Jeszcze mniej poznane i najwyraźniej bardziej rozproszone procesy zachodzą w zakresie pamięci niedeklaracyjnej [2]. Zaangażowane są w nią zarówno jądra podstawy, jak i mózdzek. Na przykład jądro ogoniaste i skorupa uczestniczą w powstawaniu i ekspresji przyzwyczajzeń, nawyków, tendencji itp. Mechanizmy pamięci niedeklaracyjnej pozostają niezwiązane z przyśrodkowym systemem skroniowym, a w rezultacie nie mogą być świadomie przypominane.

Zaburzenia pamięci długoterminowej w schizofrenii

Wspomniane na wstępie trudności z podstawową definicją pamięci przekładają się na szczególne utrudnienia dotyczące sprecyzowania typu zaburzeń w ramach pamięci długoterminowej. Różni autorzy są więc najzupełniej pewni, że tego rodzaju zaburzenia występują u chorych na schizofrenię, mają jednak problem z podstawową interpretacją uzyskanych wyników.

Biorąc pod uwagę nieprawidłowości w funkcjonowaniu pamięci operacyjnej, nie mogą dziwić – co najmniej wtórne

i co najmniej objawowe – zaburzenia w zakresie uczenia się, np. jego wolniejsze tempo [15]. Niektórzy wskazują na globalny charakter niedomogi uczenia się – w zadaniach zarówno wymagających skupienia uwagi, jak i odbywających się automatycznie [16]. Z kolei wykazywano brak różnic (łącznie z tempem uczenia się) między chorymi a zdrowymi w zadaniach motorycznych, np. w ramach tzw. pamięci proceduralnej [3]. Wskazywano też na zaburzenia w przypominaniu/wykonywaniu procedur, ale także na zachowaną zdolność do elementarnego opanowywania umiejętności [17].

Uważa się, że nieproporcjonalnie bardziej w schizofrenii jest zaburzona pamięć deklaratywna – epizodyczna niż inne rodzaje pamięci długoterminowej. Nie ma jednak, w opozycji do typowych chorób psychoorganicznych, aż tak dynamicznych zmian nasilenia tej niedomogi w przebiegu schizofrenii [18]. Z kolei liczne prace wykazują również defektywność pamięci deklaratywnej – semantycznej w porównaniu z pamięcią osób zdrowych [19]. Umiarkowany konsensus dotyczy patomechanizmu tych zaburzeń; miałby się wiązać przede wszystkim z trudnościami w przypominaniu sobie – niezdolnością do uzyskania dostępu do już zapamiętanego materiału (nie zaś z samym przechowywaniem zapisów pamięciowych) [19]. Taki charakter zaburzeń wywołuje sugestie, iż obserwowane w schizofrenii zaburzenia pamięci wiążą się nie tylko z dysfunkcjami przyśrodkowymi i bocznymi struktur skroniowych, ale również z niedomogą kierowniczych struktur przedczołowych [15].

WPŁYW LECZENIA ANTYPSYCHOTYCZNEGO NA PAMIĘĆ

W znacznej części prac do połowy lat 90. wskazywano na ograniczony wpływ neuroleptyków lub brak wpływu na zdolności pamięciowe pacjentów [18, 20, 21]. Dotyczyłoby to zarówno fazy ostrej, jak i podostrej terapii antypsychotycznej. Kilka lat później sytuacja uległa już zmianie; wyrażano ostrożną nadzieję na możliwość korzystnych zmian z dwóch powodów [22, 23].

Po pierwsze, można oczekiwać pojawienia się prac porównawczych wykorzystujących wskazania do długoterminowego leczenia schizofrenii. Tego typu wskazania do wieloletniego czy nawet stałego (substytucyjnego) terapii antypsychotycznej zostały spopularyzowane, a przede wszystkim szeroko wykorzystane dopiero stosunkowo niedawno. Terapia prowadzona w takich warunkach mogła-

by skutkować innymi jakościowo (odległymi) rezultatami w zakresie funkcji poznawczych.

Po drugie, wprowadzane w ostatnich latach leki neuroleptyczne są z reguły prezentowane jako środki wpływające pozytywnie na funkcje poznawcze, w tym również na pamięć. Dane te, m.in. ze względu na różnego rodzaju konflikty interesów producentów, wymagają obiektywizacji. Jednym z dyskusyjnych tu zagadnień pozostają np. pośrednie wpływy nowych neuroleptyków na pamięć (efekt ogólnej poprawy klinicznej, redukcja działań niepożądanych). Tego typu rozgraniczenia, jak dotychczas, nie zostały zadowalająco przeprowadzone.

Jeszcze innym zagadnieniem jest stosowanie środków antycholinergicznym dołączanych do neuroleptyków w celu korekcji objawów pozapiramidowych. To o tyle ważne, że w licznych ośrodkach europejsko-amerykańskich – skąd wywodzi się najwięcej publikacji – praktyka dołączania środków antycholinergicznym jest nagminna (i zapewne związana ze znacznie wyższymi dawkami stosowanych neuroleptyków). Tymczasem większość autorów potwierdza negatywny wpływ efektu antycholinergicznego na pamięć, zwłaszcza na opanowanie nowego materiału i swobodne przypominanie (choć np. rozpoznawanie nie byłoby już naruszone) [18, 21]. I chociaż brak i tu zadowalających konkluzji, ci sami autorzy są tak samo zgodni, że tego typu działania niepożądane nie mogą stanowić ani ilościowego, ani jakościowego wyjaśnienia ogółu zaburzeń pamięci w schizofrenii.

PODSUMOWANIE

Współczesne poglądy na zaburzenia pamięci w schizofrenii zakładają, iż zmiany te są znaczące, ale równocześnie selektywne. W zakresie pamięci operacyjnej najważniejsza niedomoga dotyczy kontrolera uwagi, natomiast inne aspekty tego modułu pamięci (m.in. związane z percepcją słowną i wzrokowo-przestrzenną) są relatywnie mniej zaburzone. W zakresie pamięci długoterminowej są ujawniane deficyty w ramach pamięci deklaratywnej (prawidłowy pozostaje zaś stan pamięci niedeklaratywnej). Negatywny wpływ leków antypsychotycznych jest oceniany jako ograniczony i nieporównywalny z ilościowymi efektami samego procesu chorobowego, natomiast wpływy pozytywne (bezpośrednie) leków nie zostały dotychczas przekonująco przedstawione.

PIŚMIENICTWO

1. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997; 23: 437-58.
2. Tranel D, Damasio A. Neurobiological foundation of human memory. In: Baddley A, Wilson B, Watts F (ed). *Handbook of memory disorders.* Wiley & Sons, New York 1995.
3. Baddley A. The psychology of memory. In: Baddley A, Wilson B, Watts F (ed). *Handbook of memory disorders.* Wiley & Sons, New York 1995.
4. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* Robert E. Krieger Publishing, Huntington, Nowy Jork 1971. Tłumaczenie z: Kraepelin E. *Handbuch der Psychiatrie, tom III, część II, sekcja Endogene otepienia, wydanie ósme, 1913.*
5. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* International Universities Press, Madison, Connecticut 1987. Tłumaczenie z: Bleuler E. *Dementia Praecox oder die Groupe der Schizophrenen.* In: Aschaffenburg G. *Handbuch der Psychiatrie, część IV, tom I, Deuticke, Leipzig 1911.*
6. Atkinson R, Shiffrin R. Human memory: a proposed system and its control process. W: Spence K, Spence J (ed). *The psychology in learning and motivation: Advances in research and theory.* Academic Press, New York 1968.
7. David A, Cutting J. *The neuropsychology of schizophrenia.* Erlbaum, New York 1994.
8. Fleming K, Goldberg T, Gold J. Applying working memory constructs to schizophrenic cognitive impairment. In: David A, Cutting J. *The neuropsychology of schizophrenia.* Erlbaum, New York 1994.
9. Hodges J (ed). *Cognitive assessment for clinicians.* Oxford Medical Publications, New York 1994.
10. Vallar G, Papagno C. Neuropsychological impairment of short term memory. In: Baddley A, Wilson B, Watts F (ed). *Handbook of memory disorders.* Wiley & Sons, New York 1995.
11. Goldberg T, Torrey E, Gold J et al. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med.* 1993; 23: 71-85.
12. Seidman J, Cassens G, Kremen W et al. Neuropsychology of schizophrenia. In: White R. *Clinical syndromes in adult neuropsychology.* Elsevier, Amsterdam 1992.
13. Squire L. Declarative and non-declarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci.* 1992; 4: 232-43.
14. Squire L, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science.* 1991; 253: 1380-5.
15. Goldberg T, Weinberger D, Pliskin N et al. Recall memory deficit in schizophrenia: a possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophr Res.* 1989; 2: 251-7.
16. Gold J, Randolph C, Carpenter C et al. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1992; 101: 487-94.
17. McKenna P, Clare L, Baddeley A. Schizophrenia. In: Baddeley A, Wilson B, Watts F (ed). *Handbook of memory disorders.* Wiley & Sons, New York 1995.
18. Tamlyn D, McKenna P, Mortimer A et al. Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med.* 1992; 22: 101-15.
19. McKenna P, Mortimer A, Hodges J. Semantic memory and schizophrenia. In: David A, Cutting J. *The neuropsychology of schizophrenia.* Erlbaum, New York 1994.
20. Buchanan R, Strauss M, Breier A et al. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 363-70.
21. Goldman R, Axelrod B, Taylor S. Neuropsychological aspects of schizophrenia. In: Grant I, Adams K (ed). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders.* Oxford University Press, New York 1996.
22. Lee J, Park S. Effects of Antipsychotic Drugs on Memory and Attention in Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2006; 3(1): 55-65.
23. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D et al. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(1): 43-57.

Adres do korespondencji

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-353 Warszawa, ul. Szczęśliwicka 36
e-mail: bartosz.loza@wum.edu.pl