

Schizofrenia i pamięć operacyjna

Schizophrenia and working memory

Maja Herman
(ORCID 0000-0001-6947-4501)

Bartosz Łoza
(ORCID 0000-0003-2571-8652)

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Maja Herman,
*specjalista psychiatra,
psychoterapeuta.
Klinika Psychiatrii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego.
Zainteresowania:
aktywność w mediach
społecznościowych.*

STRESZCZENIE

Deficyty neurokognitywne są osiową cechą procesu schizofrenicznego. Wśród tych deficytów upośledzenie pamięci operacyjnej uważa się za podstawowy mechanizm otwierający bramę do zachorowania na schizofrenię. Niektóre regiony mózgu, takie jak kora przedczołowa i hipokamp, są krytycznymi obszarami dla pracy pamięci operacyjnej, a ponadto wykazały związek z deficytami w przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: pamięć operacyjna, schizofrenia, funkcje poznawcze

ABSTRACT

Neurocognitive deficits are the core feature of schizophrenic process. Among those deficits, working memory impairment is considered a fundamental impairment, opening the gate for the breakthrough of schizophrenia. Some brain regions, like prefrontal cortex and hippocampus, both critical for working memory performance, have demonstrated relationship with deficits in the illness.

Key words: working memory, schizophrenia, cognitive functioning

NAJWAŻNIEJSZE

Dysfunkcje pamięci operacyjnej tworzą niezależny model patofizjologiczny schizofrenii.

HIGHLIGHTS

Working memory dysfunctions creates an independent model of schizophrenic pathophysiology.

WSTĘP

Doświadczenie przyspieszonego rozwoju badań poznawczych doprowadziło do stanu, w którym niektórzy badacze zastanawiali się, czy w ogóle istnieją chorzy na schizofrenię bez zaburzeń poznawczych. Badania ukierunkowane wyłącznie na tego typu diagnozę z końca lat 90. wykazywały, iż 27% pacjentów [1] nie ma istotnych zaburzeń poznawczych oraz [2] prawie ¼ została zakwalifikowana jako znajdująca się jeszcze „neuropsychologicznie w granicach normy”. Były to studia w warunkach podwójnie ślepej próby, z porównaniem do osób zdrowych. Czy podważenie tych wyników – przy zastosowaniu czulszych metod – to tylko kwestia czasu? Bleuler w 1911 r. stwierdził, iż schizofrenia zasadniczo nie wpływa na funkcje pamięci. Równocześnie zastrzegł, że jest to wniosek odzwierciedlający tylko ówczesny poziom badań [3].

Spośród różnych funkcji poznawczych osobne, szczególnie miejsce zajmują badania **pamięci operacyjnej** i **uwagi**. Wyróżnia się je, ponieważ oba odgrywają kluczową rolę w etiologii, patogenezie, przebiegu i obrazie schizofrenii. Wspomniana znaczna dynamika badań nad funkcjami poznawczymi doprowadziła do paradoksu polegającego na tym, iż *pamięć* – w sensie retencji faktów – budzi mniejsze zainteresowanie badaczy schizofrenii w porównaniu ze zjawiskami *pamięci operacyjnej*. Z kolei *uwaga* jest badana jako zjawisko „niezależne” lub jako integralna, a być może najważniejsza część właśnie *pamięci operacyjnej*.

Naukowa „strukturalizacja” pamięci rozpoczęła się od prac Hebba w latach 40., który zaproponował podział pamięci na krótkoterminową i długoterminową [4]. Nie znalazło to jeszcze odzewu i dopiero eksperymenty z przełomu lat 50. i 60. dowiodły rzeczy, zdawałoby się, oczywistej, że istnieje specjalny podsystem pamięci o ograniczonej pojemności i ograniczonym czasie przechowywania informacji [5]. Za twórców ukształtowanego już w pełni dychotomicznego modelu pamięci krótko- i długoterminowej uważa się Atkinsona i Shiffrina [6]. W istocie zakładali oni istnienie także niewielkich co do pojemności wstępnych form pamięci związanych z samymi układami percepcji. Lata 60. to czas prowadzenia klasycznych już dziś eksperymentów pamięciowych. Należy do nich efekt zapamiętywania kilku ostatnich słów z serii (*recency effect*), gdzie po odczekaniu 5–10 s przypominane są także słowa wcześniej usłyszane. Inne zadania weryfikowały różnice w systemach kodowania pamięci. Uczestnicy prób w krótkim okresie lepiej przypominali sobie serie słów zróżnicowanych akustycznie („niezafałszowanych” pokrewieństwem akustycznym), a słów zbliżonych znaczeniowo – w dłuższym dystansie czasowym. Wskazywało to, iż pamięć krótkoterminowa koduje się bardziej akustycznie, a długoterminowa – zna-

czeniowo. Odnajdywano wreszcie kazuistyczne przypadki uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w których zaburzeniu uległa wyłącznie pamięć krótkoterminowa lub długoterminowa [7]. Z kolei już na początku lat 70., za sprawą dalszego rozwoju psychologii eksperymentalnej, zaczęto wykazywać wewnętrzne słabości koncepcji Atkinsona i Shiffrina. Baddeley i Hitch [8] zauważyli, iż obciążenie kilkoma zadaniami (np. przypominanie liczb i rozwiązywanie zadań logicznych) ogranicza tempo ich wykonywania, ale są nadal realizowane równolegle. Pacjenci z poważnymi uszkodzeniami OUN, chociaż np. „blokowali się” w zakresie opanowania nowych informacji językowych, radzili sobie w sposób zadowolający z czynnościami codziennymi. Oznaczało to, że istnieje szereg równoległych dróg przetwarzania danych.

STRUKTURA PAMIĘCI OPERACYJNEJ

Pamięć operacyjna odpowiada za organizację aktualnie dziejących się, złożonych czynności psychicznych. Przeprowadzono wiele prób jej strukturalizacji, biorąc za podstawę różnorodne właściwości [5, 9]:

1. model „klasyczny”, według głównych typów równolegle przetwarzanych informacji
2. model hierarchiczny, niezależny od typów informacji
3. strukturalizacja pamięci operacyjnej poprzez wyróżnienie jej podstawowego procesu.

1. Model „klasyczny”, według głównych typów równolegle przetwarzanych informacji.

Podział pamięci operacyjnej według głównych rodzajów przetwarzanych informacji jest wspólnie najpopularniejszym, a zarazem – jak już wskazywano powyżej – historycznie pierwszym w ogóle tego typu modelem. Najważniejszymi cechami pamięci operacyjnej byłaby zdolność do równoległego przetwarzania odmiennych informacji, a ostatecznie – ich synteza. To podział wskazujący na centralne usytuowanie pamięci operacyjnej na skrzyżowaniu różnorodnych zjawisk psychofizjologicznych – nie tylko języka i wyobrażeń wzrokowo-przestrzennych, ale także uczenia się, wnioskowania, uświadamiania, planowania, strategii itp.. Model ten, według Baddeleya i Hitcha [8], wygląda następująco:

- a. kontroler uwagi/centrum wykonawcze (*attentional controller/central executive*)
- b. podsystem fonologiczny/artykulacyjny (*phonological/articulatory loop*)
- c. podsystem wzrokowo-przestrzenny (*visuo-spatial sketchpad*).

- a. W systemie tym kontroler uwagi sprawuje funkcje zwierzchnie nad obiema pozostałymi częściami. Niewydolność tych funkcji prowadzi do zespołu zaburzeń wykonawczych (*dysexecutive syndrome*) opisanego przez Baddeleya [5]. Przy założeniu, że lokalizacją kontrolera uwagi jest płat czołowy, zespół ten zbliża się pojęciowo do zespołu przedczołowego. Lokalizacja ta jest prawdopodobna, ale nie do końca lub nie w całości pewna. Miarą aktywności kontrolera uwagi jest to, że w przypadku procesów psychoorganicznych, jak wczesne stadia choroby Alzheimera, deficyty koordynacji czynności poznawczych są większe niż deficyty samych czynności [10]. Podobnie stwierdzono, że niedomoganie w koordynacji/zarządzaniu wykonywanymi czynnościami jest najpoważniejszym predyktorem oporności na rehabilitację w uszkodzeniach OUN [5]. Możliwość kierowania kilkoma zadaniami naraz jest jedną z najbardziej charakterystycznych właściwości centrum wykonawczego. Inne, postulowane, to np.: koncentracja uwagi, przenoszenie uwagi pomiędzy zadaniami, wykorzystywanie różnych aspektów pamięci długoterminowej (deklaratywnej i niedeklaratywnej).
- b. Podsystem fonologiczny odpowiada za przetwarzanie informacji dźwiękowych, zarówno akustycznych (nonsensownych), jak i – przede wszystkim – tych związanych z językiem. Odpowiada m.in. za typową próbę z przypominaniem cyfr. Ślady pamięciowe zanikają – o ile nie zostaną powtórzone – w ciągu 2–3 s. Jeśli kolejne informacje nie napływają, mogą być odtwarzane w pętli, „bez końca”. W przypadku natłoku danych ujawnia się ograniczona pojemność systemu. Widoczna jest ona również w mniejszej liczbie zapamiętanych słów wielosylabowych (vs takiej samej liczbie słów jednosylabowych) lub mniejszej liczbie zapamiętanych słów o podobnym brzmieniu (zróżnicowanych w niewielkim stopniu). Ostatecznie pamięć operacyjna obejmuje nie konkretną liczbę słów, lecz liczbę słów w ciągu ok. 2 s. Podsystem fonologiczny ma pracować w czasie rzeczywistym, generując aktywność subwokalną. Badania z pozytonową tomografią emisyjną (PET, *positron emission tomography*) dowodzą, że przechowywanie informacji w podsystemie artykulacyjnym dokonuje się w okolicy lewej bruzdy Sylwiusza, a stałe „próbkiowanie” sygnału w ośrodku Broca [11, 12]. Natomiast nie potwierdzono domniemanego związku podsystemu artykulacyjnego z rozumieniem [13]. Podsystem artykulacyjny odgrywa kluczową rolę w przyswajaniu nowych słów lub nowego języka [5].
- c. Podsystem wzrokowo-przestrzenny pozostaje odpowiedzialny za przetwarzanie dwóch typów informacji. Obecne dane nie pozwalają na opis z taką precyzją, jak to ma miejsce w przypadku podsystemu fonologicznego. W szczególności nie są jasne przesłanki eksperymentalne, czy informacje wizualne i ocena przestrzenna mogą (i w jakim stopniu) być przetwarzane osobno [14]. Pewien stopień nakładania się dotyczy zapewne wszystkich podsystemów – np. można wspomagać zapamiętanie tekstu schematami wzrokowymi. Jednocześnie „szum wzrokowy” nie zaburza istotnie przetwarzania materiału słownego, a zaburza je dopiero „szum słowny” [15]. Złożone opisy eksperymentalne znajdują odniesienie w złożonych lub niespecyficznych opisach PET psychofizjologicznych substratów podsystemu wzrokowo-przestrzennego obejmujących płaty ciemieniowe, potyliczne i czołowe [12]. Analogiczny stopień rozproszenia zbliżałby badaczy raczej do eksploracji hipotetycznego engramu (domniemanej, podstawowej jednostki pamięci). Jak wiadomo, ostatecznie wykazano, że engramy mają raczej charakter „sieciowy”, a nie „zdeponowany” w jakimś konkretnym miejscu OUN [16].
2. Model hierarchiczny, niezależny od typów informacji. Strukturalizacja w oparciu o hierarchię przetwarzania informacji. Według Perry’ego i wsp. [9] pamięć operacyjna posiada 2 poziomy działania:
- a. pierwszy polega na czasowym przechowywaniu informacji (*transient online storage*)
- b. drugi poziom obejmuje pierwszy, ale przede wszystkim jego istotą jest opracowywanie informacji i działanie według określonych strategii (*executive-functioning*).
- a. Element ten mógłby się wydawać niemalże prostą kontynuacją jeszcze koncepcji pamięci krótkoterminowej według Atkinsona i Shiffrina [6], ale tak nie jest. Podkreśla się, że przechowywanie bieżących informacji ma charakter interaktywny z rzeczywistością (zwykle opisuje się to komputerowym terminem *online*). Byłaby więc to raczej intrapsychiczna, mentalna reprezentacja zmieniającej się rzeczywistości. Taki obraz jawi się z klasycznych już eksperymentów i opisów Baddeleya [5]. Również odmiennie od pamięci krótkoterminowej określa się długość przechowywania informacji; nie w sekundach czy minutach, lecz raczej „do ukończenia zadania”. Przechowywanie może więc być tylko „celowe”. Oczywiście podstawowa różnica dotyczy stopnia

złożoności modelu – pamięć krótkoterminowa odnosi się do przechowywania informacji – tylko jednego z szeregu elementów funkcjonalnych pamięci operacyjnej (jednego z co najmniej trzech).

- b. Ten tryb wynika ze złożonego charakteru zadania; o ile wymagana jest kategoryzacja, określona strategia itp., pamięć operacyjna przestaje wyłącznie odzwierciedlać tok rzeczywistości – staje się prawdziwym centrum wykonawczym. Podporządkowanie wówczas elementów ściśle pamięciowych przejawia się m.in. w selektywnym wykorzystaniu (przypominaniu) informacji niezbędnych w danej sytuacji.
3. Strukturalizacja pamięci operacyjnej poprzez wyróżnienie jej podstawowego procesu.

Nierzadko i trochę niehistoriozoficznie formułowane są tezy o hipotetycznym, wiodącym zjawisku psychicznym w obrębie pamięci operacyjnej. Sprawia to wrażenie tęsknoty za wygodnym w zrozumieniu i zastosowaniu, unitarystycznym modelem pamięci krótkoterminowej Atkinsona i Shiffrina [6]. Pokusie tego typu uległa również sama Goldman-Rakic [17], współcześnie najaktywniejsza protagonistka koncepcji pamięci operacyjnej, według której istotą zjawiska jest *przeżywanie symboliczne* rzeczywistości bez jej bezpośredniego doświadczania.

Powyższe interpretacje nie wyczerpują ani innych proponowanych definicji pamięci operacyjnej, ani ich jeszcze odleglejszych „kontaminacji” pojęciowych. Goldman-Rakic [16] wymienia na przykład dwie takie oboczności terminu. Są istotne, ponieważ upowszechniły się jeszcze przed obecną, najpopularniejszą wykładnią. W pierwszym przypadku chodzi o wariant labiryntu, w którym szczury uczą się, że w danym miejscu pokarm może być znaleziony tylko raz w trakcie jednej sesji. To jednak – odnosząc do ludzi – test na pamięć długoterminową. W drugim przypadku chodzi o odmianę naukowego modelowania zachowań, gdzie tzw. pamięć operacyjna byłaby systemem optymalizującym zachowania. Tak użyty termin nie odnosił się jednak do pamięci jako zjawiska psychofizjologicznego [18].

MODELE PAMIĘCI OPERACYJNEJ W SCHIZOFRENII

Ogół zaprezentowanych uwag może do pewnego stopnia sugerować brak ogólnie przyjętej definicji pamięci operacyjnej, a to z kolei podważałoby trafność całej koncepcji. Tymczasem okazuje się, że techniki eksperymentalne stosowane typowo w ocenie funkcji pamięci operacyjnej

mogą nawet lepiej prognozować sukces w wykonywaniu zadań niż bardziej tradycyjne testy psychometryczne [19]. Według niektórych badaczy wyniki pomiarów funkcji pamięci operacyjnej są w istocie pomiarami sprawności wnioskowania w dosłownym tego znaczeniu [20].

Pojęcie pamięci operacyjnej kształtowało się przez kilkadziesiąt lat. Na rozwój ten podstawowy wpływ (a początkowo praktycznie wyłączny) miały techniki eksperymentalne. Nadal „opis psychometryczny” pamięci operacyjnej – opis poprzez konkretny paradygmat badawczy – ma podstawowe znaczenie w dyskusji na jej temat. Każde zatem twierdzenie dotyczące pamięci operacyjnej wymaga odniesienia zarówno do konkretnego testu, jak i do konkretnego zaburzenia [21]. Poniżej przedstawiony przegląd badań pamięci operacyjnej w schizofrenii jest więc w równym stopniu przeglądem technik, jak i wyników ich zastosowania „tylko” w obrębie schizofrenii.

Park i Holzman [22] stwierdzili w typowym dla badań pamięci operacyjnej paradygmacie zakresu zapamiętanych cyfr brak upośledzonego powtarzania. Sugerowano natomiast deficyt sprawności wzrokowo-przestrzennej.

Goldberg i wsp. [23] potwierdzili, że chorzy zapamiętują analogiczną do osób zdrowych liczbę cyfr w przypadku powtarzania „w przód”, natomiast „w tył” ujawnia się istotny deficyt związany – jak założyli – z niewydolnością kontrolera uwagi obciążonego „odwracaniem” kolejności w serii cyfr.

Dyskutowana jest pozycja dużej grupy testów, którym przypisuje się przeważnie „przedczołową” specyficzność diagnostyczną. Należą tu: *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), Test Kategorii, niektóre wersje *Continuous Performance Test* (CPT) oraz różne odmiany „zamków/wież”, jak *Tower of London* (Hanoi, Toronto). Goldman-Rakic [17] stwierdziła, iż dwie właściwości istotnie łączą tego typu testy z oceną funkcjonowania pamięci operacyjnej: (1) wszystkie wymagają złożonego wzorca funkcjonowania uwzględniającego instrukcje i cele, brania pod uwagę bieżącego doświadczenia i zwrotnych informacji, wymagają wreszcie zaplanowania określonej strategii, (2) wszystkie testy posiadają wspólny substrat neurofizjologiczny – jedynie lub dominujący – okolice przedczołowe kory mózgu.

Najpopularniejszym z tych narzędzi jest WCST. Przy jego zastosowaniu Braff i wsp. [24] wykazali „umiarkowany” wzrost liczby perseweracyjnych błędów w ogólnej populacji chorych na schizofrenię, a równocześnie relatywnie wyższe wyniki tego wskaźnika w postaciach „kraeplinow-

skich” schizofrenii – z przewagą objawów negatywnych. Autorzy sugerowali więc, iż zróżnicowanie to dowodzi „siły” WCST w diagnostycznym różnicowaniu w przeciwieństwie do innych, najwyraźniej mniej specyficznych technik pomiarowych (np. Halstead-Reitan).

Dieci i wsp. [25] stwierdzili silną korelację wyników WCST z *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised* (WAIS-R). Najwyżej korelowały parametry „ukończone kategorie” i „liczba błędów” z całkowitym wynikiem WAIS-R (odpowiednio: +0,65 i -0,68; współczynniki Spearmana). Obie metody oceniono jako „analogicznie skuteczne” w badaniach różnicujących chorych na schizofrenię i osoby zdrowe. Wynikom WCST nie można jednak było przypisać żadnej specyficzności w zakresie profilu poznawczego; uznano więc, że zakres rezultatów odzwierciedla raczej część bardziej zgeneralizowanej niedomogi neuropsychologicznej.

Stratta i wsp. [26] rozważali trafność badań pamięci operacyjnej za pomocą WCST. W swojej pracy zastosowali duży zestaw technik tradycyjnie łączonych z oceną pamięci operacyjnej oraz przeprowadzili porządkowy pomiar stanu klinicznego (Skala Manchesterska [27]). Wszystkie narzędzia potwierdziły istotne różnice występujące pomiędzy chorymi i osobami zdrowymi. Jednocześnie jednak poza jednym, wyizolowanym efektem wyniki WCST nie korelowały z żadnymi pomiarami „kognitywnymi” (zarówno w podsystemie artykulacyjnym, jak i wzrokowo-przestrzennym) ani nie wykazano związku WCST z cechami klinicznymi. Najogólniejszym wnioskiem okazały się więc koncepcyjne wątpliwości, czy czynności wykonawcze oceniane za pomocą WCST odnoszą się ściśle do funkcji przypisywanych pamięci operacyjnej.

W kolejnej pracy tego samego zespołu Stratta i wsp. [28] wykazali, że nawet niewielka zmiana w procedurze zastosowania WCST może znacząco wpłynąć na ostateczne rezultaty. Około $\frac{2}{3}$ z grupy chorych na schizofrenię znacząco poprawiło swoje rezultaty, kiedy zachęcono ich do głośnego określania, na podstawie jakiego kryterium dobierają kolejną kartę. Równocześnie u części chorych z dominującymi objawami negatywnymi liczba perseweracyjnych błędów nawet wzrosła.

Z kolei Nieuwenstein i wsp. [29] dokonali porównania WCST z *Continuous Performance Test* (CPT). Oba testy: (1) korelowały istotnie (ale słabo co do siły) z objawami negatywnymi, (2) z wymiarem dezorganizacji korelowała liczba perseweracji WCST, natomiast nie ujawniono znaczącego związku z wynikami CPT, (3) wreszcie ani WCST, ani CPT nie korelowały istotnie z objawami pozytywnymi. Uznano, iż oddziaływanie objawów psychopatologicznych z wy-

kami funkcji kognitywnych pozostaje „słabe” lub że nawet zjawiska te są „relatywnie niezależne”.

Złożonym wewnątrznie narzędziem jest również test literowo-liczbowy zapamiętanego zakresu (LNS, *Letter-Number Span*), w którym badany jest obciążony – oprócz typowego przypomnienia – separowaniem liczb od liter. Gold i wsp. [30] stwierdzili za pomocą LNS niedomogę podsystemu fonologicznego pamięci operacyjnej w schizofrenii, a ponadto wykazali, że jest znaczącym predyktorem wyników WCST (tłumaczącym 54% wariancji wyników WCST w modelu regresyjnym).

Perry i wsp. [9] przeprowadzili serię testów neurokognitywnych u chorych na schizofrenię. Wykorzystane techniki powtarzały liczne rozproszone wcześniejsze pomiary innych autorów, częściowo zaś użyto nowych metod. Praca miała kluczowe znaczenie dla obecnego etapu badań; weryfikowała praktycznie całość zgromadzonych dotychczas danych. Stwierdzono, że:

- W zakresie powtarzania cyfr zarówno „w przód”, jak i „w tył” dochodziło do pogorszenia wyników u chorych na schizofrenię. Nie potwierdzono więc opisywanego wcześniej zróżnicowania. Pacjenci wykonywali testy gorzej o około jedno odchylenie standardowe w obu wariantach testu. Sugerowało to brak specyficzności patomechanizmów leżących u podstawy tych efektów. Nie stwierdzono ani zróżnicowania diagnostycznego wyników (głównie: schizofrenia paranoidalna vs niezróżnicowana), ani zależnego od rodzaju neuroleptyku (środki klasyczne vs atypowe). Wydaje się jednak, co należałoby zgłosić jako zastrzeżenie, iż pacjenci wyraźnie „ciążyli” w kierunku chroniczności obrazu klinicznego. Grupa w połowie składała się z enigmatycznego podtypu „niezróżnicowanego” (choć formalnie tylko w jednym przypadku rozpoznano schizofrenię rezydualną). Tezę tę poświadczaloby to, że 37 chorych rekrutowało się z oddziału dla przewlekłe chorych. Wreszcie kolejny eksperyment (patrz poniżej) pośrednio potwierdzałby tę wątpliwość.
- W dużym zestawie testów (zakresy zapamiętywanych cyfr, zakresy zapamiętanych działań przestrzennych) wykonywanych zarówno „w przód”, jak i „w tył” oraz w mieszanej próbie z literami + cyframi (sekwencjonowanie) uzyskano powszechnie gorsze wyniki u chorych. Niemniej przypomnienie cyfr „w przód” było nieistotnie (jako jedyny wynik) obniżone w porównaniu z osobami zdrowymi. Potwierdzało tym samym cytowane wyniki Goldberga i wsp. [23]. Natomiast nie potwierdzono jakiegokolwiek zróżnicowania specyficznego dla schizofrenii pomiędzy podsystemami artykulacyjnymi i wzrokowo-przestrzennymi (jak np. u Parka i Holzmana [22]).

- Wyniki testów wymagających m.in. dedukcji i kategoryzacji dały zmienne rezultaty. W przypadku WCST liczba ukończonych kategorii była istotnie niższa wśród osób chorych, a ilość perseweracyjnych błędów wyższa (podobnie jak w pracy Braffa i wsp. [31]). Natomiast Test Kategorii nie zróżnicował grup w żadnym stopniu. W związku z tym autorzy bardziej skłonni byli raczej doszukiwać się błędu metodologicznego niż potwierdzić, że istotnie chorzy i zdrowi choćby częściowo mogli dzielić ten sam zakres rezultatów. Przyjęto, że chociaż porównywane grupy nie różniły się wykształceniem, to jednak błędem było badanie wśród osób z generalnie niższym poziomem edukacji, co naraziło wyniki Testu Kategorii na większą zmienność. Sytuacja ta nie jest jednak aż takim zaskoczeniem, jak sugerowałiby autorzy, gdyż już 20 lat wcześniej udowodniono, że Test Kategorii i WCST nie są wzajemnie „zastępowalne” diagnostycznie [32].
- Wyniki *Tower of Hanoi* – będącego analogiem bardziej znanego testu strategicznego *Tower of London* oraz WCST istotnie korelowały z objawami negatywnymi zmierzonymi za pomocą SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* [33]); dotyczyło to liczby perseweracji w WCST oraz liczby ruchów niezbędnych do rozwiązania *Tower of Hanoi*. Nie wykazano natomiast związków z czynnikami pozytywnym i dezorganizacji wyodrębnionymi z SAPS / SANS [33, 34].

Podsumowując te spostrzeżenia, autorzy zbliżyli się do stanowiska Braffa [31], iż w schizofrenii istnieje raczej uogólniony, niespecyficzny zespół deficytów neurokognitywnych. Podkreślili, że ujawniono „zależną od testu” zmienność wyników wielu narzędzi. Nadal – w 1991 r. – nie osiągnięto konsensusu w podstawowych kwestiach merytorycznych i metodologicznych. Na podstawie przeprowadzonych badań Perry i wsp. [9] zaproponowali uporządkowanie istniejących technik badawczych według zakładanej specyficzności pomiarowej:

1. poziom pierwszy – przypomnienie cyfr, liter itp. „w przód” – stan angażujący wyłącznie „sekcję” przechowywania informacji w obrębie pamięci operacyjnej
2. poziom drugi – odtwarzanie „w tył” z niezbędnym udziałem kontrolera uwagi „odwracającego” kolejność znaków
3. poziom trzeci – testy wymagające dedukcji i abstrakcyjnej kategoryzacji, np. Test Kategorii; natomiast szczególnie „hybrydą”, którą należałoby zaliczyć częściowo jeszcze do tej grupy, a częściowo już do następnej, byłby WCST
4. poziom czwarty – testy związane z wypracowaniem złożonej strategii – należą tu skonstruowane według

podobnej zasady różnego rodzaju „zamki”/„wieże” (*Tower of London*, Hanoi, Toronto); przyjęcie przez uczestnika określonej strategii jest również niezbędne podczas wykonywania zadań WCST.

Powyższy podział nie jest rzecz jasna tylko przeglądem możliwości metodologicznych; według Perry’ego i wsp. może się stać empiryczną przesłanką do strukturalizacji pamięci operacyjnej z jej podziałem funkcjonalnym na prostsze „przechowywanie” informacji i bardziej złożone działania wymagające uaktywnienia kontrolera uwagi. Jest to więc doświadczalne uzasadnienie dla modelu hierarchicznego pamięci operacyjnej przedstawionego wcześniej.

Należy też podsumować rozproszone wyniki porównań WCST z pomiarami klinicznymi. Stwierdzono empirycznie następujące relacje:

1. związki WCST z objawami negatywnymi – zwłaszcza w zakresie dwóch wskaźników „perseweracji”; to najczęściej stwierdzany typ relacji (np. Braff i wsp. [24]; Perry i wsp. [9])
2. równocześnie obecne, ale zarazem niespecyficzne związki z objawami pozytywnymi i negatywnymi [35]
3. związki słabe lub brak związków [26, 29, 36].

Najogólniejszym wnioskiem z powyższych doświadczeń i przeglądów byłoby uznanie co najmniej niespecyficznej relacji pomiędzy kategoriami WCST a wymiarem negatywnym.

PODSTAWY NEUROFIZJOLOGICZNE PAMIĘCI OPERACYJNEJ

Nie ma pewności, gdzie znajduje się „pętla artykulacyjna” (*articulatory loop*) oraz „szkicownik wzrokowo-przestrzenny” (*visuospatial sketchpad*), nie wiemy wreszcie, gdzie jest „centrum wykonawcze” (*central executive*) [8]. Istnieją tylko liczne, mniej lub bardziej uprawdopodobnione, lokalizacje. Ogół tych koncepcji można byłoby podzielić na takie, w których wskazuje się na określone struktury OUN, oraz na takie, w których zakłada się udział złożonych i często rozproszonych układów, obwodów, pętli itp.

Najczęściej poszukiwania wiążą się z założeniem istnienia w schizofrenii dysfunkcyjności okolic przedczołowych (wspomniany *dysexecutive syndrome* Baddeleya). Zespół objawów negatywnych i dezorganizację w schizofrenii możemy rozumieć jako niedomogę pamięci operacyjnej związanej czynnościowo z okolicami przedczołowymi. To właśnie okolice przedczołowe miałyby „nadażać” interpretacjami za bieżącym tokiem danych oraz „decydować” o przypomnieniu zachowanych informacji.

Gur i wsp. [37] przeprowadzili analizę korelacji wyników testów podstawowych funkcji neurokognitywnych z objętością (redukcją) kory w okolicach przedczołowych (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI, *magnetic resonance imaging*]). Stwierdzane u osób zdrowych istotne korelacje zwykle były słabiej wyrażone u pacjentów. Zauważono następujące lokalizacje funkcji neurokognitywnych:

- myślenie abstrakcyjne: mężczyźni – kora grzbietowo-boczna, kobiety – kora grzbietowo-boczna i grzbietowo-przyśrodkowa
- uwaga – kora grzbietowo-boczna i grzbietowo-przyśrodkowa
- pamięć przestrzenna – kora nadoczodołowa boczna i przyśrodkowa
- wyobraźnia przestrzenna – kora nadoczodołowa boczna
- pamięć słowna – kora nadoczodołowa przyśrodkowa.

Ten sam zespół autorów [38] skorelował również wyniki testów podstawowych funkcji neurokognitywnych z objętością (redukcją) kory w strukturach skroniowo-limbicznych. Ujawniono tylko jeden istotny statystycznie związek występujący powszechnie we wszystkich analizowanych podgrupach (zdrowi, chorzy, mężczyźni, kobiety):

- pomiędzy objętością hipokampu i sprawnością pamięci.

Występowały natomiast szczegółowe, wewnętrzne różnice pomiędzy poszczególnymi pododmianami pamięci (słowna lub przestrzenna) a wielkością hipokampu. Charakterystyczne, iż jądra migdałowe nie korelowały z żadną funkcją neurokognitywnych. Pozostałe, ograniczone już tylko do pewnych podgrup, istotne korelacje to:

- u zdrowych kobiet – pamięć przestrzenna z wielkością górnego zakrętu skroniowego i biegunem skroniowym oraz z biegunem skroniowym – pamięć słowna, wyobraźnia przestrzenna i myślenie abstrakcyjne
- u zdrowych mężczyzn – korelacja uwagi z wielkością górnego zakrętu skroniowego.

Ogół powyższych spostrzeżeń [38, 39] potwierdza przedczołową (głównie grzbietową) lokalizację najważniejszych funkcji poznawczych – w tym osiowej dla koncepcji pamięci operacyjnej funkcji *uwagi* – oraz przeważnie „pamięciową” czynność płatów skroniowych. Jednocześnie ograniczeniem w tym przypadku jest podstawowy „substrat” badawczy – zmniejszenie ilości substancji szarej. Jest to efekt niestały i ograniczony w swoim zakresie. Generalne redukcje w schizofrenii dotyczą ok. 6% objętości substancji szarej u chorych mężczyzn i 3% u kobiet [40]. Ilościowo redukcje te są jednak znacznie większe w obszarach skro-

niowych i czołowych i na przykład dla grzbietowo-bocznej kory przedczołowej osiągają ok. 10% (9% kobiety, 11% mężczyźni), a dla hipokampu 7% i 8,5% (odpowiednio: mężczyźni i kobiety). Jedynie wyjątkowo ujawniają się większe zmiany. Zwracają tu uwagę dwa efekty występujące wyłącznie u chorych kobiet: (1) 23-procentowa redukcja objętości kory w bocznych okolicach nadoczodołowych oraz (2) wzrost (!) objętości jąder migdałowych; jest to jedyny przyrost objętości substancji szarej, jaki w ogóle zaobserwowano u osób chorych na schizofrenię [38, 39]. Oba efekty wydają się nieprzypadkowe; nadoczodołowe okolice kory i jądra migdałowe są funkcjonalnie połączone i zaangażowane w kształtowanie zachowań emocjonalnych [41, 42]. Przeważające zmiany nadoczodołowe u kobiet i grzbietowe u mężczyzn mogą sugerować różnice międzypłciowe w typach klinicznych schizofrenii.

Odmianą od opisanej powyżej (MRI) techniką dowodzenia określonych lokalizacji są badania funkcjonalne OUN. Wyniki pozostają wprawdzie zasadniczo zbliżone, niemniej te z reguły niewielkie pod względem liczebności prace obciążone są dużym ryzykiem niestabilności. Na przykład Manoach i wsp. [42] stwierdzili znaczącą niestabilność retestową wyników funkcjonalnego MRI wśród chorych na schizofrenię. Nakazuje to ostrożność w ocenie ogromnej liczby doniesień wykorzystujących czynnościowe neuroobrazowanie. Pomimo dbałości o metodologiczne szczegóły (wiarygodne „obciążenie” pamięci operacyjnej, trafna diagnoza, staranne uśrednianie wyników, inne) retest badania nie udało się [43].

Jak już wcześniej wspomniano, drugą grupą koncepcji neurofizjologicznych pamięci operacyjnej są te, w których odnosi się jej czynność do złożonych czy nawet rozproszonych układów OUN. Odpowiednio w schizofrenii mielibyśmy do czynienia z globalnym defektem zaburzającym pamięć operacyjną. Przykładem tego typu podejścia może być hipoteza „poznawczej dysmetrii” [43]. Jej autorzy uważają, że po heurystycznym „zużyciu się” podejścia kategoryalnego (dominującego w latach 80.) i „regresji” podejść wymiarowych do poziomu quasi-kategoryalnego (w latach 90.) czas na ich teorię, za pomocą której można zbudować wręcz unitarystyczny model schizofrenii. Bazę dla niego stanowiłby układ/obwód: kora mózgu – mózdzek – wzgórze – kora mózgu (tu: zwłaszcza kora przedczołowa). To brak „płynności” myślenia – jak w koncepcjach Bleulera – spowodowany brakiem „płynności” funkcjonowania opisanego obwodu powodowałby rozwój choroby. W tego typu obrazie patofizjologicznym schizofrenii centralne miejsce należałoby do opisanych wcześniej mechanizmów działania *online* pamięci operacyjnej.

Nieco „węższą”, dość często lansowaną, podstawą neurofizjologiczną pamięci operacyjnej, a zarazem – co zapewne nie jest przypadkowe – obszarem dociekań patofizjologicznych w odniesieniu do schizofrenii w ogóle, jest układ sprzężeń zwrotnych pomiędzy korą przedczołową i jądrami podstawy. Taki wniosek nasuwa się zwłaszcza tym badaczom, którzy – stosując duże zestawy testów neurokognitywnych – ciążą we wnioskach ku rozpoznaniu globalnego korowo-podkorowego defektu poznawczego w schizofrenii [9, 44].

W istocie nie ma zasadniczych sprzeczności pomiędzy zarysowanymi powyżej koncepcjami „zlokalizowanymi” i „rozproszonymi” pamięci operacyjnej. OUN działa w systemie sprzężeń zwrotnych i zawsze objawy psychopatologiczne stanowią wyraz całkowitej niezdolności do kompensacji zaburzeń. Tym bardziej odnosi się to do polimorficznej w swej strukturze pamięci operacyjnej.

WNIOSKI

Koncepcja pamięci operacyjnej sprawia wrażenie kompromisowej. Historycznie była nie tylko wyjściem ze zbyt już konserwatywnego opisu pamięci krótkoterminowej, ale przede wszystkim próbą budowy jednolitego modelu poznawczego funkcjonowania człowieka. Jej podstawy eksperymentalne i opis neurofizjologiczny pozostają jednak, jak dotychczas, nieustabilizowane. Większość badań potwierdza obecność istotnych zaburzeń pamięci operacyjnej w schizofrenii, ale dotyczy to raczej wskaźników globalnych. Bardziej specyficzne oceny i ich odniesienie do stanu klinicznego obarczone są różnego rodzaju wątpliwościami metodologicznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997; 11: 437-446.
2. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV et al. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000; 109: 743-752.
3. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International Universities Press, Madison 1987, Connecticut. Tłumaczenie z: Bleuler E. *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenen*. W: Aschaffenburg G. *Handbuch der Psychiatrie, część IV, tom I* Deuticke, Leipzig 1911.
4. Hebb DO. *Organization of behavior*. Wiley, New York 1949.
5. Baddeley AD. The fractionation of working memory *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13468-13472.
6. Atkinson R, Shiffrin R. *Human memory: a proposed system and its control process*. W: Spence K, Spence J (red). *The psychology in learning and motivation: Advances in research and theory*. Academic Press, New York 1968.
7. Shallice T, Warrington EK. Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol* 1970; 22: 261-273.
8. Baddeley AD, Hitch G. *Working memory*. W: Bower GA (red). *The Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, New York 1974; 8: 47-89.
9. Perry W, Heaton RK, Potterat E et al. Working memory in schizophrenia: transient online storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27: 157-176.
10. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S et al. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 1991; 114: 2521-2542.
11. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; 362: 342-345.
12. Jonides J, Smith EE, Koeppe RA et al. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature (London)* 1993; 363: 623-625.
13. Vallar G, Shallice T. *Neuropsychological Impairments of Short-Term Memory*. Cambridge Univ Press, Cambridge 1990.
14. Farah MJ. Is visual imagery really visual? Overlooked evidence from neuropsychology. *Psychol Rev* 1988; 95: 307-317.
15. Quinn J, McConnell J. Irrelevant pictures in visual working memory. *Q J Exp Psychol* 1996; 49A, 200-215.
16. Goldman-Rakic PS. *Memory: Recording experience in cells and circuits: Diversity in memory research*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13435-13437.
17. Goldman-Rakic PS. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. W: Carroll B, Barrett JE (red). *Psychopathology and the brain*. Raven Press, New York 1991.
18. Newell A, Simon HA. *Human Problem Solving*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1972.
19. Christal RE. Comparative Validities of ASVAB and LAMP Tests for Logic Gate Learning. Armstrong Laboratory, Brooks 1991.
20. Kyllonen PC, Christal RE. Reasoning ability is little more than working memory capacity. *Intelligence* 1990; 14: 389-433.
21. Chen E, McKenna P. *Memory dysfunction in schizophrenia*. W: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE (red). *A neuropsychological perspective*. Wiley, New York 1996.
22. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 975-982.
23. Goldberg T, Torrey E, Gold J et al. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23: 71-85.
24. Braff DL, Heaton R, Kuck J et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schiz-

- ophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 891-898.
25. Dieci M, Vita A, Silenzi C et al. Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Sch Res* 1997; 25: 33-42.
 26. Stratta P, Daneluzzo E, Prosperini P et al. Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to 'working memory' capacity? *Schizophrenia Research* 1997; 27: 11-19.
 27. Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55: 299-308.
 28. Stratta P, Mancini F, Mattei P. Remediation of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychopathology* 1997; 30: 59-66.
 29. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. J Psychiatr Res* 2001; 35: 119-125.
 30. Gold J, Carpenter C, Randolph C et al. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 159-165.
 31. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1993; 19: 233-259.
 32. Pendleton MG, Heaton RK. A comparison of the Wisconsin Card Sorting Test and the Category Test. *J Clin Psychol* 1982; 38: 392-396.
 33. Andreasen NC. *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City 1983, IA, The University of Iowa.
 34. Andreasen NC. *The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City 1984, IA, The University of Iowa.
 35. Roberts DL, Penn DL. *Social Cognition in Schizophrenia: From Evidence to Treatment*, Oxford University Press, 2013.
 36. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 340-345.
 37. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A et al. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 761-768.
 38. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE et al. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 769-775.
 39. Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB et al. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 905-911.
 40. Damasio AR. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26: 83-86.
 41. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 295-307.
 42. Manoach D, Halpern E, Kramer T et al. Test-retest reliability of functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 955-958.
 43. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24(2): 203-218.
 44. Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120: 1823-1843.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-353 Warszawa, ul. Szczęśliwicka 36