

PAMĚŤ A SCHIZOFRENIE

PhDr. Mabel Rodriguez^{1,2,3}, MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,2,4}

¹ Psychiatrické centrum Praha, ² Centrum neuropsychiatrických studií,

³ Katedra psychologie, Filozofická fakulta, UK v Praze,

⁴ 3. lékařská fakulta, UK v Praze

Kognitivní deficit u schizofrenie se zásadně podílí na podobě výsledných stavů onemocnění, včetně pracovního a sociálního zařazení. Jedním z klíčových kognitivních postižení jsou poruchy paměti, které mohou ovlivňovat i ostatní kognitivní funkce. Neuropsychologie je poznamenána nejednotnou terminologií paměti. Nověji byly popsány neuroanatomické koreláty poruch paměti u schizofrenie: prefrontální kortex, hipokampus, temporální lalok, gyrus temporalis superior, gyrus parahippocampalis, objem bílé hmoty mozečku. Výzkum paměťového deficitu u schizofrenie se soustřeďuje především na pracovní paměť a na poruchy informačního processingu: zpomalení zpracování, poruchy koordinace a organizace informací. V terapii kognitivního deficitu, včetně poruch paměti u schizofrenie, se uplatňuje komplexní přístup s využitím rehabilitačních technik a terapie anti-psychotiky druhé generace. Kromě nízké potřeby podávání přídatné anticholinergní medikace byl u všech nových antipsychotik prokázán pozitivní efekt na kognitivní funkce. Experimentálně se testují i další farmakologické možnosti.

Klíčová slova: paměť, schizofrenie, kognitivní funkce.

Klíčové slova MeSH: pamäť, schizofrénia; poruchy pamäti; poznávanie; poruchy kognitívne.

MEMORY AND SCHIZOPHRENIA

Cognitive deficit in schizophrenia plays a key role in the functional outcome of the disorder, including occupational and social functioning. One of the principal cognitive dysfunctions is memory impairment that can affect significantly other cognition. Neuropsychology suffers from disagreement on memory terminology. Neuroanatomical brain structures related to the memory deficit in schizophrenia have been recently identified: prefrontal cortex, hippocampus, temporal lobe, superior temporal gyrus, parahippocampal gyrus, cerebellum white matter volume. Research of memory deficit in schizophrenia is focused primarily on working memory and dysfunction of information processing: slow processing, impaired coordination and organization of information. In the treatment of cognitive deficit, a complex approach is being used, combining rehabilitation techniques and administration of the second-generation antipsychotics. In addition to a decreased need for adjuvant anticholinergic medication, all new antipsychotics have proven to be effective in improving cognitive deficit. Other experimental pharmacological options are currently under investigation.

Key words: memory, schizophrenia, cognition.

Key words MeSH: memory; schizophrenia; memory disorders; cognition disorders.

1. Kognitivní deficit u schizofrenie

Vztah mezi schizofrenií a postižením kognitivních funkcí popsal již Kraepelin (okolo r. 1896), když mimo jiné upozornil na nápadné poruchy paměti u schizofrenie a paměťový deficit označil jako nehluboký, ale charakteristický a progresivní. Po desetiletích, kdy byla pozornost soustředěna na jiné domény psychopatologie, se v současné době opět hovoří o kognitivním deficitu jako o jádrovém postižení u schizofrenie. Kognitivní dysfunkce zásadně ovlivňuje funkční výsledné stavy onemocnění, jako jsou zařazení do komunity, řešení sociálních problémů a získávání psychosociálních dovedností (11). Zdá se, že kognitivní deficit je stabilní v čase, nezávislý na věku, začátku onemocnění ani na zhoršující se symptomatologii (14) a nesouvisí též s intelektem (28). Zhoršený výkon v neuropsychologických testech ve srovnání se zdravou populací nacházíme nejen u chronických nemocných, ale i u dosud neléčených nemocných s první epizodou schizofrenie (4). Deficitní výkon v oblasti kognice se podle většiny autorů projevuje

především v paměti, ve stavech pozornosti a ve vyšších integrujících funkcích exekutivních (28, 11). V české literatuře se problematice poruch kognitivních funkcí u schizofrenie, včetně paměti, věnovali v detailním přehledu Tůma s Lenderovou (27).

2. Paměť

Jedním ze zásadních úskalí neuropsychologie paměti je její samotná terminologie, termíny jsou používány nejednotně a promiskuitně. Již samotný překlad z angličtiny do češtiny je zdrojem velkých nedorozumění. Nejednotná terminologie paměti působí také obtíže při interpretaci výsledků psychologické diagnostiky. Do 70. let 20. století se paměť chápala jako jednotná funkce. Dnes se vedle klasického dělení paměti na krátkodobou a dlouhodobou hovoří například o tom, že paměť se skládá z tzv. modulů, které mají určitou funkci a zúžený profil informačního chodu a jsou v mozku různě lokalizované. Ke klasifikaci typů paměti lze například dobře použít třídění podle Kulištáka (20). Kromě dělení paměti podle analyzátorů (paměť zraková,

sluchová, chuťová, hmatová, čichová, apod.) ji lze dělit podle délky uchování záznamu (krátkodobá, střednědobá, dlouhodobá), dlouhodobou paměť dělíme pak na epizodickou (konkrétní události) a sémantickou (fakta). Deklarativní paměť (explicitní) slouží k zapamatování údajů a událostí, nedeklarativní (implicitní, procedurální) k zapamatování všeho ostatního (20). Paměťové funkce hrají klíčovou roli v kognitivních funkcích. Jsou nezbytné pro naši orientaci osobou, místem a časem, umožňují nám vnímání minulosti, přítomnosti a budoucnosti, čili pocit kontinuity. Dalo by se říct, že paměť je náš příběh, naše dějiny a díky ní se tvoří i naše osobnost. Pomocí paměti se dokážeme učit, rozpoznávat, zda podnět působil na nás příjemně nebo ne, dává nám určitý pocit svobody a samostatnosti.

Důležitým pojmem v neuropsychologii je pracovní paměť, ve které se ukládají informace, které nám slouží k řešení úlohy či situace. Hladký integrující průběh složky pracovní paměti je v každodenním životě nezbytný. Při neuropsychologickém deficitu se nová informace vlivem sníženého rozsahu paměti

Tabulka 1. Fáze paměťové stopy

Fáze	Deskripce
Akvizice a kódování	Senzorické orgány přinášejí podnět, informace je již zaznamenávána v krátkodobé paměti. Pro efektivní kódování je nutné, aby informace měla nějaký smysl.
Zpracování	Pokud informace nedává smysl, používá se asociační proces, při kterém přidáváme spojení propracovávající význam informace a dávající jí smysl tak, aby mohla být konsolidovaná.
Konsolidace	Vytváření stopy. Může trvat minuty až měsíce, týká se dlouhodobé paměti.
Retence	= uchování; doba trvání stopy v paměti.
Vybavování („retrieval“)	Skládá se z vyvolání („recall“) a rozpoznávání („recognition“). Vyvolání umožňuje znovu získat z paměti již uloženou informaci i bez zevní prezentace informace. Rozpoznávání rovněž umožňuje získat z paměti uloženou informaci, ale musí být přítomna zevní prezentace této informace.

Tabulka 2. Neuroanatomické koreláty kognitivních funkcí u schizofrenie (upraveno podle: Antonova et al., 2004)

Struktura	Kognitivní funkce
Celkový objem mozku	Nespecifické ovlivnění kognice (obecná inteligence). (Komplexnější vztah u mužů)
Velikost postranních komor	1. Komplexní vztah: lepší kognitivní funkce u zdravých a žen = větší objem; u mužů = menší objem 2. Velikost III. komory ovlivňuje thalamus – poruchy abstrakce/flexibility a pozornosti/koncentrace
Celkový objem frontálního laloku	Exekutivní funkce, pracovní paměť, verbální fluence, okamžitá paměť
Prefrontální kortex	1. Archeokortex – exekutivní funkce, pozornost, verbální a vizuální paměť <ul style="list-style-type: none"> levý DLPFC: abstrakce/flexibilita, kategorizace, nonverbální okamžitá paměť pravý DLPFC: udržovaná pozornost 2. Paleokortex (OFC) – komplexní vztah ke kognitivním funkcím
Celkový objem temporálního laloku	Pojmenování obrázků, koncentrace/rychlost
Hipokampus	Funkce paměti Exekutivní funkce vyžadující inhibiční kontrolu chování (přední hipok.) Gyrus parahippocampalis: abstrakce a kategorizace, kognitivní funkce, které využívají sémantický systém
Bazální ganglia	Exekutivní funkce (velikost striata)
Mozeček	Muži: snížená obecná a verbální schopnost (anterior vermis) a porucha paměti (zvětšený objem bílé hmoty) Ženy a kontroly: lepší kognitivní funkce s větším objemem

DLPFC = dorzolaterální prefrontální kortex; OFC = orbitofrontální kortex

relativně rychle ztrácí. Jednotně uznávaná definice pracovní paměti neexistuje, Keefe (19) hovoří o kognitivním procesu, který zadržuje informace z první úlohy v mysli až do doby, než je provedena druhá úloha. Pokud druhá úloha naruší první, můžeme hovořit o poruše v pracovní paměti. Pracovní paměť se skládá ze dvou subsystémů, fonologické smyčky ke zpracování jazyka a z vizuoprostorového skicáře, které jsou podřízeny centrálnímu exekutivnímu systému (21).

Fáze paměťové stopy jsou přehledně uvedeny v tabulce 1. Obtíže jsou s chápáním pojmů spojených s fází vybavování, v české literatuře se často pojmy „retrieval“ a „recall“ nerozlišují. Dokonce odborníci specializující se na paměťové funkce užívají původní anglickou terminologii, neboť se stále nemůžeme dohodnout na vystupujících termínech. Podle Lezakové je „retrieval“ (vybavování neboli

získání informace z paměti) psychologický proces a „recall“ (vyvolání) a „recognition“ (rozpoznávání) jsou jeho klinické koncepty (21).

3. Neuroanatomické koreláty paměti a jejího postižení

Strukturální podklady paměti a jednotlivé mozkové oblasti s ní spojené jsou poměrně dobře prozkoumány. Paměť lze pokládat za funkci celého mozku, některé struktury však hrají zásadní úlohu. Například v hipokampu se zpracovává celá senzorická informace ze všech oblastí a při jeho poruše dochází k amnézii. Dalšími důležitými anatomickými koreláty paměti jsou například bazální ganglia – striatum, amygdala, zodpovídající za emoční paměť, diencefalon, který pomáhá pamatovat si události, bazální telencefalon, mozeček („motorická paměť“) a v neposlední

ZYPREXA[®]
Olanzapine

ŠANCA NA LEPŠÍ ŽIVOT



SPOLAHLIVOST
pri zvládnutí príznakov

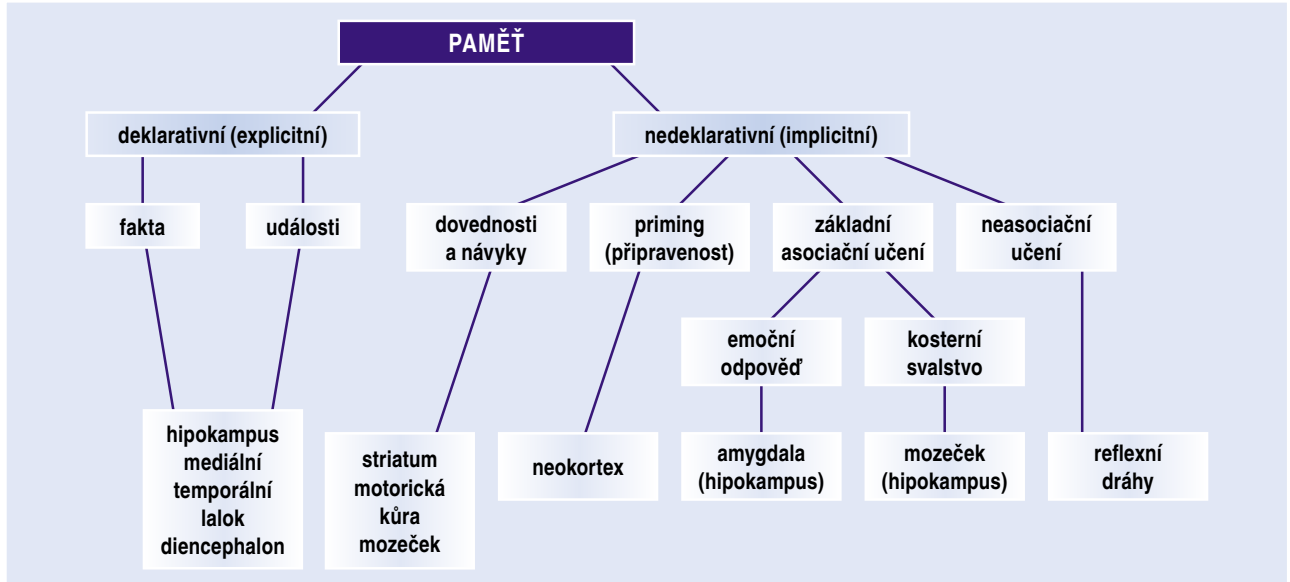
Dobrá
SPOLUPRÁCA
pacienta

Šanca na lepší
ŽIVOT



Skrátená informácia o lieku:
viď celostranová inzercia
v tomto čísle

Obrázek 1. Neuroanatomické koreláty paměti (Kulišťák 2003; převzato ze Squire a Knowlton, 1994)



exekutivní aspekty pracovní paměti (poruchy v tzv. centrálním „integrujícím procesoru“). Potíže při rozpoznávání a dlouhodobém uchování jsou spíše součástí generalizovaného deficitu a deficitu intelektu. Rovněž Holthausen se spolupracovníky (16) ukazuje, že podkladem jsou poruchy informačního processingu: zpomalení zpracování, poruchy koordinace a organizace informací.

Problémy při verbálním učení u schizofrenie jsou spojovány se zakódováním a vyhledáváním informací, a proto se aktuálně klade důraz na dysfunkce v pracovní paměti. Zdá se, že limitovaná kapacita zpracovávání v jedné složce pracovní paměti zabere tolik prostoru v centrálním procesoru pracovní paměti, že ten pak nestíhá zpracovat informace z jiného systému, jako je například časový odhad, což následně vede k chybám v kognitivním fungování (3). Šípek (osobní sdělení) používá výstižnou paralelu s prací na počítači v systému Windows: při poruše pracovní paměti nedokážeme udržet více otevřených oken současně. Zdá se, že v paměťovém deficitu jsou stejně významné všechny výše zmíněné složky pracovní paměti, které se mezi sebou navzájem ovlivňují, avšak rozhodující význam má její exekutivně-integrační složka zodpovědná za organizaci informace (3). Tato hypotéza je v souladu s teoriemi, podle kterých při schizofrenii dochází k poruchám ve zpracování informací.

Dosud není zcela jednoznačné zda dysfunkce paměti jsou výraznější než dysfunkce v jiných oblastech kognice, jako jsou exekutivní funkce a pozornost, někteří autoři však tvrdí, že paměťové dysfunkce jsou klíčovou kognitivní poruchou pro schizofrenní onemocnění (24). To potvrzují i nejnovější výzkumy, které se soustřeďují zejména na

problém pracovní paměti u schizofrenie jejíž deficit považují mnozí autoři právě za jádro neurokognitivního postižení. Silver se spolupracovníky (25) na základě výsledků studie u chronické schizofrenie uzavírá, že poruchy verbální i prostorové pracovní paměti a malá kapacita pro jejich využití jsou faktory, které zásadním způsobem limitují výkon v ostatních kognitivních funkcích. Ukazuje se rovněž, že postižení pracovní paměti u schizofrenie může být multifaktoriální, za rozdílů v percepčním kódování a udržení u nemocných zodpovídají rozdílné anatomické lokalizace (26).

Podle Greena (10) jsou paměťové a pozornostní dysfunkce spojené s horší prognózou pro výsledné stavy onemocnění. Zdá se ale, že paměťový deficit u schizofrenie neovlivňuje porucha pozornosti (1). Poruchy paměti u schizofrenie jsou nezávislé na délce trvání onemocnění, účincích medikace a závažnosti psychopatologie, určitá korelace byla nalezena pouze u negativních symptomů (1).

5. Terapeutické možnosti poruch paměti u schizofrenie

Poruchy paměti u schizofrenie lze ovlivnit obvyklými strategiemi neuropsychologické rehabilitace kognitivních funkcí, od tradičních metod tužka – papír až po komplexní programy využívající i specializovaný počítačový software (23). Cílem rehabilitace je zvýšit rychlost, flexibilitu a následně též efektivitu zpracování informací. Rehabilitace může být zaměřená na jednotlivé specifické funkce, nebo celkovou úroveň zpracování informací, podle charakteru postižení a primárního onemocnění lze zvolit přístup kompenzační anebo restorativní. Rehabilitace je individuální

podle deficitu, skupinová, trénující jen bazální části „informačního processingu“, anebo může kombinovat oba přístupy. Účinnost rehabilitace kognitivního deficitu u schizofrenie byla sledována v četných studiích a navzdory především metodologickým problémům se zdá, že je namísto opatrný optimismus: většina autorů se shoduje v tom, že kognitivní postižení u schizofrenie, včetně paměťového deficitu, lze rehabilitovat.

Nadějná očekávání se spojují s antipsychotiky druhé generace, s jejich prokázaným účinkem při ovlivnění kognitivního deficitu, včetně poruch paměti (18, 13). Podkladem jejich účinku je pravděpodobně zvýšení výdaje dopaminu v prefrontální oblasti díky blokádě 5-HT₂ receptorů, které jinak inhibují dopaminové neurony. Kontrast mezi klasickými antidopaminergními neuroleptiky a atypickými antipsychotiky je akcentován potřebou přidatné anticholinergní medikace při podávání starších farmak, která zhoršují především paměťové funkce. V rozporu s tímto faktem ale poněkud provokativně stojí studie Greena a spol. (12), ve které autoři prokázali pozitivní efekt nízké dávky haloperidolu (průměr 5mg) na kognitivní funkce.

Přestože efekt nových antipsychotik na kognitivní deficit není klinicky robustní, zlepšení bylo prokázané u všech farmak z této skupiny (clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, amisulprid, ziprasidon, aripiprazol). Někteří autoři spekulují o selektivním účinku jednotlivých antipsychotik na různé kognitivní funkce, včetně paměti (22), ale pro takovéto závěry chybí přesvědčivější důkazy. Většina farmakologických studií také trpí metodologickými problémy, jako nedosta- tečná kontrola přetrvávajících vlivů předchozí a přidatné medikace v době zahájení studie

a vstupního vyšetření, nedostatečná délka studie, problematicky zvolená baterie neurokognitivních testů, velikost souboru anebo nedostatečná diskriminace mezi zlepšením kognitivních funkcí a ostatními klinickými změnami (13).

Alternativní farmakologické přístupy zahrnují například pokusy o specifické ovlivnění dopaminových D1 receptorů v prefrontálním kortexu, aktivace postsynaptických alfa2 receptorů, zvýšení kortikální cholinergní aktivity pomocí inhibitorů acetylcholin esterázy nebo muskarinových agonistů anebo posílení aktivity glutamátových AMPA receptorů (6). Nejdále došly studie s adjuvantním podáváním donepezilu, ale výsledky jsou zatím zklamáním (7; Tůma, osobní sdělení).

6. Závěr

Kognitivní deficit u schizofrenie hraje zásadní roli při rozhodování o tom, jak budou vypadat výsledné stavy onemocnění, včetně pracovního a sociálního zařazení. Ukazuje se, že jedním z klíčových kognitivních postižení jsou poruchy paměti, které mohou ovlivňovat i ostatní kognitivní funkce. Pozornost je upřena především na pracovní paměť a na poruchy „informačního processingu“: zpomalení zpracování, poruchy koordinace a organizace informací. V terapii kognitivního deficitu, včetně poruch paměti u schizofrenie, se uplatňuje komplexní přístup, s využitím rehabilitačních technik a terapie antipsychotiky druhé generace. Kromě nízké potřeby podávání přídatné anticholinergní medikace byl prokázán u všech nových antipsychotik pozitivní efekt na kognitivní funkce. Využití dalších farmakologických možností zůstává zatím v oblasti experimentů.

*Podpořeno projektem IZ NIV
No.5/1999: 00000023752 MZ ČR
a projektem MŠMT CNS LN00B122.*

Literatura

1. Aleman A, Hijman R, Haan E, Kahn R. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358–1366.
2. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* 2004; In Press.
3. Barch D, Carter C, Braver T, Samb F, MacDonald III A, Noll D, Cohen J. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 280–288.
4. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JMJ, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549–559.
5. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1018–1028.
6. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1–16.
7. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double-blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 349–357.
8. Goldberg T, Weinberger D, Pliskin N, Berman K, Podd M. Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophrenia Res* 1989; 2: 251–257.
9. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 437–458.
10. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321–330.
11. Green MF, Kern R, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the „right stuff“? *Schizophrenia Bull* 2000; 26: 119–136.
12. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Jim Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 972–978.
13. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 176–184.
14. Heaton R, Gladsjo J, Palmer B, Kuck J, Marcotee Th, Jeste D. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 24–32.
15. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426–445.
16. Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Dingemans PM, Schene AH, van den Bosch RJ. Long-term memory deficit in schizophrenia: primary or secondary dysfunction? *Neuropsychology* 2003; 17: 539–547.
17. Kamer J, Delis D, Blusewicz M, Brandt J, Ober B, Staruss M. Verbal memory errors in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Developmental Neuropsychology* 1988; 4: 1–15.
18. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 1999; 25: 201–222.
19. Keefe R. Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: *Cognition in Schizophrenia*. Eds. Sharma T, Harvey P, Oxford University Press, New York 2000: 16–50.
20. Kulišťák P. *Neuropsychologie*. Portál, Praha 2003; 328 s.
21. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3rd edition. Oxford University Press, New York 1995; 1026 s.
22. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999; 25: 233–255.
23. Rodriguez M, Mohr P, Preiss M. Program počítačové rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2002, 6 (Suppl. 4): 42–45.
24. Saykin A, Gur R, Mozley P, Mozley L, Resnick S, Kester D, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 618–624.
25. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1809–1816.
26. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 146–153.
27. Tůma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001; 5: 275–282.
28. Weickert T, Goldberg T, Gold J, Bigelow L, Egan M, Weinberger D. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 907–913.
29. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346: 552–557.