

NARUŠENÁ EPIZODICKÁ PAMĚŤ U SCHIZOFRENIE Z POHLEDU FUNKČNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD MOZKU

souborný článek

Radovan Příkryl

Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: radovan.prikryl@post.cz

*Tato práce byla podpořena
výzkumným záměrem Ministerstva
školsství, mládeže a tělovýchovy ČR
MSM0021622404 a grantem
IGA MZ ČR č. 9890-4.*

SOUHRN

**Příkryl R. Narušená epizodická paměť
u schizofrenie z pohledu funkčních
zobrazovacích metod mozku**

Pacienti se schizofrenií vykazují známky narušené epizodické paměti. Funkční mozkové koreláty narušeného vštěpování a vybavování informací z epizodické paměti se nacházejí v rámci neuronální sítě fronto-kortiko-talamo-cerebelární. Klíčovými narušenými strukturami se ukazují zejména oblasti nefrontálního kortexu a hipokampu. Ventrolaterální prefrontální kortex je považován za strukturu zodpovídající za schopnost využití sémantických strategií při vštěpování nových informací do epizodické paměti, která je u schizofrenie narušená. Funkční zobrazovací metody mozku umožňují posoudit vliv současných léčebných strategií na mozkové funkce ve vztahu k epizodické paměti.

Klíčová slova: epizodická paměť, hipokampus, prefrontální kortex, sémantická strategie.

SUMMARY

**Příkryl R. Impaired episodic memory
in schizophrenia from view of func-
tional neuroimaging methods**

Patients with schizophrenia show symptoms of impaired episodic memory. Functional brain correlates of impaired encoding and retrieving information from episodic memory occur within the neuronal fronto-cortico-thalamo-cerebellar network. The key impaired structures appear to be particularly the areas of non-frontal cortex and hippocampus. Ventrolateral prefrontal cortex is considered the structure responsible for the ability to use semantic strategies upon encoding of new information into episodic memory which is impaired in schizophrenia patients. Functional brain imaging methods provide for the assessment of the impact of current treatment strategies on brain functions in relation to episodic memory.

Key words: episodic memory, hippocampus, prefrontal cortex, semantic strategy.

Pacienti se schizofrenií vykazují známky narušené epizodické paměti. Rozsah deficitu je natolik rozsáhlý a komplexní, že jeho příčinu nelze vysvětlit stupněm vzdělání, druhem pohlaví, charakterem léčby, délkou trvání či závažností průběhu schizofrenie. V počátku onemocnění dosahuje míra narušení epizodické paměti v průměru jednu až dvě standardní odchylky pod normu, v chronickém stadiu se deficit prohlubuje až na pět standardních odchylek.^{2,32,34} Jelikož se deficit epizodické paměti v menším rozsahu vyskytuje také u příbuzných pacientů se schizofrenií, u kterých schizofrenie nebyla diagnostikována, lze předpokládat, že deficit epizodické paměti u schizofrenie má genetický podklad.^{12,15} Narušená epizodická paměť je příčinou pracovního i sociálního selhávání, je významným faktorem podmiňujícím kvalitu života pacientů se schizofrenií.¹⁶ Současné léčebné strategie založené na farmakoterapii nejsou dostatečně efektivní.¹⁷ Funkční zobrazovací metody mozku prokazují, že porucha epizodické paměti souvisí s narušenou funkcí prefrontálního kortexu a hipokampální formace.^{1,28} Dalšími strukturami mozku začleněnými do procesu epizodické paměti jsou talamus a mozeček, což odpovídá představě o narušeném kortikotalamo-cerebello-kortikálním okruhu u schizofrenie.¹

PREFRONTÁLNÍ KORTEX A JEHO ZAČLENĚNÍ DO PATOFYZIOLOGIE EPIZODICKÉ PAMĚTI

Pacienti se schizofrenií vykazují konzistentně oproti zdravým kontrolám deficit v míře aktivace prefrontálního kortexu při zpracování paměťových informací. Při ukládání nových informací do epizodické paměti mají pacienti se schizofrenií oproti kontrolám narušenou aktivaci levého předního (BA [Broadmannova area] 10 a 32), ventrolaterálního (BA 45) a dorsolaterálního (BA 46) prefrontálního (PFC) kortexu.²⁷ V průběhu vybavování uložených informací se u pacientů se schizofrenií objevují opět deficity v levém ventrolaterálním a dorsolaterálním PFC. Ukazuje se, že důležitou roli při zapamatování si informací hraje schopnost využití sémantické strategie, kterou zdraví lidé při učení využívají podvědomě a zcela běžně. Sémantická strategie znamená, že se nové informace ukládají do paměti dle významu či vzájemné podobnosti, paměťovými podněty se vytvářejí logické sémantické vazby. Právě schopnost sémantické strategie se ukazuje být u schizofrenie narušená. Pacienti se schizofrenií mají schopnost pouze prostého zapamatování bez možnosti vytváření příslušných sémantických vazeb. Pokud se však pacientovi se schizofrenií poskytne návod, jak využívat sémantické strategie, lze dosáhnout lepšího výkonu v paměťovém testu.^{1,2,27} Typickou sémantickou strategií často využívanou ve funkčních neurozobrazovacích studiích mapujících narušené kortikální okruhy při zpracování informací do epizodické paměti je rozpoznávání, zda slovo je napsané velkými nebo malými písmeny, či určování, zda má dané slovo význam abstraktní, nebo je pouze konkrétní. Pokud pacientům se schizofrenií poskytneme příslušnou sémantickou strategii, zůstává sice nadále deficit v dorsolaterálním PFC, ale dojde k úpravě narušené aktivace

ve ventrolaterálním PFC. Zdá se tedy, že právě oblast ventrolaterálního PFC může zodpovídat za schopnost výběru a využití vhodné sémantické strategie při ukládání nových informací do epizodické paměti. Úprava aktivace ventrolaterálního PFC může být také vysvětlena vzájemnou kompenzací vyvažující deficit aktivace v oblasti dorsolaterálního PFC u schizofrenie.^{5,8,11,22,28,35}

Dysfunkce PFC je u schizofrenie rozsáhlá. Zahrnuje i podíl narušené aktivace PFC jako součásti tzv. „default“ módu u schizofrenie. Pojem „default mode“ se označuje stav deaktivací (snížení mozkové aktivace oproti klidovému stavu) v určitých mozkových oblastech v průběhu provádění kognitivního paradigmatu. V oblasti PFC se při manipulaci s informacemi v epizodické paměti deaktivace u pacientů se schizofrenií objevují také a paradoxně souvisí se závažností kognitivního úkolu.^{10,14,30}

Dysfunkce PFC se u schizofrenie projevuje zejména narušenou aktivací oblastí předního, ventrolaterálního a dorsolaterálního PFC. Oblast předního PFC hraje důležitou roli ve výběru a následném zpracování paměťových podnětů v pracovní paměti.^{9,13} Ventrolaterální PFC je začleněn do využití sémantických strategií při vštěpování nových informací, podílí se na udržení vštěpených informací v pracovní paměti, přiřazuje uloženým paměťovým podnětům obsah během jejich ukládání do pracovní a epizodické paměti.^{20,22} Dorsolaterální PFC je začleněn do udržení a manipulace se vštěpenými informacemi v pracovní paměti, podílí se i na vytváření vzájemných vztahů mezi jednotlivě vštěpenými informacemi.^{6,25}

Pacienti se schizofrenií tedy vykazují rozsáhlý deficit PFC. V klinické praxi se deficit PFC projevuje u pacientů se schizofrenií neschopností vybrat správnou a efektivní sémantickou strategii, což vede k problémům přiřadit jednotlivým vštěpeným podnětům správný obsah a vytvořit dostatečné dynamické sémantické vazby mezi nimi, což v konečném důsledku znamená narušení procesu vštěpování nových informací do epizodické paměti. Pokud pacientům poskytneme návod či návod, jak správně využít sémantické strategie při vštěpování informací, zlepší se výkon v příslušném kognitivním úkolu a současně dochází k úpravě deficitu ventrolaterálního PFC. Narušená funkce dorsolaterálního PFC však nadále zůstává a je pravděpodobně podstatnou příčinou neschopnosti vytvářet dynamické interaktivní vztahy mezi vštěpenými podněty a je podstatným faktorem, který přispívá k závažnému deficitu paměťových funkcí u schizofrenie.^{27,31}

HIPOKAMPUS A JEHO ZAČLENĚNÍ DO PATOFYZIOLOGIE EPIZODICKÉ PAMĚTI

Narušená aktivace hipokampu je vedle deficitu PFC dalším významným nálezem funkčních neurozobrazovacích studií u pacientů se schizofrenií.^{21,29} Hipokampus usnadňuje vštěpování nových informací do epizodické paměti tím, že podporuje vytváření vzájemných asociací mezi vštěpovanými podněty.¹ Zvýšená aktivace hipokampu v průběhu vštěpování nových informací predikovala také vyšší pravděpodobnost úspěchu při jejich následném vybavování.

vání.^{18,19} Tato fakta podporují hypotézu, že hipokampus se přímo podílí na vytváření dlouhodobých paměťových stop. Snížená aktivace hipokampu během vštěpování nových informací do epizodické paměti u pacientů se schizofrenií může být podobně jako v PFC důsledkem narušené schopnosti využití sémantických strategií.¹

Při vybavování uložených informací z epizodické paměti hipokampus podporuje proces vědomého vybavení, zatímco parahipokampální gyrus se podílí spíše na posuzování podobnosti mezi vybavovanými podněty.³⁸ Je předpoklad, že pacienti se schizofrenií mají problém s vědomým vybavením informací z epizodické paměti.³⁶ Pacienti se schizofrenií mají nižší aktivaci hipokampu při vybavování informací z epizodické paměti, což může souviset s problémem vědomého vybavení uložených informací. Hypoaktivace hipokampu je však často provázena právě zvýšenou aktivací parahipokampálního gyru, což lze vysvětlit tím, že pacienti se schizofrenií velmi často vybavují uložené informace na základě posuzování podobnosti mezi jednotlivými paměťovými podněty.¹

Menšinově existují práce, které nenalezly během vybavování z epizodické paměti sníženou, ale naopak zvýšenou aktivaci hipokampu, častěji nacházenou v pravé mozkové hemisféře.^{1,21,23} Tento vzorec aktivace může souviset se zvýšenou aktivací hipokampu při přítomnosti pozitivních příznaků schizofrenie či vlivem užívání antipsychotik.²³ Aktivace hipokampu je rovněž modulována mírou deficitu v PFC během zpracování podnětů epizodické paměti.³⁷

TALAMUS A MOZEČEK A JEJICH ZAČLENĚNÍ DO PATOFYZIOLOGIE EPIZODICKÉ PAMĚTI

Mozeček ovlivňuje aktivitu PFC prostřednictvím neuronálních drah, které se přepojují v talamu. Skrze tyto dráhy může mozeček regulovat nejen motorické, ale zejména i kognitivní pochody PFC.³ Mozeček se podílí na mentální flexibilitě a správné funkci pracovní paměti.³³ Také talamus se ukazuje být nezbytný pro intaktní fungování pracovní paměti, kromě toho má také vliv na pozornost.⁴

Nalezené deficity v těchto oblastech u schizofrenie ukazují na narušenou fronto-talamo-cerebelární síť, kterou popsala Andreasenová jako kognitivní dysmetrii.³ Kognitivní dysmetrie znamená nemožnost správné koordinace senzomotorických a kognitivních procesů u schizofrenie. I když hypotéza kognitivní dysmetrie nezahrnovala narušené paměťové procesy epizodické paměti, je zřejmé, že celá řada mozkových oblastí, které jsou součástí kognitivní dysmetrie, se současně podílí i na funkcích epizodické paměti. Současná kombinace více přítomných deficitů může vést u pacientů se schizofrenií k problémům správně vybrat a odlišit konkrétní podnět od informačního šumu, uložit ho a vybavit v nedeformované podobě.

ZÁVĚR

Funkční mozkové koreláty narušeného vštěpování a vybavování informací z epizodické paměti se nacházejí v rámci neuronální sítě fronto-talamo-cerebelární, kterou Andreasenová popsala jako kognitivní dysmetrii u schizofrenie. Klíčovými narušenými strukturami se ukazují být zejména oblasti PFC a hipokampu. Ventrolaterální PFC je považován za strukturu zodpovídající za schopnost využití sémantických strategií při vštěpování nových informací do epizodické paměti, která je u schizofrenie narušená. Rozpoznání oblastí mozku zodpovědných za procesy epizodické paměti je důležité z hlediska vývoje nových léčebných strategií. Funkční zobrazovací metody mozku umožňují posoudit vliv současných antipsychotik na mozkové funkce ve vztahu k epizodické paměti. Pomocí farmakofunkční magnetické rezonance je možné identifikovat látky, které zlepšují činnost PFC. Současně je také možné využít nefarmakologické strategie (kognitivní neurorehabilitace, repetitivní transkraniální magnetická stimulace), které byly sice původně určeny pro jinou cílovou léčebnou skupinu, avšak jsou schopny modulovat aktivitu PFC a tím snad i mírnit deficit epizodické paměti u schizofrenie.^{24,26}

Narušená epizodická paměť představuje klíčový faktor kognitivního deficitu u schizofrenie. Získat více znalostí o její etiopatogenezi je klíčové pro možnost vývoje nových léčebných strategií, které umožní zlepšit kvalitu života pacientů se schizofrenií.

LITERATURA

1. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 500–509.
2. Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358–1366.
3. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanism. *Biological Psychiatry* 1999; 46: 908–920.
4. Andrews J, Wang L, Csernansky JG, Gado MH, Barch DM. Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 463–469.
5. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, Cohen JD. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 280–288.
6. Blumenfeld RS, Ranganath C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci* 2006; 26: 916–925.
7. Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist* 2007; 13: 280–291.
8. Bonner-Jackson A, Haut K, Csernansky JG, Barch DM. The influence of encoding strategy on episodic memory and cortical activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 47–55.
9. Braver TS, Bongiolatti SR. The role of frontopolar cortex in subgoal processing.

- ing during working memory. *Neuroimage* 2002; 15: 523–536.
10. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 279–296.
 11. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2209–2215.
 12. Cannon TD, Zorilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Pricce RA. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 651–661.
 13. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124: 849–881.
 14. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Abberant „default mode“ functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 450–457.
 15. Glahn DC, Almasi L, Blangero J, Burk GM, Estrada J, Peralta JM, Meyenberg N, Castro MP, Barret J, Nicolini H, Raventos H, Escamilla MA. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 111: 242–249.
 16. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practise effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1115–1122.
 17. Guilera G, Oscar Pino O, Gómez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Psychiatr* 2009; 2: 23–32.
 18. Chua EF, Rand-Giovanetti E, Schacter DL et al. Dissociating confidence and accuracy: functional magnetic resonance imaging shows origins of the subjective memory experience. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1131–1142.
 19. Jackson O, Schacter DL. Encoding activity in anterior medial temporal lobe supports subsequent associative recognition. *Neuroimage* 2004; 21: 456–462.
 20. Kan IP, Thompson-Schill SL. Selection from perceptual and conceptual representations. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 466–482.
 21. Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activation of memory encoding and retrieval. *Hippocampus* 1998; 8: 313–322.
 22. MacDonald AW III, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, Stenger VA, Cohen JD. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 475–484.
 23. Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA. Probing the human hippocampus using rCBF: Contrasts in schizophrenia. *Hippocampus* 2001; 11: 543–550.
 24. Mohr P, Rodriguez M, Novák T, Kopeček M, Horáček J, Hedrychová Y, Záleský R, Kawaciuková R, Preiss M, Seifertová D. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2006; 10: 7–15.
 25. Murray LJ, Ranganath C. The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relations memory encoding. *J Neurosci* 2007; 27: 5515–5522.
 26. Příkryl R, Kaspárek T, Skotakova S, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophrenia Research* 2007; 95: 151–157.
 27. Příkryl R, Kašpárek T, Mikl M, Havlásková L, Příkrylová-Kučerová H, Česková E, Krupa P. fMRI v hodnocení všípivosti a rekognice informací u schizofrenie. *Psychiatrie – časopis pro moderní psychiatrii* 2010; (suppl. 1): 27.
 28. Ragland JD, Gur RC, Valdez JN, Loughhead J, Elliott M, Kohler C, Kanes S, Siegel JS, Moelter ST, Gur RE. Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding a recognition. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1840–1848.
 29. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, Blumenfeld RS, Gonzales SM, Glahn DC. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 863–874.
 30. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 676–682.
 31. Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland JD. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 18–25.
 32. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 124–131.
 33. Segarra N, Bernardo M, Valdes M, Caldu X, Falcon C, Rami L, Bargallo N, Parramon G, Junque C. Cerebellar deficits in schizophrenia are associated with executive dysfunction. *Neuroreport* 2008; 19: 1513–1517.
 34. Seidman LJ, Stone WS, Jones R, Harrison RH, Mirsky AF. Comparative effects of schizophrenia and temporal lobe epilepsy on memory. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 342–352.
 35. Tan HY, Sust S, Buckholtz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, Weinberger DR, Callicott JH. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1969–1977.
 36. Weiss AP, Schacter DL, Goff DC et al. Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 48–55.
 37. Weiss AP, Goff D, Schacter DL, Dittman T, Freudenreich O, Henderson D, Heckers S. Fronto-hippocampal function during temporal context monitoring in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1268–1277.
 38. Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language* 2002; 46: 441–517.