

Neuroobrazowanie zaburzeń pamięci operacyjnej w schizofrenii: od teorii hipofrontalności do zaburzeń sieci aktywności bazowej

Neuroimaging of working memory dysfunction in schizophrenia:
from theory of hypofrontality to dysfunction of default mode network

Justyna Pawężka² A-F, Hanna Karakuła-Juchnowicz¹ A,D, Henryk Welcz¹ B,F

¹ I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Pamięć operacyjna jest funkcją poznawczą, która obejmuje utrzymanie i operowanie informacją w krótkim okresie czasu. Jest podstawą tak zwanej plastyczności psychicznej, niezwykle istotnej dla człowieka w zmieniających się sytuacjach. Badania u pacjentów ze schizofrenią wielokrotnie wskazywały na upośledzenie funkcjonowania pamięci operacyjnej u tych chorych. Artykuł przedstawia przegląd podejść w neuroobrazowaniu zaburzeń pamięci operacyjnej u pacjentów ze schizofrenią od teorii hipofrontalności, modelu neuronalnej niewydolności grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (odwróconego U-kształtnego łuku aktywacji), modelu płata skroniowego, zakłócenia w interakcji między procesami pamięci operacyjnej i pamięci długoterminowej w schizofrenii, modelu rozproszonej dysfunkcji, aż do zaburzeń sieci aktywności bazowej.

Słowa kluczowe: pamięć operacyjna w schizofrenii, neuroobrazowanie w schizofrenii, teoria hipofrontalności, sieć aktywności bazowej

Abstract

Working memory is the cognitive function which is responsible for maintaining and operating of information in a short period of time. It is of fundamental importance for so-called mental plasticity which is, in turn, is vital for people in changing situation. Many studies have pointed to the impairment of working memory functioning in patients with schizophrenia. This article provides an overview of approaches to neuroimaging of working memory dysfunction in patients with schizophrenia, starting from the theory of hypofrontality, through the model of neural failure in dorsolateral prefrontal cortex (inverted U-shaped activation), the model of temporal lobe, disturbances in the interaction between the processes of working memory and long-term memory in schizophrenia, the distributed model of dysfunction, to dysfunction of default mode network.

Keywords: working memory in schizophrenia, neuroimaging in schizophrenia, theory of hypofrontality, default mode network

Pamięć operacyjna jest funkcją poznawczą, która obejmuje utrzymanie i operowanie informacją w krótkim okresie czasu [1]. Jest podstawą tak zwanej plastyczności psychicznej, niezwykle istotnej dla człowieka w zmieniających się sytuacjach. Badania u pacjentów ze schizofrenią wielokrotnie wskazywały na upośledzenie funkcjonowania pamięci operacyjnej u tych chorych. Deficyty pamięci operacyjnej mogą być rozpatrywane jako cecha w schizofrenii: nie mają związku z objawami wytwórczymi [2], nie są efektem ubocznym stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego, gdyż są obserwowane u pacjentów nigdy nie przyjmujących leków [3], deficytów tych nie można rozpatrywać też jako zjawiska wtórnego do przewlekłego przebiegu choroby, rozumianego jako progresywny jej przebieg, czy też wydłużonej ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne, ponieważ porównywalne w natężeniu deficyty są stwierdzane zaraz po okresie ustąpienia psychozy [4].

Deficyty w testach pamięci operacyjnej stwierdza się nie tylko w grupie pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, ale także u niepsychotycznych krewnych tychże pacjentów [5].

Powyższe obserwacje stały się podstawą do uznania pamięci operacyjnej jako najpoważniejszego kandydata do miana markera endofenotypowego w schizofrenii wśród zmiennych neuropsychologicznych [5]. Uważa się, że głębokość deficytów poznawczych zwłaszcza pamięci operacyjnej jest rozstrzygającą determinantą jakości życia w schizofrenii, mającą potencjalnie większe znaczenie dla długoterminowego rokowania dotyczącego funkcjonowania społecznego i zawodowego pacjentów niż głębokość innych objawów psychopatologicznych, takich jak omamy, urojenia czy nawet objawy negatywne [6]. Dlatego deficyty pamięci operacyjnej stały się bardzo ważnym celem w rozwoju nowych programów leczniczych, psychospołecznych i farmakologicznych.

Neuroobrazowanie zaburzeń pamięci operacyjnej u pacjentów ze schizofrenią wiązało się z pojęciem hipofrontalności, czyli hipofunkcji kory przedczołowej. Pierwszym badaniem, które pozwalało ocenić parametry czynności OUN – perfuzję w określonych regionach mózgu, była **komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)**.

Ingvar i Franzen (1974) byli pionierami, którzy przeprowadzili badanie porównujące gradient czołowo-tylnego przepływu mózgowego krwi (rCBF) u zdrowych ochotników i pacjentów chorych na schizofrenię. Chociaż nie uwidoczniło różnic pomiędzy grupami w całkowitym przepływie krwi, pacjenci mieli obniżony gradient czołowo-tylnego przepływu krwi, co prowadziło do wniosku, że schizofrenia charakteryzuje się „hipofrontalnością”. W drugim badaniu zaobserwowano, że hipofrontalność była największa u pacjentów ze spłyconym afektem [7]. Kilka kolejnych badań w stanie spoczynku z zastosowaniem zarówno Xe-133 [8], jak i PET [9] powtórzyło efekt obniżonego gradientu czołowo-tylnego przepływu krwi. Jednak nie wszystkie badania w stanie spoczynku znalazły dowody na istnienie hipofrontalności [10], wobec tego pojawiła się coraz bardziej krytyczna ocena modelu hipofrontalności w stanie spoczynku [11]. Niektórzy badacze stwierdzali, że pacjenci chorzy na schizofrenię wykazują zmniejszony przepływ krwi w korze przedczołowej w porównaniu do grupy kontrolnej [12]. Inni zaś stwierdzali hiperperfuzję spoczynkową w grupie pacjentów chorych na schizofrenię [13] a według badań pozostałych perfuzja nie różniła się od grupy kontrolnej [14].

Ograniczeniem tych początkowych badań spoczynkowych był brak kontroli behawioralnej nad aktywnością umysłową badanych. Weinberger i współpracownicy jako pierwsi zaproponowali, że hipofrontalność w schizofrenii może być łatwiejsza do zademonstrowania podczas obciążenia kognitywnego kory przedczołowej [15]. W przeprowadzonym przez siebie badaniu wykazali, iż grupa przewlekłe chorujących pacjentów wykazywała tylko tendencję do hipofrontalności w spoczynku, przy wyraźnym spadku aktywacji kory przedczołowej podczas wykonywania WCST – narzędzia stosowanego do pomiaru tworzenia pojęć, elastyczności poznawczej, przetwarzania reakcji oraz pamięci operacyjnej, które jest dość czułe na zaburzenia płata czołowego [15]. Uważali, iż brak wzrostu przepływu nie może być tłumaczony tylko jako część ogólnej nieumiejętności sprostania poznawczym wyzwaniom z właściwą miejscową aktywacją, gdyż ta sama grupa pacjentów nie różniła się od grupy kontrolnej w rCBF (*regional cerebral blood flow*) w trakcie wykonywania testu, którego wykonanie nie jest związane z funkcjonowaniem płata czołowego – RPM (*Raven's Progressive Matrices*) [15]. Wyniki te, uzyskane z serii badań, były specyficzne dla WCST, zostały powtórzone zarówno gdy pacjenci przyjmowali leki, jak i

wtedy, gdy ich nie przyjmowali i nie wydawały się być spowodowane ogólną dysfunkcją korową. Rzetelność wyników w czasie aktywacji oraz niezgodność badań w stanie spoczynkowym doprowadziły do przeformułowania hipotezy hipofrontalności, z podkreśleniem znaczenia modeli aktywacji i wyjaśnieniem, że „hipofrontalność wydaje się być zależna od zachowania pacjentów w czasie obrazowania mózgu” [16]. Andreasen

i współpracownicy wyjaśnili następnie, że hipofrontalność może zostać najlepiej zdefiniowana jako „niezdolność jednostki do wzrostu przepływu mózgowego w okolicy przedczołowej w czasie wykonywania zadania czołowego” [17].

Wyniki badań uzyskiwanych w warunkach swobodnego obciążenia (testu sprawności pamięci operacyjnej) są bardziej zgodne. Duża liczba badań [13,15,17,18] ujawnia niemożność u pacjentów chorych na schizofrenię wykazania prawidłowej zwiększonej perfuzji w korze przedczołowej podczas wykonywania WCST. Mniej liczni badacze stwierdzili zwiększony, prawidłowy przepływ krwi [18], a niektórzy donoszą o innym wzorcu aktywacji: szerszym obszarze kory przedczołowej niż w grupie kontrolnej [19,20].

Ograniczeniem tych początkowych badań było to, że uśredniały aktywność wielokrotnych serii i w związku z tym nie były w stanie kontrolować niższych poziomów wykonania WCST w grupie pacjentów, zwiększając możliwość, że hipofrontalność może być wtórna w stosunku do niezdolności pacjenta do wykonania zadania, raczej niż spowodowana faktycznymi różnicami fizjologicznymi pomiędzy mózgami pacjentów i osób z grupy kontrolnej [21]. Wysiłki podjęte w celu zmierzenia się z krytyką obejmowały badania innych grup pacjentów, którzy również wykazywali upośledzenie, ale nie mieli obniżonej aktywacji grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC), badania zadań, w których pacjenci byli upośledzeni, ale wykazywali normalną reakcję przedczołową oraz badania osób z grupy kontrolnej z niskimi wynikami i pacjentów z wysokimi wynikami [22]. Drugą sprawą podnoszoną w związku z tymi początkowymi badaniami jest fakt, iż WCST to złożone zadanie, co utrudnia powiązanie zmiany przepływu mózgowego krwi (rCBF) z określonymi komponentami poznawczymi.

Wprowadzenie do badań **czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) zależnego od zdarzenia** [23], w przeciwieństwie do wcześniejszych blokowo opracowanych badań, które uśredniały aktywność mózgu dla wielokrotnych prób, pozwalało badaczowi zmierzyć aktywację dla określonych prób i tym samym zróżnicować komponenty poznawcze oraz wyjaśnić udział różnic indywidualnych i grupowych w wykonaniu zadania (tj. próby poprawnych w stosunku do niepoprawnych). Wraz z zadaniami pamięci operacyjnej, takimi jak test N-back czy Sternberga oraz zadaniami powstrzymania reakcji, takimi jak test Stroopa czy Test Ciągłego Wyko-

nywania, rozwinęło się bardziej wyrafinowane rozumienie tego, jak schizofrenia może zakłócić funkcje w danych subregionach kory czołowej i przez to prowadzić do deficytów w różnych aspektach pamięci operacyjnej i kontroli reakcji. Obserwacje te potwierdziły dalsze badania z wykorzystaniem testu N-back, z których wynika, że u chorych na schizofrenię istotnie gorsze wykonanie tego testu koreluje z osłabieniem przepływu krwi i zmniejszeniem nasilenia metabolizmu glukozy w korze przedczołowej [24].

Ogromna większość badań pamięci operacyjnej z udziałem fMRI pozostaje zgodna co do wniosku o dysfunkcji grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) w schizofrenii. Większość badań z udziałem fMRI wykazała hipoaktywność grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) u osób ze schizofrenią w warunkach pamięci operacyjnej wymagających manipulowania informacją w czasie odraczania pamięci operacyjnej [25,26,27]. Jednakże obniżenie aktywności grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) związanej z zadaniem nie jest powszechnym wynikiem, przy pewnych badaniach ukazujących brak różnicy pomiędzy grupami kontrolnymi a grupami osób chorych na schizofrenię [28] i innymi wykazującymi hiperaktywność w DLPFC [27,29,30]. Nowsze badania dostarczyły dowodów potwierdzających zarówno obniżoną, jak i podwyższoną aktywność grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) w czasie działania pamięci operacyjnej w schizofrenii, wspierając pojęcie funkcji w kształcie odwróconej litery „U” wiążące obciążenie pamięci operacyjnej z aktywacją DLPFC, czyli wykazywania zmienionego wzoru miejscowego przepływu mózgowego podczas wykonywania testu na pamięć operacyjną [19,30,31,32,33]. Kim i współpracownicy potwierdzili występowanie **odwróconego U-kształtnego łuku aktywacji w tych samych okolicach**, które wykazują płaską aktywację u grupy kontrolnej [32].

Chorzy na schizofrenię wykazywali kompensacyjną aktywację sieci w różnych subregionach kory przedczołowej, a także płata ciemieniowego i zakrętów skroniowych [32].

Jest to **model neuronalnej niewydolności DLPFC**, w którym podkreśla się, że różnice we wzorze miejscowego przepływu mózgowego mogą być związane z podstawową neuropatologią schizofrenii, a w szczególności z danymi o zmniejszonym neuropilu w korze czołowej [34]. Według Deserno i współpracowników (2012) mechanizm ten wskazuje na rozległą niewydolność neuronalną i jest badawczym dowodem dla hipotezy **dyskoneksji** [33]. Co więcej, sugeruje się, że obecność hipoaktywności bądź hiperaktywności można przewidzieć w oparciu o wyniki testów pamięci operacyjnej, tak, że pacjent, który wykonuje dobrze zadanie, aktywuje czołowe okolice bardziej niż podobnie wykonująca grupa kontrolna, podczas gdy

gorzej wykonujący pacjenci aktywują tę okolicę gorzej niż grupa kontrolna [31].

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że związane ze schizofrenią nieprawidłowości pamięci operacyjnej nie są ograniczone do grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC). W swojej metaanalizie Glahn i współpracownicy [35] zanalizowali 12 badań obrazowych, podczas których pacjenci ze schizofrenią zostali porównani z grupą kontrolną osób zdrowych podczas wykonywania zadania N-back. Oprócz potwierdzenia oczekiwanej **zmniejszonej aktywności w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC)** u pacjentów, analiza ujawniła również **normalną czynność przednio-bocznej kory przedczołowej (VLPFC) oraz nieprawidłowo podwyższoną aktywność okolic przedniej części zakrętu obręczy i lewego bieguna czołowego** [35]. Należy odnotować, że owa metaanaliza obejmowała badania informujące o hiperfrontalności jako swoim głównym wynikiem. Jej wyniki sugerowały, że należy zwrócić szczególną uwagę na lokalizację różnic aktywacji w schizofrenii, ponieważ kora przedczołowa posiada wiele ważnych mniejszych jednostek, które – jak się wydaje – wnoszą unikalny wkład do pamięci operacyjnej i kontroli poznawczej. Glahn i współpracownicy sugerowali, że podczas gdy aktywność grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) wydaje się być ogólnie obniżona, z analizowanych badań wynika, że inne bardziej przednie, brzuszne i przyśrodkowe okolice mogą być wykorzystywane w celu kompensowania trudności w czasie wykonywania testu N-back [35, 36].

Badania nad zaburzeniami poznawczymi ujawniły, że przedni zakręt obręczy (ACC) jest również kluczową okolicą zakłóconej funkcji płata czołowego w schizofrenii. Badania z zastosowaniem fMRI wykazały obniżoną aktywność przedniego zakrętu obręczy (ACC) w schizofrenii [37,38].

Nie wszystkie badania neuroobrazowe aktywności przedniego zakrętu obręczy informowały o zmniejszonej aktywności u pacjentów. Na przykład meta-analiza Glahna i współpracowników [35] wykazała nieprawidłowo podwyższoną reakcję fMRI w ogonowej okolicy przedniego zakrętu obręczy u pacjentów ze schizofrenią. Test N-back wywołuje zmienny poziom aktywacji przedniego zakrętu obręczy (ACC) u zdrowych osób przypuszczalnie dlatego, że osoby skutecznie go wykonujące nie doświadczają dużego konfliktu w reakcji na zadanie. Pacjenci mogą doświadczać większego konfliktu niż osoby z grupy kontrolnej i do stopnia, do którego przedni zakręt obręczy (ACC) może u nich reagować na konflikt, aktywując odpowiednio tę okolicę. W przeciwieństwie do tego, w czasie nieprawidłowego reagowania i w trakcie zadań takich, jak test Stroopa i Test Fluencji Słownej, które niezawodnie aktywują przedni zakręt obręczy (ACC)

u zdrowych osób, obniżona aktywacja w schizofrenii wydaje się być stałym wynikiem [35].

Inną wiodącą teorią patofizjologii schizofrenii z początkiem sięgającym do lat 80. XX wieku był **model płata skroniowego**. Tak jak w przypadku modelu płata czołowego, badania zaczęły się od analizy gradientów spoczynkowego przepływu mózgowego krwi (rCBF) – w tym przypadku czynności półkuli lewej w stosunku do prawej. Lewa półkula jest odpowiedzialna za funkcje werbalne, językowe i analityczne, podczas gdy półkula prawa wydaje się specjalizować w procesach wzrokowo-przestrzennych i syntezy u zdrowych osób praworęcznych. Cechy zaburzenia myślenia obejmujące deficyty przetwarzania analitycznego i językowego sugerowały większą dysfunkcję lewej półkuli w schizofrenii i pobudziły poszukiwanie różnic w lateralizacji pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię a zdrowymi. **Dysfunkcja górnej kory skroniowej** u pacjentów ze schizofrenią może być uznawana jako specyficzne dla schizofrenii odkrycie [39].

Pierwsze eksperymenty wykonano wykorzystując klirens z zastosowaniem ksenonu Xe-133 i badano pacjentów oraz grupę kontrolną w stanie spoczynku i w trakcie wykonywania zadań związanych z analogią werbalną oraz orientacją przestrzenną. W początkowym badaniu [40] nie udało się znaleźć żadnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do gradientów przedni-tylny lub lewy-prawy mózgowego przepływu krwi u pacjentów i grupy kontrolnej w stanie spoczynku. Jednakże w trakcie wykonywania zadania pacjenci nie wykazywali normalnej aktywacji lewej półkuli dla zadania werbalnego i prawej półkuli dla zadania przestrzennego. Pacjenci nie wykazywali lateralizacji dla zadania werbalnego, a wykazywali większą aktywację lewej półkuli w trakcie zadania przestrzennego, sugerując model nadaktywacji lewej półkuli. Następne badanie analizowało pacjentów nie przyjmujących leków z użyciem tego samego schematu zadaniowego [41]. Ta próba pacjentów nieleczonych wykazywała wzmożoną aktywację lewej półkuli zarówno w stanie spoczynku, jak i w czasie wykonywania zadania, prowadząc do wniosku, że przyjmowanie leków może służyć przywróceniu normalnych asymetrii spoczynkowych w mózgowym przepływie krwi. Seria badań spoczynkowego metabolizmu z wykorzystaniem PET również wykazała dowody wzmożonej aktywacji lewej półkuli u pacjentów z nasilonymi objawami klinicznymi w porównaniu do tych z niewielkim nasileniem objawów [42] oraz wykazała, że wyższy metabolizm prawej półkuli, w stosunku do metabolizmu lewej półkuli, był skorelowany z poprawą kliniczną [43]. Badania te znalazły również dowód na podwyższony gradient podkorowy w stosunku do korowego w schizofrenii, co motywowało do poszukiwania nieprawidłowości w skroniowych i limbicznych okolicach mózgu w trakcie zadań pamięci długoterminowej (LTM).

Początkowe badania pamięci długoterminowej (LTM) w schizofrenii z wykorzystaniem **pozytronowej tomografii emisyjnej (PET)** i mózgowego przepływu krwi (rCBF) przy użyciu Xe-133 znalazły dowody obniżonego przepływu mózgowego krwi i nietypowych asymetrii w korze czołowej i skroniowej w czasie odtwarzania informacji z pamięci [25]. W serii badań opartych na przypomnieniu z wykorzystaniem PET, Andreasen i współpracownicy [44] poszerzyli te wyniki **o wzgórze i mózdzek, tworząc model rozproszonej dysfunkcji (dysmetrii poznawczej)**. Stosunkowo niewiele badań dotyczyło zapisywania informacji w pamięci długoterminowej. Jednakże zarówno komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) [45] jak i pozytrona tomografia emisyjna (PET) [46] wykazały, że upośledzona organizacja semantyczna w czasie zapisywania informacji w pamięci była związana z obniżoną aktywacją w okolicach płata czołowego i skroniowego. Badania Raglanda i współpracowników wykazały, że wydolna pamięć długoterminowa zależy od efektywnej kontroli informacji w pamięci operacyjnej, co potwierdza hipotezę, że deficyty pamięci długoterminowej w schizofrenii mogą wynikać z upośledzonej kontroli względnego procesu pamięci operacyjnej spowodowanego dysfunkcją grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [47]. Wyniki wskazują, że chociaż pacjenci mogą aktywować lewą grzbietowo-boczną korę przedczołową w trakcie wykonywania zadań na pamięć operacyjną, aktywacja ta jest jednakże mniej ogniskowa i nie przekłada się na pełny efekt odzyskiwania informacji, co sugeruje **zakłócenie w interakcji między procesami pamięci operacyjnej i pamięci długoterminowej w schizofrenii** [47].

Od kiedy badania pamięci długotrwałej przeszły od PET do fMRI, zwiększyły się dowody przemawiające za nieprawidłowościami hipokampa, jak również płata czołowego. Heckers i współpracownicy [48] byli pierwszymi, którzy znaleźli dowody nieprawidłowego zaangażowania hipokampa w czasie przywoływania słów z pamięci. Inaczej niż zdrowi uczestnicy, którzy aktywowali prawą sieć czołowo-skroniową w czasie przywoływania słów z pamięci, u pacjentów występowało obniżenie aktywacji hipokampa i nieprawidłowe podwyższenie aktywacji czołowej. Zmniejszenie objętości hipokampa oraz obniżenie aktywacji związanej z pamięcią zostało dobrze udokumentowane w literaturze dotyczącej schizofrenii [48,49].

Jednakże tym nieprawidłowościom hipokampa niezmiennie towarzyszyła nieprawidłowa modulacja kory przedczołowej [50]. Callicott i współpracownicy [51] w badaniu metodą fMRI podczas wykonywania testu N-back stwierdzili nieprawidłową aktywność neuronów w obszarze hipokampa i kory przedczołowej grzbietowo-bocznej, w innych badaniach wykazano natomiast nieprawidłową aktywność neuronów w hipokampie i grzbietowo-bocznej

korze przedczołowej mózgu w trakcie wykonywania N-back, czego nie stwierdzono u osób zdrowych [52]. Nawet zagorzali orędownicy modelu hipokampalnego wnioskowali, że **patofizjologia zaburzeń pamięci operacyjnej może być najlepiej scharakteryzowana jako zakłócenie integracji przedczołowej z hipokampem i innymi obszarami mózgu niż wyizolowany deficyt w korze czołowej albo skroniowej przyśrodkowej** [53].

Friston i współpracownicy byli jednymi z pierwszych, którzy sugerowali, że deficyty płata czołowego i skroniowego mogą być związane z podstawową dysfunkcją sieci czołowo-skroniowej w schizofrenii [54]. Rosnąca świadomość wzajemnych powiązań obszarów przedczołowych z hipokampem oraz resztą mózgu [55] sprawiała, że coraz trudniej było rozpatrywać systemy płata czołowego i skroniowego jako odrębne. Dowody na to, że upośledzenie w zadaniach związanych z płatem czołowym, takich jak WCST, może wynikać z patologii płata skroniowego [56] dostarczyły dalszego wsparcia dla teorii, że schizofrenia jest najlepiej określona jako **zakłócenie integracji szeroko rozproszonych sieci mózgu niż jako zaburzenie jego pojedynczego obszaru** [44].

Większość badań mierzących korelacje czołowo-skroniowe potwierdziła obecność nieprawidłowości w schizofrenii. Fletcher i współpracownicy [57] znaleźli nieprawidłową dodatnią korelację pomiędzy lewym zakrętem skroniowym górnym (STG) a lewą grzbietowo-boczną częścią kory przedczołowej (DLPFC) u pacjentów przy zastosowaniu zadania pamięci werbalnej. Jennings i współpracownicy [58] wykorzystali modelowanie równań strukturalnych w badaniach przynależności semantycznej z zastosowaniem PET i odkryli, że wpływ lewej brzuszno-bocznej kory przedczołowej (VLPFC) na aktywność lewego zakrętu skroniowego górnego (STG) był dodatni w grupie kontrolnej, ale ujemny u pacjentów, pomimo równego poziomu wykonania zadania oraz aktywacji kory przedczołowej (PFC) w obu grupach. Boksmann i współpracownicy [59] wykorzystali podejście oparte na kowariacji szeregów czasowych do zbadania połączeń przedniego zakrętu obręczy (ACC) w badaniu fluencji słownej z zastosowaniem fMRI i zaobserwowali istotne połączenia ACC z lewym zakrętem skroniowym górnym (STG) u pacjentów, ale nie w grupie kontrolnej. W analizie zmiennych kanonicznych danych z badania PET w czasie wykonywania zadania związanego z pamięcią operacyjną N-back, Meyer-Lindenberg i współpracownicy [60] odkryli wysokie wewnątrzskroniowe i niskie wewnątrzczołowe korelacje czynnościowe funkcjonalne u pacjentów, z odwrotnymi wynikami w grupie kontrolnej. W kolejnym badaniu testem N-back z zastosowaniem PET, Meyer-Lindenberg i współpracownicy [61] wykorzystali podejście oparte na wewnątrz-grupowej kowariacji szeregów czasowych do zbadania połączeń czołowo-skroniowych

i odkryli ujemne korelacje lewej formacji hipokampalnej z prawą grzbietowo-boczną częścią kory przedczołowej (DLPFC), które były zależne od zadania w grupie kontrolnej, natomiast nie różniły się w zależności od warunków zadania w grupie pacjentów.

Brak korelacji pomiędzy połączeniami czołowo-skroniowymi a wskaźnikami objawów pozytywnych (SAPS), objawów negatywnych (SANS) oraz trwaniem choroby był również zgodny z modelem błędnych połączeń czołowo-skroniowych. Badanie to odkryło, że pacjenci ze schizofrenią mają obniżone połączenia grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) a podwyższone połączenia brzuszno-bocznej kory przedczołowej (VLPFC) z regionami płata skroniowego. W przeciwieństwie do tego, pacjenci wykazywali podwyższone połączenia pomiędzy brzuszno-boczną korą przedczołową (VLPFC) a tymi samymi regionami płata skroniowego. Połączenia pomiędzy regionami płata czołowego a grzbietowo-boczną częścią kory przedczołowej (DLPFC) w czasie zapisywania w pamięci były skorelowane z późniejszą dokładnością rozpoznania w grupie kontrolnej, ale nie u pacjentów. Wnioskowano, że obniżone połączenia skroniowe z grzbietowo-boczną częścią kory przedczołowej (DLPFC) mogą leżeć u podłoża deficytów zapisywania informacji w pamięci długoterminowej w schizofrenii, a podwyższone połączenia skroniowe z brzuszno-boczną korą przedczołową (VLPFC) mogą reprezentować wysiłek kompensacyjny [20,62]. Bittner i współpracownicy stwierdzili, że hiperaktywacja prawej dolnej VLPFC korelowała z hipoaktywacją lewej VLPFC w trakcie kodowania pamięci operacyjnej. Wzrokowe kodowanie pamięci operacyjnej jest zakłócone przez upośledzenie adekwatnego zaangażowania wzrokowo-przedczołowej sieci istotnej dla transferu percepcyjnej informacji do pamięci operacyjnej. Przedczołowa hiperaktywacja wydaje się być uboczną konsekwencją tego podstawowego deficytu [63].

Nieprawidłowości aktywacji mózgu były również wielokrotnie wykazywane w korze ciemieniowej [64], w podkorowych okolicach, takich jak jądra podstawy mózgu i wzgórze [29,44] oraz mózdzku [65], sugerując rozległe funkcjonalne deficyty w sieci mózgu związane z wynikami kognitywnych domen, takimi jak uwaga, pamięć epizodyczna, funkcje wykonawcze i pamięć operacyjna.

Współczesna literatura sugeruje, że **zaburzenia pamięci operacyjnej nie są izolowane do kilku regionów mózgu, ale charakteryzują się nieprawidłowościami w sieci mózgu na szeroką skalę** [66]. Niektórzy badacze twierdzą, że u podstawy szerokich upośledzeń w pamięci operacyjnej i pozostałych funkcjach poznawczych mogą leżeć deficyty w hamowaniu [67]. Schizofrenia jest związana z nieprawidłowościami w tłumieniu pewnych regionów podczas kognitywnego zaangażowania mianowicie tzw. **sieci aktywności bazowej** (*default*

mode network - DMN), co może w dalszej kolejności przyczyniać się do patologii pamięci operacyjnej [68]. Wyniki wskazują na nieprawidłowości deaktywacji w trakcie faz pamięci operacyjnej, możliwie spowodowane niewydaną aktywacją przedczołową. Taka lokalna deaktywacja może być przełomowa dla tłumienia źródła interferencji podczas tworzenia śladu pamięci operacyjnej [68].

Jak sugerował Kraepelin wiek temu, pozostaje wiarygodne, że **zaburzona zdolność grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) do kontrolowania przetwarzania poznawczego prowadzi do dysfunkcji w różnych okolicach mózgu**. Kontrola poznawcza jest konstruktem we współczesnej *neuroscience*, odnoszącym się do procesów, które umożliwiają, aby przetwarzanie informacji i zachowanie zmieniało się w sposób adaptacyjny z momentu na moment, zależnie od bieżących celów. Stąd też, biorąc pod uwagę fakt, iż procesy pamięci operacyjnej są stymulowane przez grzbietowo-boczną część kory przedczołowej (DLPFC) oraz są zaangażowane w wiele innych dziedzin poznawczych, kontrola poznawcza może odpowiadać za dysfunkcję grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFC) i wiele powszechnych zaburzeń wykazywanych przez osoby ze schizofrenią.

References

- Repovs G, Baddeley A: The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*. 2006; 139(1): 5-21.
- Pantelis C, Harvey CA, Plant G, Fossey E, Maruff P, Stuart GW, Brewer WJ, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR: Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychol Med*. 2004; 34(4): 693-703.
- 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(3): 280-288.
- Lussier I, Stip E: Memory and attention deficits in drug naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001; 48(1): 45-55.
- Karakuła H: Poszukiwanie wskaźników genetycznej podatności na schizofrenię. Rozprawa habilitacyjna. Lublin: AM; 2007.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 2000; 26(1): 119-136.
- Ingvar DH, Franzen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974; 50(4): 425-462.
- Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR, Robinson L, Prakash R: Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 542-549.
- Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R: Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 151-158.
- Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D: Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99 m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naïve patients with acute disease *J Nucl Med*. 1994; 35: 935-941.
- Gur RC, Gur RE: Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet*. 1995; 345: 1383-1384.
- Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, Van Heertum R: Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(12): 931-937.
- Ortuño F, Moreno-Iñiguez M, Millán M, Soutullo CA, Bonelli RM: Cortical blood flow during rest and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Wien Med Wochenschr*. 2006; 156(7-8): 179-184.
- Moreno-Iñiguez M, Ortuño F, Arbizu J, Millán M, Soutullo C, Cervera-Enguix S: Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naïve patients or treated with atypical neuroleptics. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005; 33(6): 343-351.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43(2): 114-124.
- Weinberger DR, Berman KF, Daniel DG: Prefrontal cortex dysfunction in schizophrenia. In: Benton AL, Eisenberg HM, Levin HS. eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. Oxford: Oxford University Press; 1991. pp. 275-287.
- Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P: Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 943-958.
- Toone BK, Okocha CI, Sivakumar K, Syed GM: Changes in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 222-228.
- Manoach DS, Greve DN, Lindgren KA, Dale AM: Identifying regional activity associated with temporally separated components of working memory using event-related functional MRI. *Neuroimage*. 2003; 20(3): 1670-1684.
- Thormodsen R, Jensen J, Holmèn A, Juuhl-Lanseth M, Emblem KE, Andreassen OA, Rund BR: Prefrontal hyperactivation during a working memory task in early-onset schizophrenia spectrum disorders: an fMRI study. *Psychiatry Res*. 2011; 194(3): 257-62.
- Ebmeier KP, Lawrie SM, Blackwood DHR, Johnstone EC, Goodwin GM: Hypofrontality revisited: A high resolution single photon emission computed tomography study in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 452-456.
- Weinberger DR, Berman KF: Prefrontal function in schizophrenia: Confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996; 351: 1495-1503.
- Zarahn E, Aguirre GK, D'Esposito M: A trial-based experimental design for fMRI. *NeuroImage*. 1997; 6: 122-138.
- Carter CS, Robertson LC, Nordahl TE, Chaderjian M, Kraft L, O'Shara-Celaya L: Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 1996; 40: 930-932.
- Ragland JD, Gur RC, Glahn DC, Censits DM, Smith RJ, Lazarev MG: Fronto-temporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: A positron emission tomography study. *Neuropsychology*. 1998; 12: 399-413.
- Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TG, Karlsgodt K, Cohen MS, Nuechterlein KH, Bava S, Shirinyan D: Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(10): 1071-1080.
- Wolf C, Linden S, Jackson MC, Healy D, Baird A, Linden DE, Thome J: Brain activity supporting working memory accuracy in patients with paranoid schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychobiology*. 2011; 64(2): 93-101.

28. Walter H, Wunderlich AP, Blankenhorn M, Schäfer S, Tomczak R, Spitzer M, Grön G: No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 61(2-3): 175-184.
29. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL: Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry.* 2000; 48(2): 99-109.
30. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TG, Toga AW, Preda A, Lim KO: Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull.* 2009; 35(1): 19-31.
31. Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD: Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009; 108(1-3): 143-150.
32. Kim MA, Tura E, Potkin SG, Fallon JH, Manoach DS, Calhoun VD, FBIRN, Turner JA: Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr Res.* 2010; 117(1): 42-51.
33. Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012; 4;32(1):12-20.
34. Goldman-Rakic PS, Selemon LD: Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997; 23(3): 437-458.
35. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE: Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2005; 25: 60-69.
36. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K: Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(9):1240-6.
37. Kyriakopoulos M, Dima D, Roiser JP, Corrigall R, Barker GJ, Frangou S: Abnormal functional activation and connectivity in the working memory network in early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(9):911-20.
38. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Dima D, O'Muircheartaigh J, Corrigall R, Pendelbury G, Hayes D, Calhoun VD, Frangou S: Multimodal analyses identify linked functional and white matter abnormalities within the working memory network in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;138(2-3):136-42.
39. Walter H, Vasic N, Höse A, Spitzer M, Wolf RC: Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage.* 2007;35(4):1551-61.
40. Gur RE, Skolnick BE, Gur RC, Caroff S, Rieger W, Obrist WD, Younkin D, Reivich M: Brain function in psychiatric disorders: I Regional cerebral blood flow in medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40: 1250-1254.
41. Gur RE, Gur RC, Skolnick BE, Caroff S, Obrist WD, Resnick S: Brain function in psychiatric disorders: III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42: 329-334.
42. Gur RE, Resnick SM, Alavi A, Gur RC, Caroff S, Dann R: Regional brain function in schizophrenia: I. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry.* 1987a; 44: 119-125.
43. Gur RE, Resnick SM, Gur RC, Alavi A, Caroff S, Kushner M: Regional brain function in schizophrenia: II. Repeated evaluation with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry.* 1987b; 44: 126-129.
44. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Boles Ponto LL: Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Natl Acad Sci.* 1996; 93: 9985-9990.
45. Nohara S, Suzuki M, Kurachi M, Yamashita I, Matsui M, Seto H: Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia – a single photon emission computed tomography study with 99mTc-ECD during a verbal learning task. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2001, 103, 622-629.
46. Hazlet EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L: Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res.* 2000; 43: 33-46.
47. Ragland JD, Blumenfeld RS, Ramsay IS, Yonelinas J, Solomon M, Carter CS, Ranganath C: Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia. *Neuroimage.* 2012 Jan 16;59(2):1719-26.
48. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ: Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci.* 1998; 1: 318-323.
49. Ragland JD, Moelter ST, Bhati MT, Valdez JN, Kohler CG, Siegel SJ, Gur RC, Gur RE: Effect of retrieval effort and switching demand on fMRI activation during semantic word generation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 99(1-3): 312-23.
50. Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C: Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 1004-1015.
51. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R: Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* 2000; 10: 1078-1092.
52. 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.
53. Weiss AP, Heckers S: Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scand J Psychol.* 2001; 42: 239-250.
54. Friston KJ, Little PF, Firth CD, Hirsch SR, Frackowiak RS: The left medial temporal region and schizophrenia: A PET study. *Brain.* 1992; 115: 367-382.
55. Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML: Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience.* 1984; 12: 719-743.
56. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF: Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and rCBF flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry.* 1992; 7: 890-897.
57. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ: Abnormal cingulate modulation of frontotemporal connectivity in schizophrenia. *NeuroImage.* 1999; 9: 337-342.
58. Jennings JM, McIntosh AR, Kapur S, Zipursky RB, Houle S: Functional network differences in schizophrenia: A rCBF study of semantic processing. *NeuroReport.* 1998; 9: 1697-1700.
59. Boksman K, Theberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M: A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 75: 247-263.
60. Meyer-Lindenberg AS, Poline JB, Kohn PD, Holt JL, Egan MF, Weinberger DR: Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1809-1817.
61. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR: Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62: 379-386.

62. Wolf RC, Vasic N, Hose A, Spitzer M, Walter H: Changes over time in frontotemporal activation during a working memory task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 91: 141-150.
63. Bittner RA, Linden DE, Roebroek A, Härtling F, Rotarska-Jagiela A, Maurer K, Goebel R, Singer W, Haenschel C: The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia--A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cereb Cortex* 2014 Mar 27.
64. Barch DM, Csernansky JG: Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(7): 1090-1098.
65. Garrity AG, Pearson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD: Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(3): 450-457.
66. Kraguljac NV, Srivastava A, Lahti AC: Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. *Behav Sci (Basel).* 2013; 27;3(3):330-47.
67. Eich TS, Nee DE, Insel C, Malapani C, Smith EE: Neural correlates of impaired cognitive control over working memory in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2014;76(2):146-53.
68. Anticevic A, Repovs G, Barch DM: Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophr Bull.* 2013;39(1):168-78.

Correspondence address

Justyna Pawężka
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1
Tel. 81 7440967