

Emlékezeti zavarok skizofréniában és depresszióban

Emberi emlékezet 2018-19. 2. félév

Marián Miklós

marian.miklos@cogsci.bme.hu

BME TTK Kognitív Tudományi Tanszék

Skizofrénia

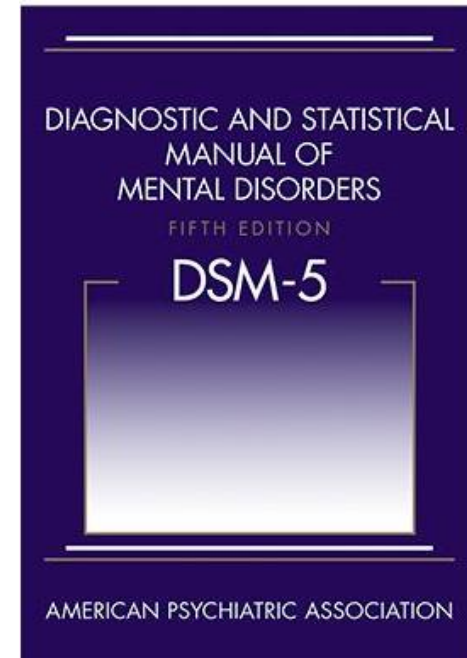
- Népeség 1%-át érinti (stabil arány)
- Definíció: tünetekkel
- NEM kettős/többszörös személyiség!
 - Disszociatív identitászavar
- Félreértés oka: görög *skizo* (hasítás), *phren* (lélek)

- Pszichózis: olyan mentális állapot, melyben a valósággal való kapcsolat, a realitásérzék torzul vagy sérül
- A modern orvostudomány a legtöbb pszichotikus esetet a skizofrénia diagnózissal látja el



Diagnózis

- DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- A következők közül legalább 2 fennáll egy hónapon keresztül:
 - Téveszmék
 - Hallucinációk
 - Inkoherens beszéd (pl. gyakori kisiklás)
 - Szembeszökően szétesett vagy katatón viselkedés
 - Negatív tünetek: hangulati üresség, elszegényedett beszéd, akaratnélküliség



- **Pozitív tünetek:**

- Felfokozott perceptuális működés és hallucinációk
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolkodás és beszéd

- **Negatív tünetek:**

- Érzelmek és kommunikáció elszegényesedése,
- Motiváció hiánya, anergia
- Katatónia, mozgás szegényessége
- Szociális és szexuális aktivitás csökkenése,
- Figyelem zavara

- **Pozitív tünetek:**
- **Felfokozott perceptuális működés és hallucinációk**
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolkodás

Az alvást leszámítva, körülbelül hét éve nincs olyan pillanatom, hogy ne hallanék hangokat. Mindig és mindenható elkísérnek; akkor is hallom őket, ha valakivel beszélgetek, és akkor is makacsul velem vannak, ha valami másra koncentrálok – például könyvet vagy újságot olvasok, zongorázom stb. Egyedül akkor válnak hallhatatlanná, amikor, fennhangon másokhoz vagy magamhoz beszélve, a kimondott szó erejével elfojtom őket.

- **Pozitív tünetek:**
- Felfokozott perceptio
- **Téveszmék**
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolatok

Volt, amikor úgy éreztem, hogy az úristen ítélőszéke előtt állok, és rossz cselekedeteimet kéri számon rajtam, másszor pedig mintha az államvédelmi szervek követtek volna hazaárulás vétké miatt... Meg voltam róla győződve, hogy a kormány ügynökei lejátszó és hallgatókészülékeket rejtettek el a lakásomban, és nem csak ők hallottak mindent, amit én mondtam, hanem én is tanúja lehettem a beszélgetéseiknek. Úgy éreztem, hogy a ruháimat telerakták „poloskákkal”, hogy a lakásomon kívül is követni tudjanak, és hogy a nap 24 órájában, megszakítás nélkül megfigyelés alatt állok.

- **Pozitív tünetek:**
- Felfokozott perceptuál
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- **Összefüggéstelen gondolkodás és beszéd**

Külföldi egyetemről érkeztem... Minden törvénymódosítási javaslatnak „rugalmazással” kell bírnia ahhoz, hogy a gyermektörvényt megszavazzák... És nem elmebetegségről vagy „feltevőlegességről” van szó... Ez egy „erkölcsönös” törvény... Nincs benne semmi zavaró. Olyan ez, mint az ő „magánosságaik”... és a gyerekeknek szükségük van ilyen „zajsúlytalansági” törvényre, hogy ne kerüljenek az egyház „halhatólagos” törvénye elé.

A rovarokkal van a baj... A bátyám rovarokat gyűjtött... Ma már a magassága százhatvanöt... Tudod, a kedvenc számom az öt... Szeretek táncolni, rajzolni és Tv-t nézni...

A skizofrénia lefolyása

- **Prodromális szakasz:** a betegséget megelőző szakasz, tanulmányi vagy munka képesség csökkenése, a szociális visszahúzódás, szokatlan viselkedés
- **Aktív szakasz:** A pszichotikus (pozitív) tünetek megjelenése felerősödik. Az aktív szakasz időnként visszatérhet, de az első epizódot nem szükségszerűen követi több
- **Reziduális szakasz:** a működés visszatér a prodromális szintre, pozitív tünetek megmaradhatnak, érzelmi kiüresedettség jellemzi, önellátás gyakran gondot okoz

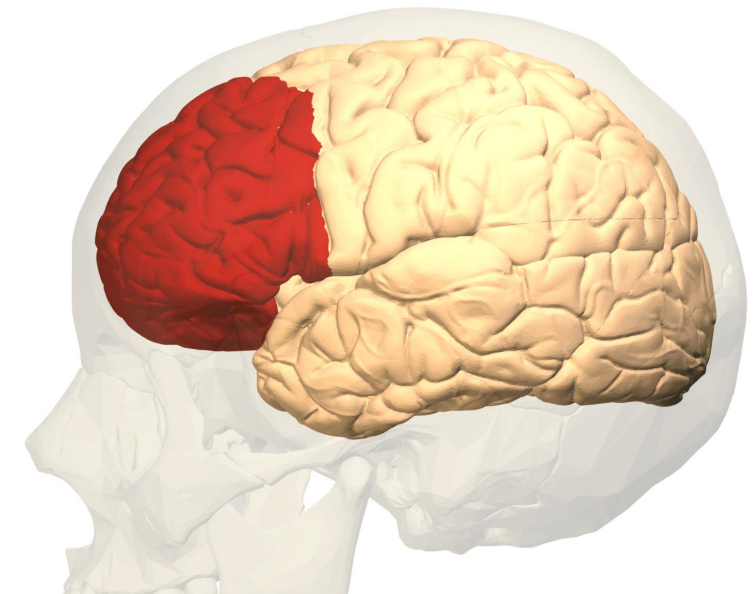
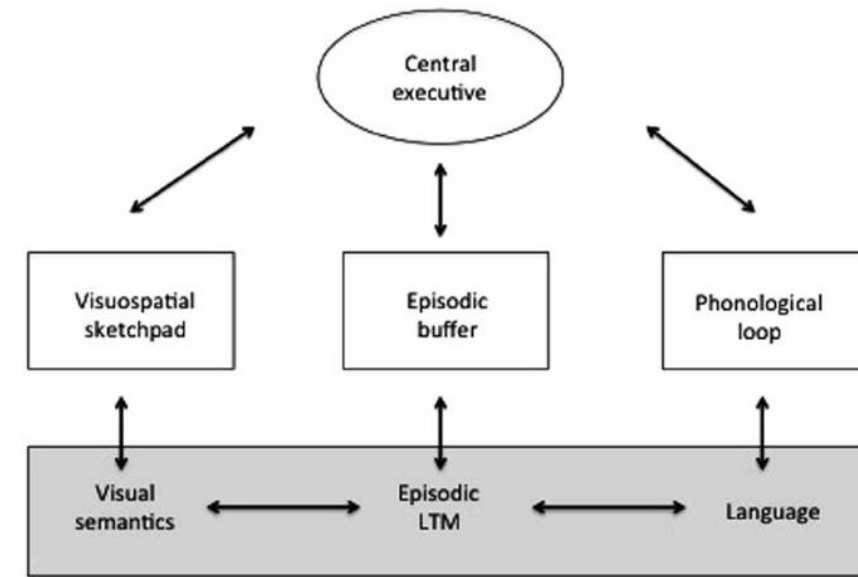
A skizofrénia kezelése

- **Neuroleptikumok/antiszichotikumok:**
 - '50-es évektől terjednek el
 - Főleg a dopaminrendszerre, a dopamin szintjére hatnak (csökkentik)
 - Főleg a pozitív tünetekre hatnak, a negatív tüneteken kevésbé tudnak segíteni
 - Mellékhatások: extrapiramidális tünetek
- **Atipikus antipszichotikumok:**
 - Eltérő neurotranszmitter-hatás
 - Kevesebb extrapiramidális tünet
 - A betegek 80-85%-a reagál rájuk, inkább segítenek a negatív tüneteken is.
- + pszichoterápia: gyógyszeres kezelés mellett, tünetekkel való megküzdést segíti

Memóriazavarok skizofréniában

Munkamemória

- Aktív, limitált kapacitású RTM
- Néhány másodperc
- Modalitás specifikus alrendszer + **központi végrehajtó**
 - figyelmi források koordinálása/allokációja, viselkedéses stratégiák kiválasztása, aktív információ manipulálása
 - Exekutív funkciók (pl. gátlás, váltás, monitorozás stb.)
- Prefrontális kéreg (PFC) szerepe!

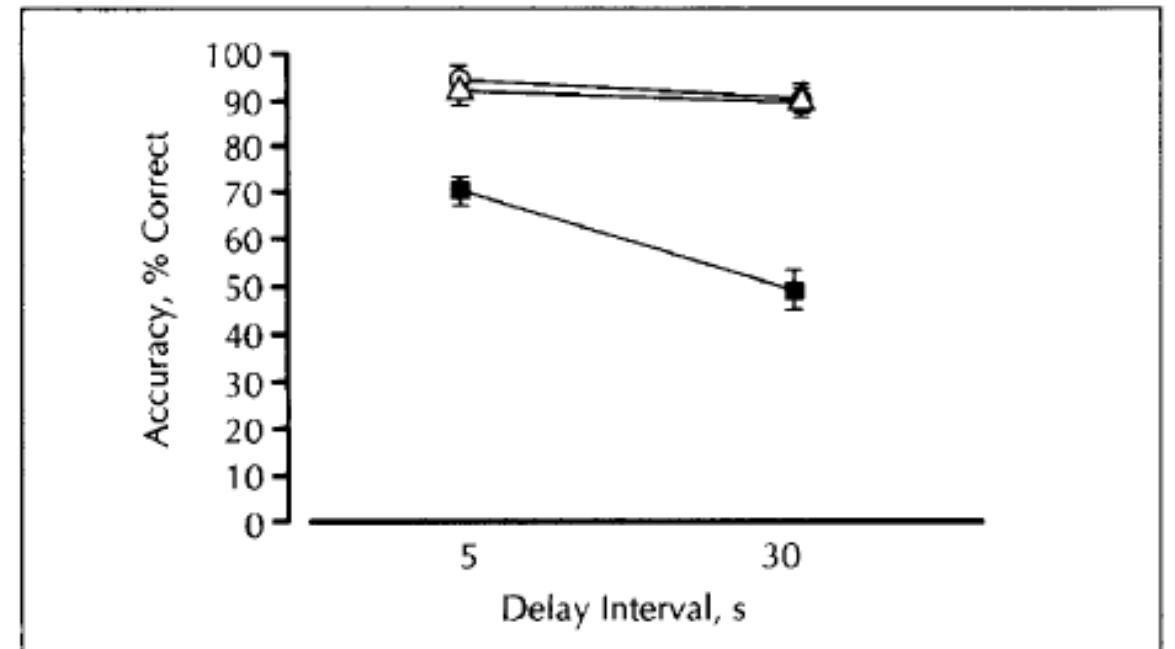
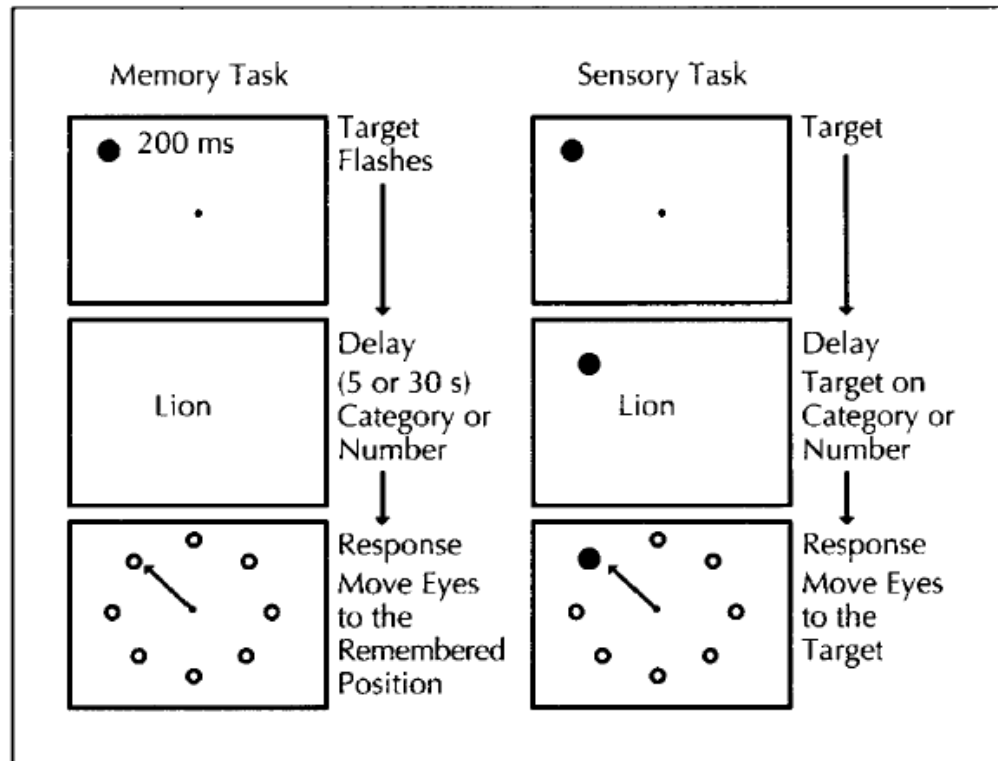


A munkamemória vizsgálata

- Késleltetett válasz/diszkrimináció
- N-vissza
- Változásdetekció
- Sternberg feladat
- Stb.

Park és Holzman (1992): első empirikus tanulmány

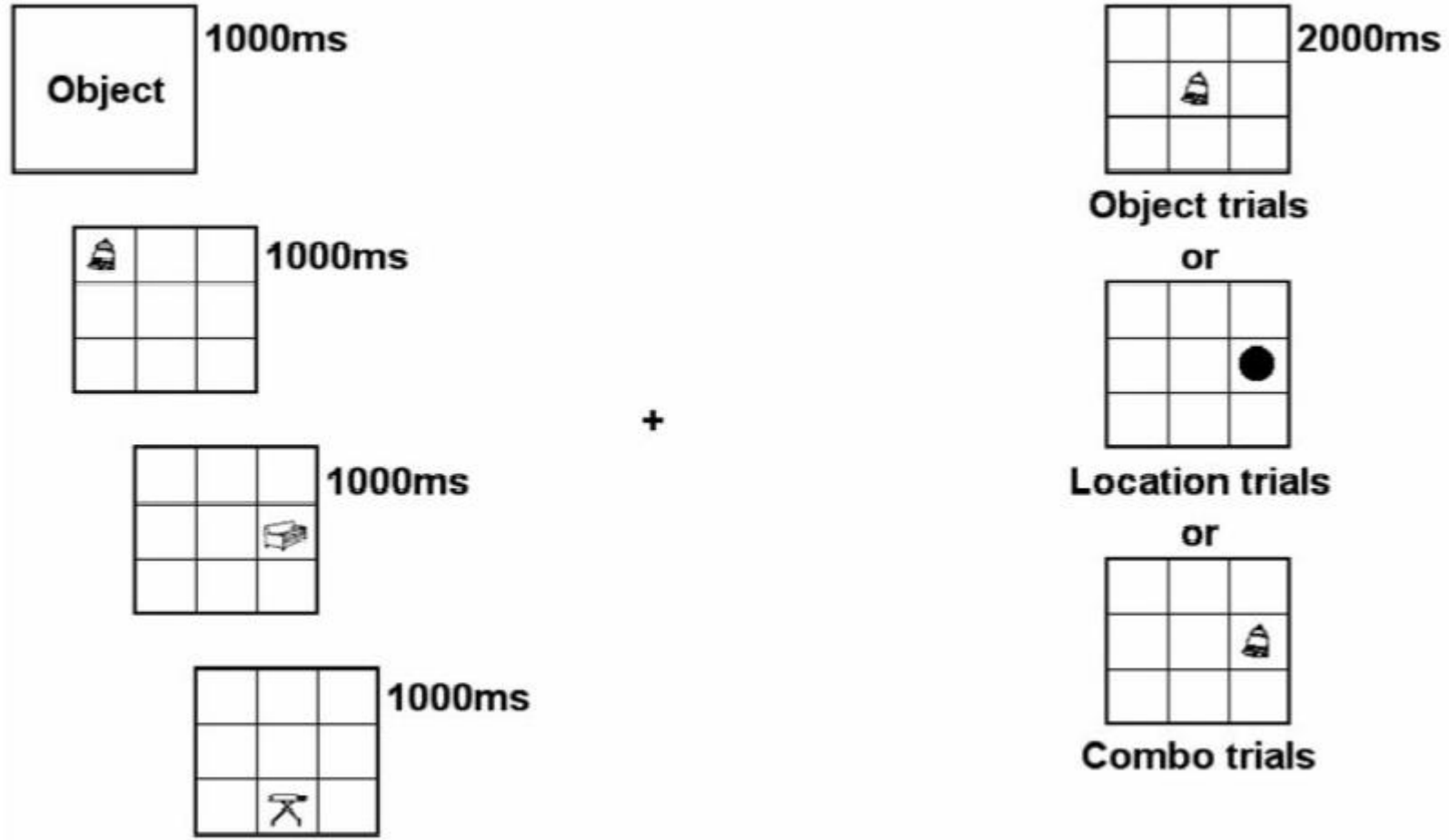
- Téri munkamemória:
- Skizofréniában rosszabb teljesítmény, mint bipoláris zavarban vagy egészségesen



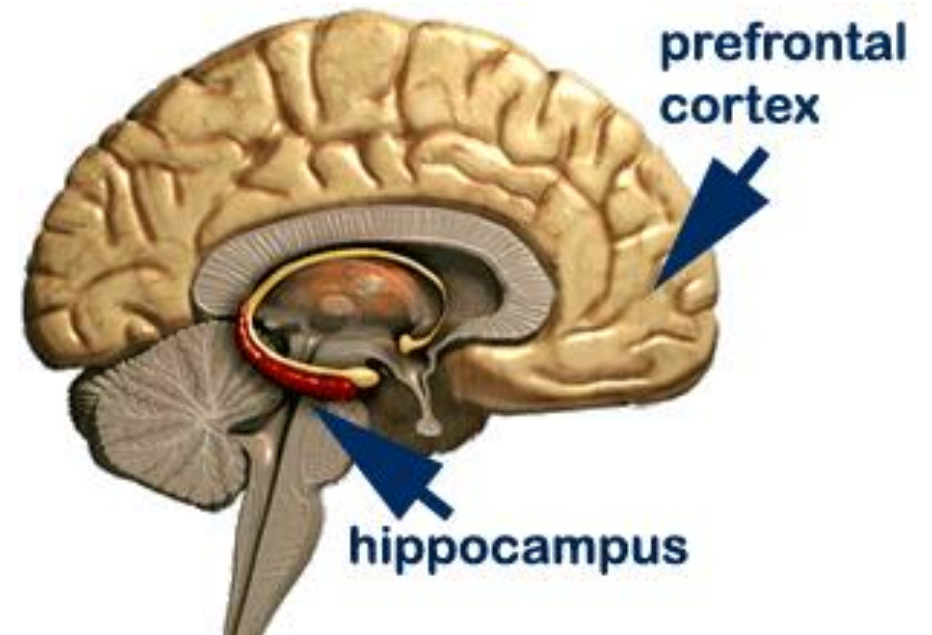
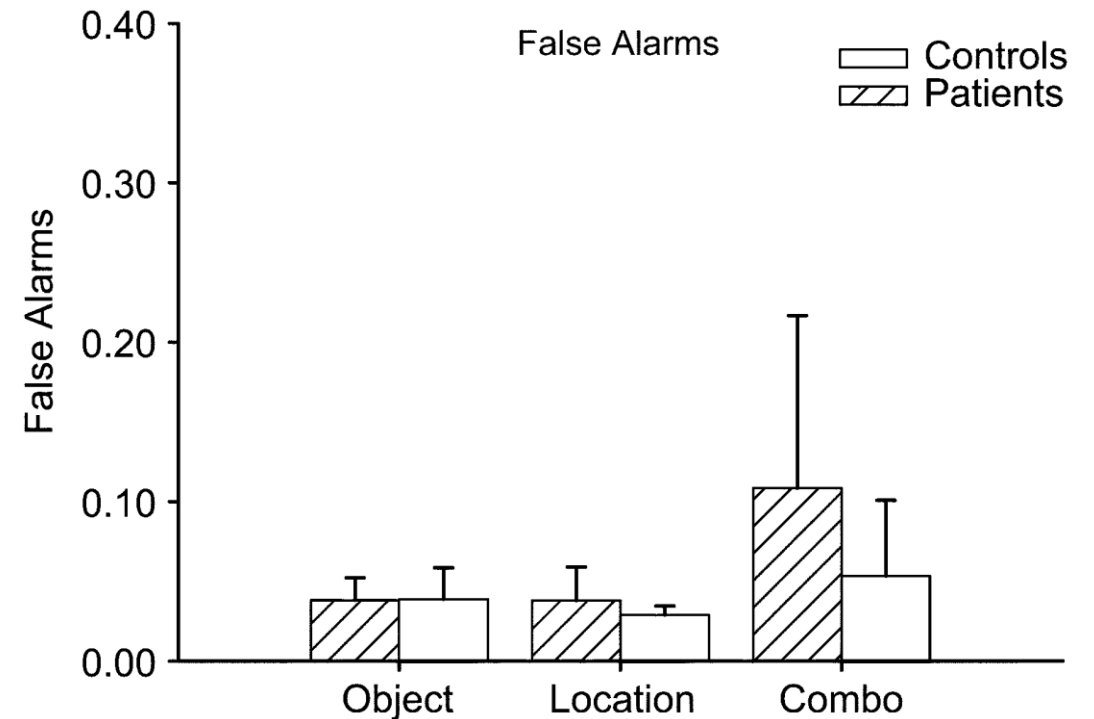
Munkamemória skizofréniában

- Normál populációhoz képest konzisztensen gyakoribb WM deficit
 - Verbális/auditoros, tárgyi, téri, haptikus
 - Legsúlyosabb a téri/vizuális területen
- Kódolási deficit
 - **Figyelmi** kontroll megfelelő ingerre irányítása hibás (kiugró elterelő ingerek ignorálása, helyes ingerek figyelembe vétele)
 - Kódolás precíziója? (nagy konfidencia, több FA)
- Fenntartás és manipuláció
 - Kompenzált kódolás esetén is fennmaradó WM deficit → fenntartás károsodása?

Burglen et al. (2004)



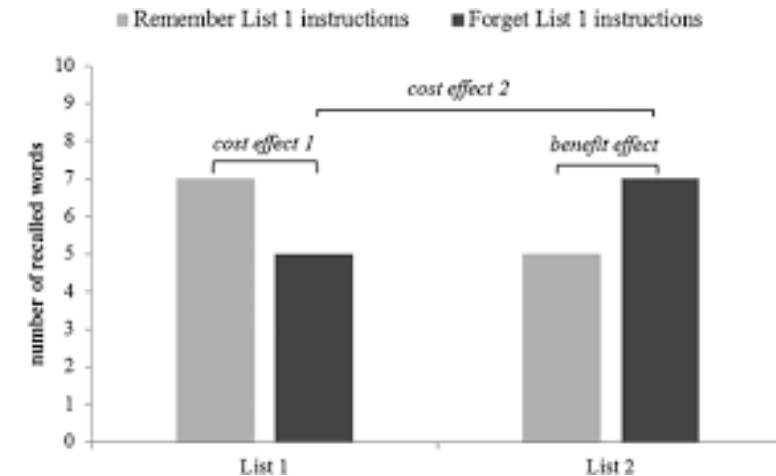
- Elsősorban a téri+vizuális WM sérült
- „Binding” (hippokampusz feladata!)
- WM load – nehezebb feladat
- PFC és hippokampusz konnektivitásának zavara?



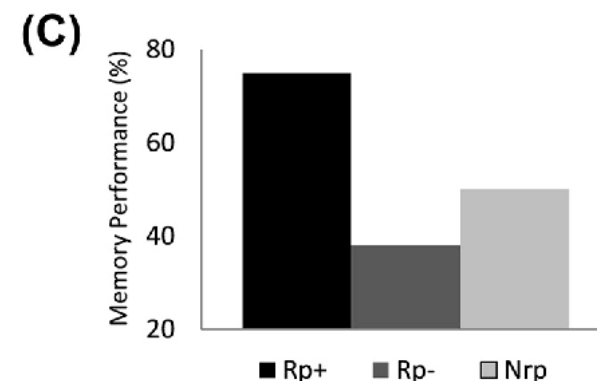
Racsmány et al. (2008)

- Deficit a lényegtelen információk figyelmen kívül hagyásában
- Mi lenne szükséges ehhez?
- Gátlás! Két módon kezdeményezhető
 - Tudatos, explicit módon
 - Tudattalan, implicit módon
- 2 feladat a kétféle gátlás vizsgálatára
 - Irányított felejtés
 - Előhívási gyakorlás

Melyikkel lehet probléma sch-ban?



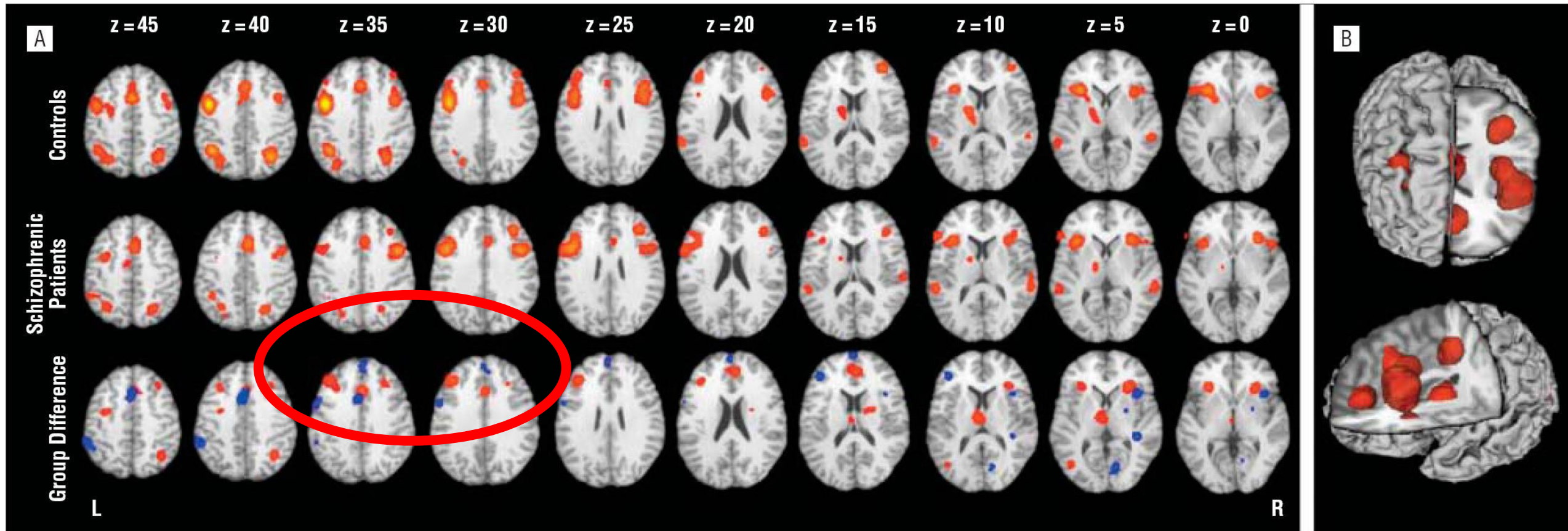
(B) Item Types
Rp+ items: Practiced exemplars from practiced categories
Rp- items: Non-practiced exemplars from practiced categories
Nrp items: Exemplars from non-practiced categories



- Irányított felejtés: 2 megtanult lista közül az első elemeit el kell felejtteni
 - Tudatos gátlás → több elemet idézünk fel a második listáról
- Előhívási gyakorlás: kategóriákba rendezhető elemek megtanulása
 - Gyakorolt kategória gyakorolt elemei
 - Gyakorolt kategória nem gyakorolt elemei
 - Nem gyakorolt kategória elemei
- Eredmény: Sch-ban a tudattalan gátlás működik, a tudatos kevésbé

Látható eltérések? I.

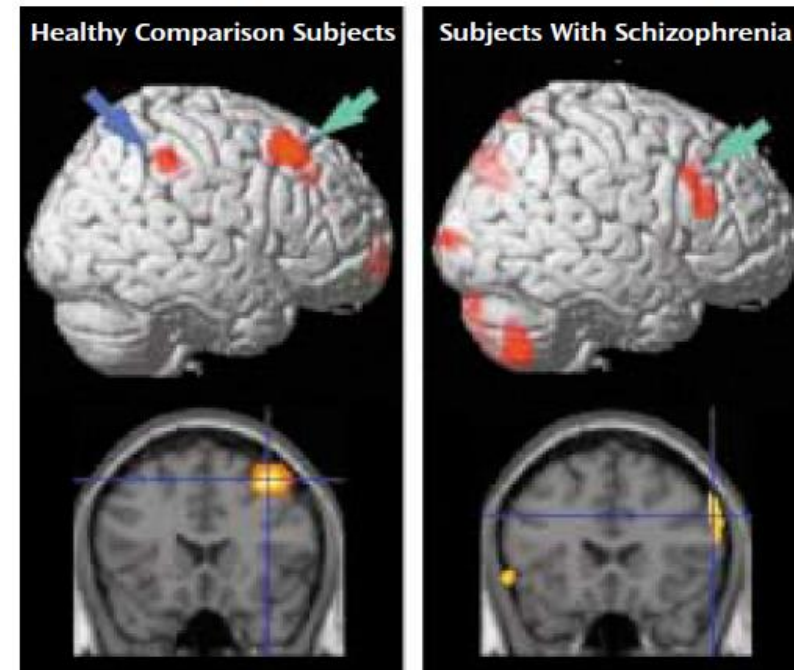
- Többek között PFC hipoaktivitás (kisebb mértékű aktivitás) Sch-ban a kontrollcsoporthoz képest WM feladatokban
- Minzenberg et al. (2009): 41 tanulmány
- Használt feladatok: késleltetett válasz, Stroop, N-vissza, AX-CPT



Hypofrontalitás?

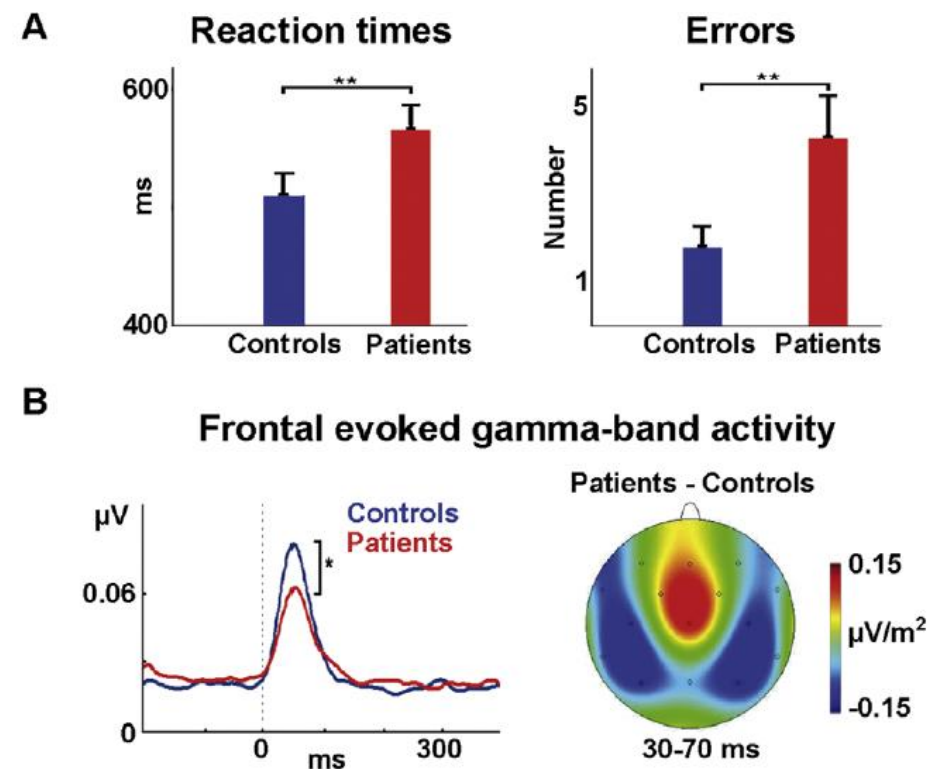
- Kim et al. (2003):
- Hypofrontalitás → gyenge teljesítmény, vagy épp fordítva?
- Más (pl. motiváció hiánya, feladathelyzet, disengagement) is előidézhetheti a rossz teljesítményt → kisebb frontális aktivitás
- Sch betegek tréningje WM feladatban → kontrollokkal megegyező szintű teljesítmény

- Sch: inkább eltérő prefrontális régiók használata
- VLPFC és DLPFC
- Parietális lebennyel való diszkonnektivitás!
 - Disconnection syndrome?



Látható eltérések? II.

- Senkowski és Gallinat (2015)
- EEG: electroencephalogram, jó idői felbontású eszköz az agy elektromos aktivitásának rögzítésére
- Gamma oszcillációk (>30 Hz): WM feladatok alatti aktivitás „lenyomata” a frontális kéregben



Munkamemória mint lehetséges endofenotípus

- Genotípus, fenotípus között: köztes fenotípus, vonás markerek, sérülékenységi markerek
- Az adott betegséghez kapcsolódik
- Örökölhető jelleg
- Állapot független
- Azokban a családtagokban is megvan, akiknél nincs diagnózis

Epizodikus memória

- Frontális lebeny, exekutív funkciók szerepe e munkamemóriában – nem csak itt van rájuk szükség!
- Epizodikus memória:
- Kódoláshoz és előhíváshoz szükséges kontroll
 - Megfelelő részletek kódolása
 - Megfelelő emlék keresése és előhívása
 - A tartalom monitorozása

Epizodikus memória

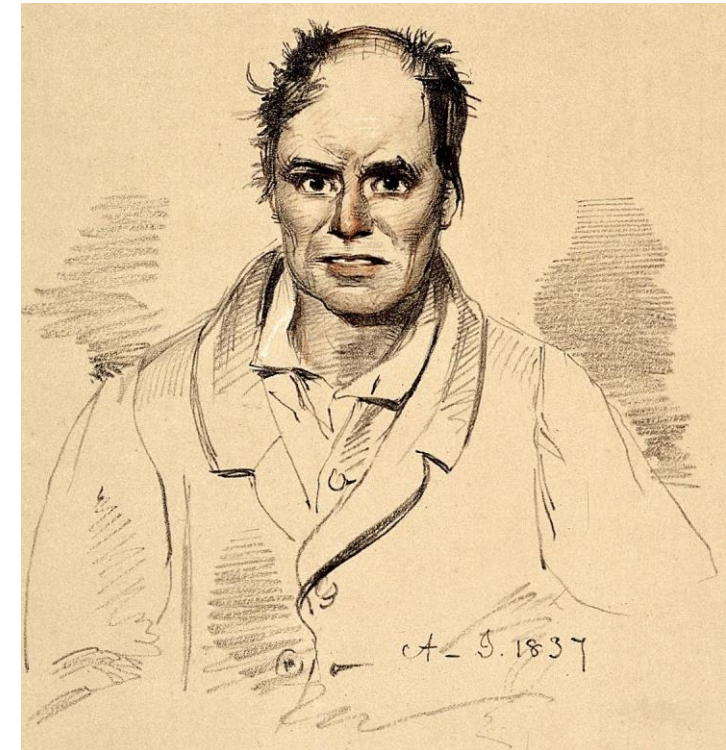
- Ragland et al. (2009) metaanalízis:
 - Kódolás: Sch-ban kisebb mértékű aktivitás a DLPFC-ben, VLPFC-ben és a frontal pole-ban
 - Előhívás: Sch-ban kisebb aktivitás a DLPFC-ben és VLPFC-ben
 - Előhívásnál komolyabb deficit
 - Mit jelenthet? DLPFC – fenntartás, manipuláció, monitorozás. VLPFC: szemantikus feldolgozás, elem-kontextus binding
 - Máshol kompenzáló mechanizmusok (szensorimotor területek, cinguláris kéreg)

Összefoglalás - skizofrénia

- Exekutív funkciók deficitje
- Munkamemória és kontroll igénylő epizodikus folyamatok
- Hypofrontalitas?
- Diszkonnekciós szindróma

Depresszió

- DSM-V: „Depressive disorders”
- Számos elkülöníthető betegség, közös bennük: szomorúság, üresség, irritabilitás, szomatikus és kognitív változások: befolyásolják az életvitelt
- Különbség: időtartam, megjelenés ideje, etiológia
- „klasszikus”: major depresszió
- Lifetime risk: férfiaknál 12%, nőknél 20% (kb.)



- Diagnózis: 2 héten át legalább 5 fennáll az alábbiakból:
 - **Nyomott (depressed) hangulat** a nap legnagyobb részében, szinte minden nap
 - **Érdeklődés hiánya** (szinte minden tevékenység esetén)
 - Súlycsökkenés vagy –gyarapodás
 - Inszomnia/hiperszomnia
 - Céltalan (pszichomotoros) mozgások
 - Kimerültség
 - Értéktelenség érzése, bűntudat
 - Koncentrációs nehézségek, döntésképtelenség
 - Halállal/öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok
- A tünetek szignifikáns stresszt, szociális vagy munkaköri diszfunkciót okoznak
- Nem szerhasználat vagy pszichotikus betegség idézi elő
- Nem volt még mániás epizód



- Megjelenés: pubertástól 20-as évekig leggyakoribb, de később is
- Lefolyás: változó (akár évek epizódok között vagy nincs remisszió)
- Rizikófaktorok:
 - neurotikus személyiség
 - negatív gyermekkori élmények
 - örökölhetőség (40%, nagyrészt neurotikus személyiség miatt)
 - más betegség
- Nőknél gyakoribb (kb. 2x)
- Kulturális különbségek

Emlékezeti zavar depresszióban

Korai eredmények

- Burt et al. (1995) metaanalízis: van memóriazavar depresszióban
 - Hangulatkongruens hatások – pl. történet **felidőzésben** ✓
 - Mi a helyzet a **felismeréssel**?
 - Találati arány: hangulatkongruencia ✗
 - → inkább az előhívási folyamatok szerepe fontos
- „Impoverished output”: alacsony motiváció, energiaszint
 - Valóban, több fals negatív választ adnak, fals pozitívban nincs különbség
- Erőfeszítésre való hajlandóság csökkent
 - Inkonzisztens eredmények



Epizodikus emlékezet

- Ilsley et al. (1995), metaanalízis
 - **MM, RTM:** nincs deficit (mégis: koncentrációs panaszok!) (ld. még: Zakzanis et al. 1998; Campbell, 2004)
 - **Implicit:** nincs deficit (pl. szótő kiegészítési feladat) (ld. még: Roediger et al., 1992; Bazin et al., 1994)
 - **Epizodikus:** deficit, főként felidőzésben (szabad, kulcsingeres). Verbális és vizuális is
- Hangulatkongruencia: implicit emlékezetben kevésbé jelenik meg mint explicit teszten – inkonzisztens
- Szelektív felidőzési nehézségek - gyógyszer nélküli betegeknél is
- Keresés és előhívás: organizáció nehézsége?

Autobiografikus emlékezet

- Önéletrajzi emlékezet: személyesen átélt múltbeli események
- Conway és Pleydell-Pearce: az önéletrajzi emlékezet 3 szintje (életperiódusok, általános emlékek, specifikus emlékek)
- Specifikus emléknymok: több epizodikus részlet
- Túláltalánosítás konzisztens jellemző (major és posztnatális depresszió, korábbi depresszió, BP, dysphoria)

Miért fontos a memória zavarok ismerete depresszióban?

- Nyomasztó, lehangoló hatás (MacQueen et al., 2002)
- Az AM túláltalánosított jellege előre jelzi a betegség lefolyását (Sumner et al., 2010)
- Az autobiografikus emlékezet előhívási folyamatainak segítése enyhítheti a tüneteket (Dalgleish, 2014)

- *Conway és Pleydell-Pearce modell* és a túláltalánosított emlékezet:
- Diszfacilitáció: passzív elkerülése az epizodikus trauma emlékeinek? → Functional avoidance (FA), funkció elkerülés
- FA: kulcsinger → specifikus emléket: negatív affektus
 - kontingencia - passzív elkerülés, dysfacilitation
 - Túláltalánosítás: elsősorban pozitív hívószavakra! Pedig ez alapján a negatívra várnánk DE: a kulcsinger valenciája nem feltétlenül egyezik a kiváltott emlék valenciájával
 - Pozitív emlékek túláltalánosítását magyarázhatja: hangulatkongruencia

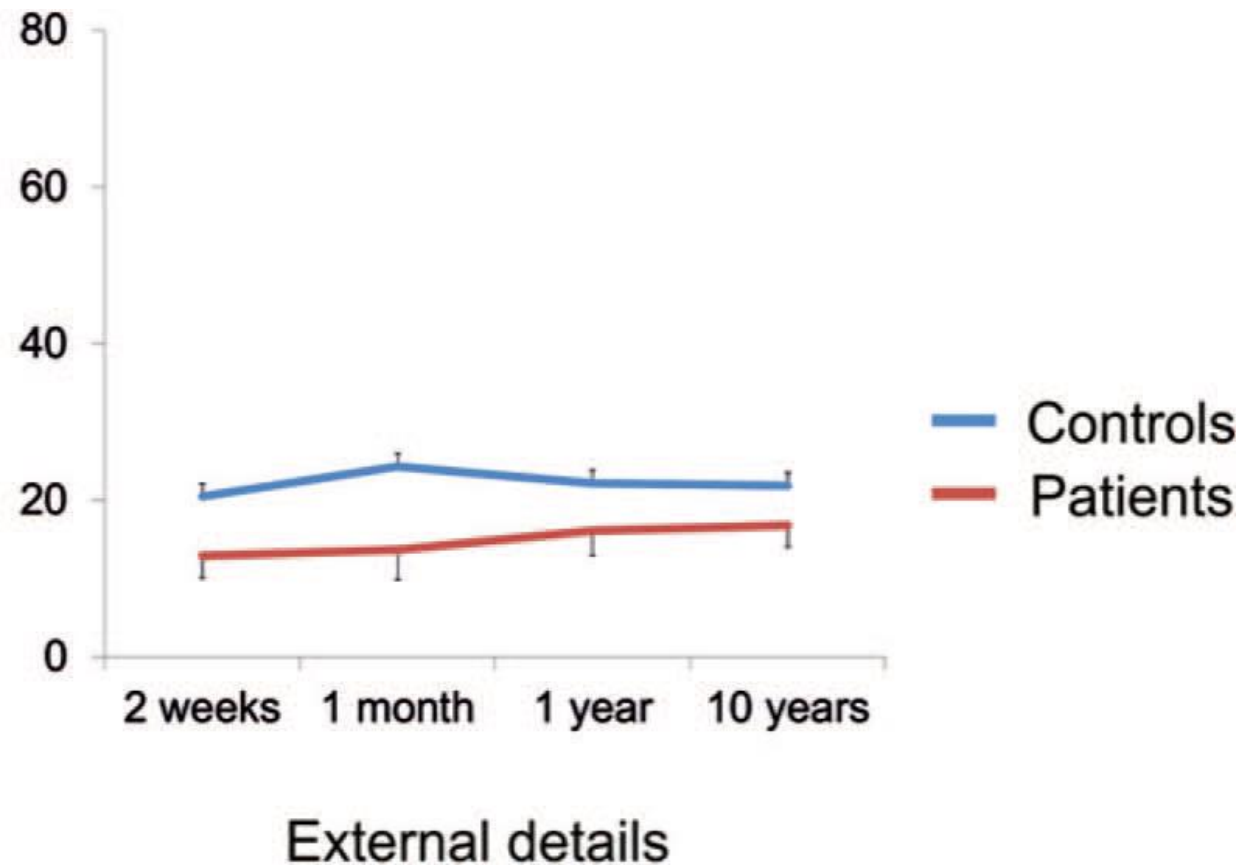
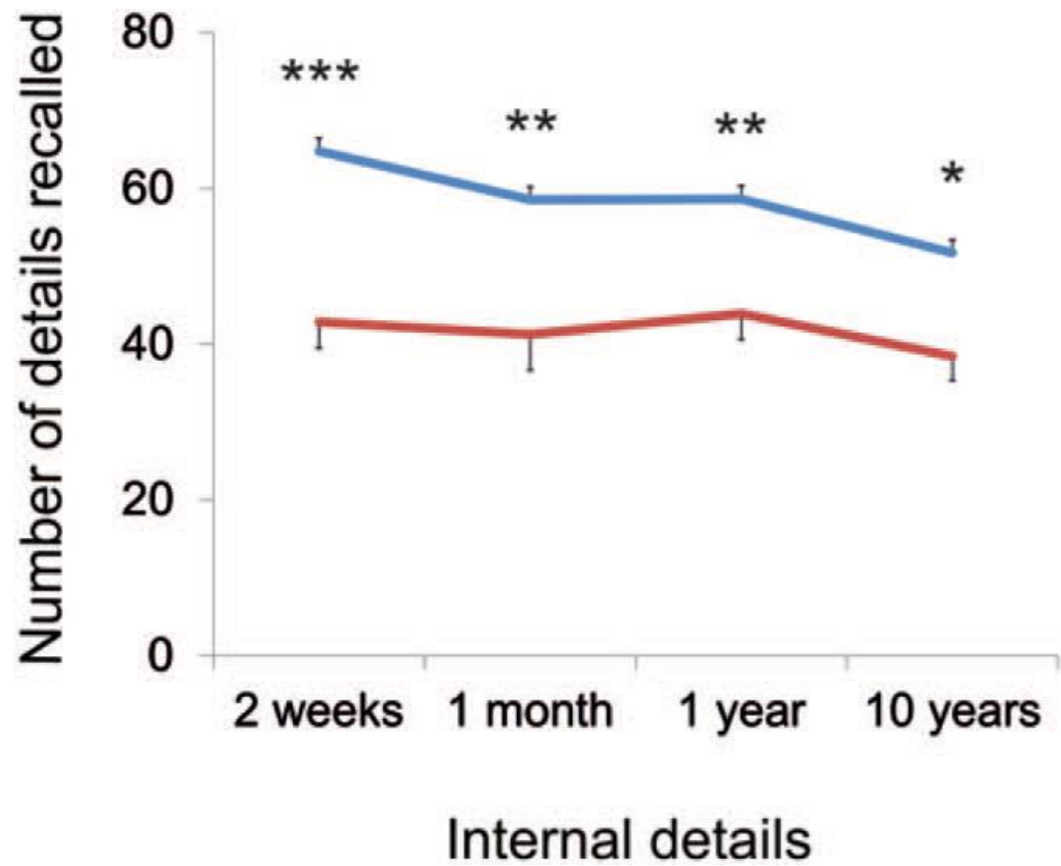
- CaR-FA-X elképzelés a túláltalánosítás mechanizmusaira
- Capture of retrieval (az előhívás „beragadása”)
 - Depresszió: könnyen elérhető negatív self-reprezentációk, sémák (általános szint): hívószavakra könnyen aktiválódnak, megragad a keresés
- Rumináció: repetitív passzív gondolkodás a depresszió tüneteiben, ezek okain és következményein
 - Az általános szintű self-reprezentációk ismételtetése, erősítése
- Functional avoidance
- Csökkent exekutív források: generatív előhívás figyelmi kontrollt igényel, irreleváns tartalmak gátlását és részletek megtalálását
 - Ha ez nem működik „capture error” lép fel – interferencia az irreleváns tartalmakkal
 - Dalgleish et al. (2007): túláltalánosítás együtt jár a gátlás nehézségével

- Lemogne (2006)
- 5 életperiódusra osztott interjú, mindegyikhez egy pozitív, egy negatív specifikus emlék felidézése + emlékszem/tudom döntés + szelf-perspektíva
- Depresszió:
 - **Specifitás:** rosszabb, főként a pozitív emlékekre. Ha azoknál az emlékeknél nézzük a részleteket, ahol a tér és idő jól azonosított, ott is megvan a deficit. + Alacsonyabb specifitás: nagyobb latencia a felidezésben
 - **Autonoetikus tudatosság:** kevesebb emlékszem válasz (minden érzelemre)
 - **Szelf-perspektíva:** kevesebb „résztvevői” válasz pozitív tartalmakra: nem tulajdonítják ezeket relevánsnak az aktuális szelfhez

Epizodikus vagy szemantikus tartalmak károsodnak jobban?

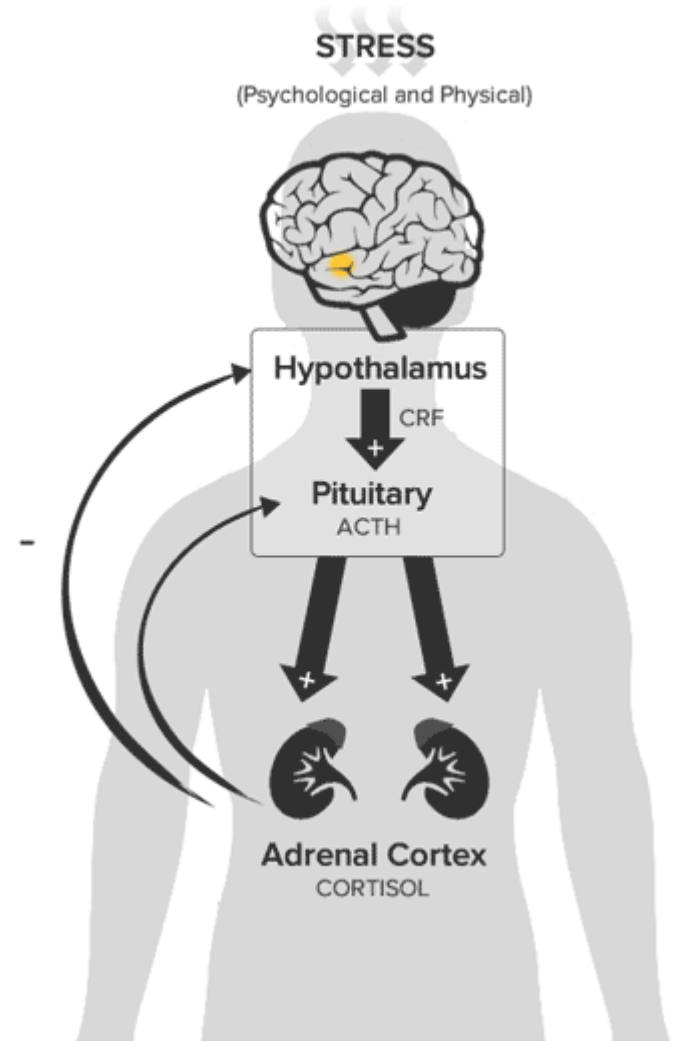
- Soderlund et al. (2014)
- AMT formálisan nem tesz különbséget
- AI: nem emlék-specifikusság hanem epizodikus és szemantikus tartalom

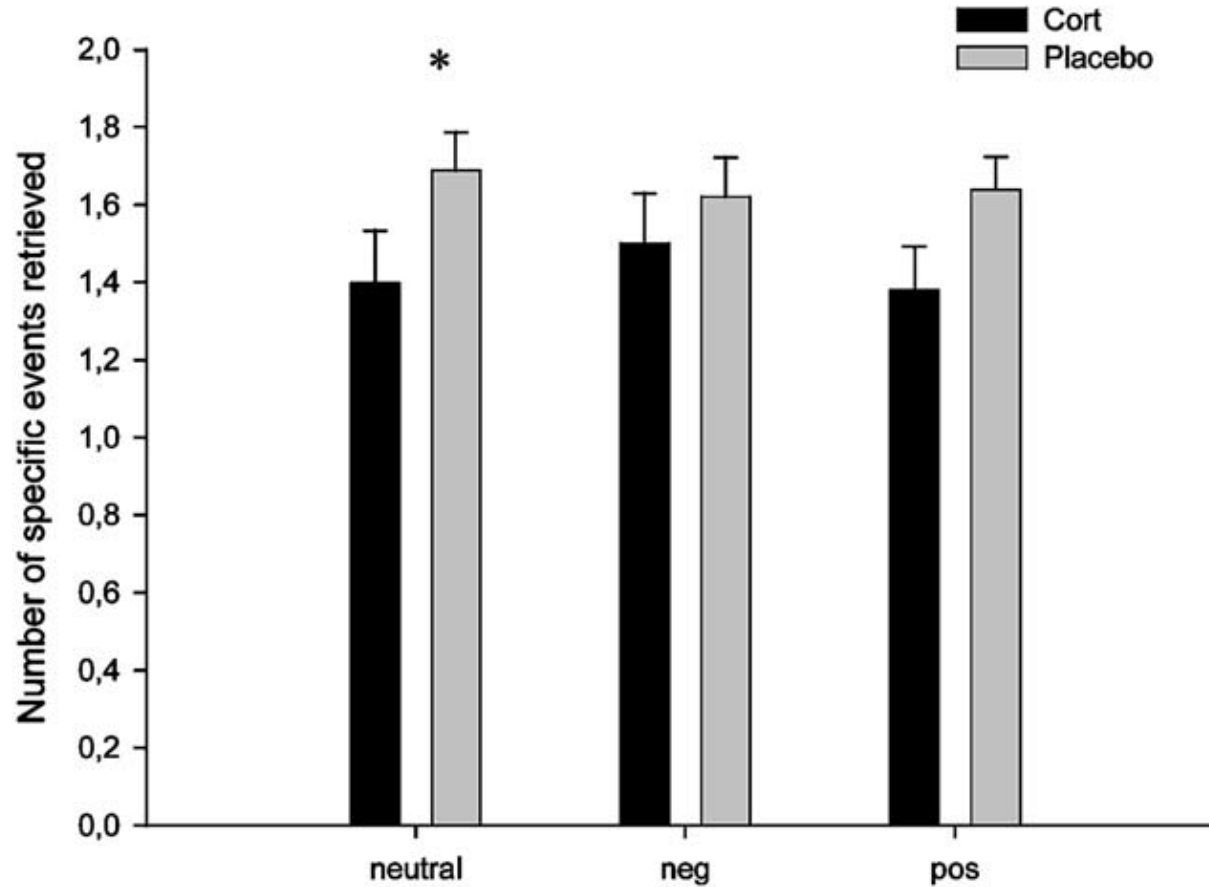
- ECT előtt álló betegek
- AI: nem generatív előhívás (nem kulcsinger alapján), inkább direkt



A kortizol szerepe az epizodikus önéletrajzi tartalmak felidőzésében

- Buss et al. (2004)
- Depresszióban gyakori a túlzott kortizoltermelés (HPA tengely hiperaktivitása)
- Kortizol injekció rontja az epizodikus emlékek felidőzését
- Önéletrajzi emlékekét is?

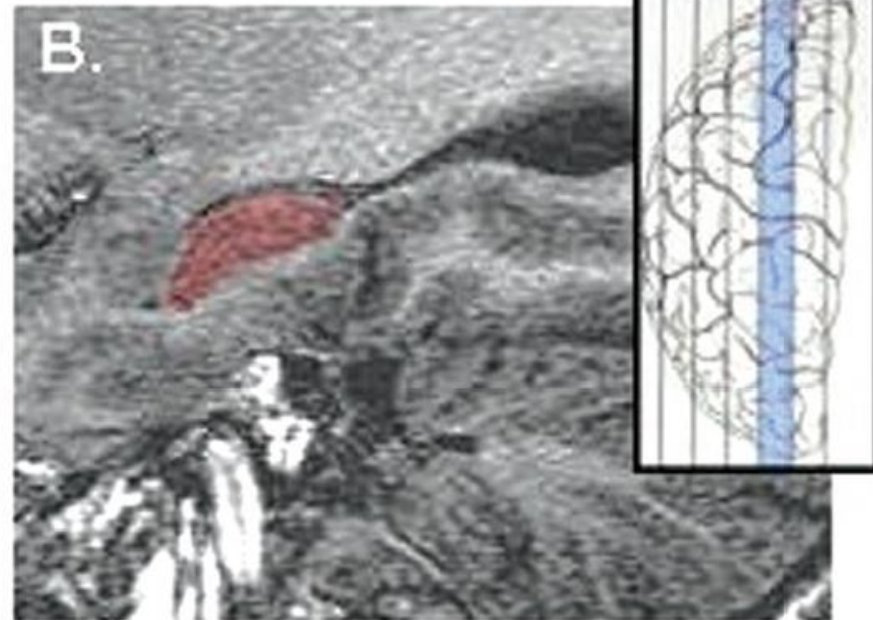
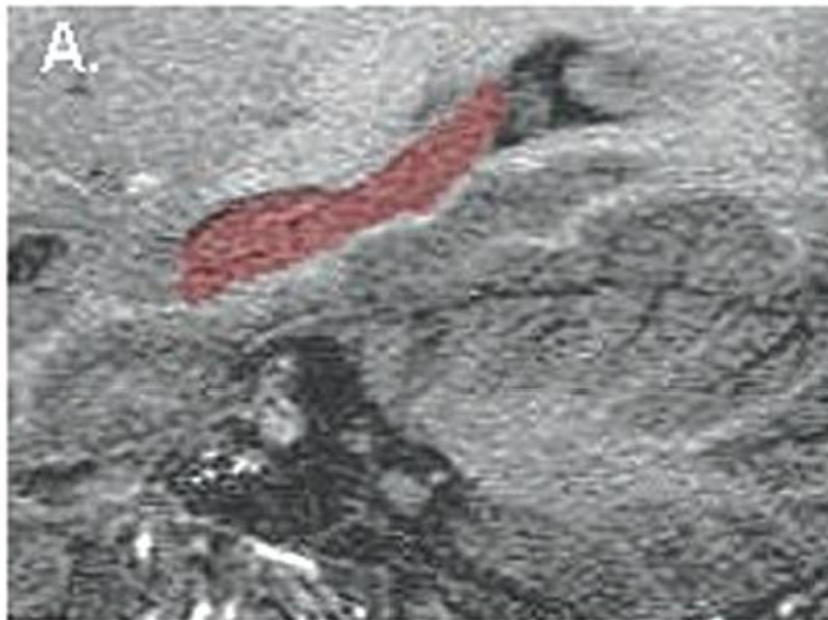




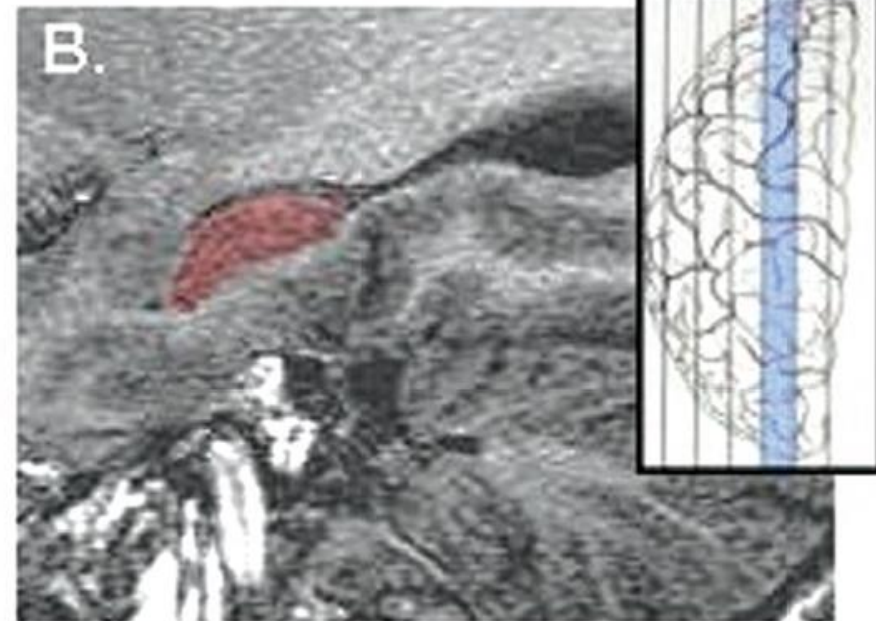
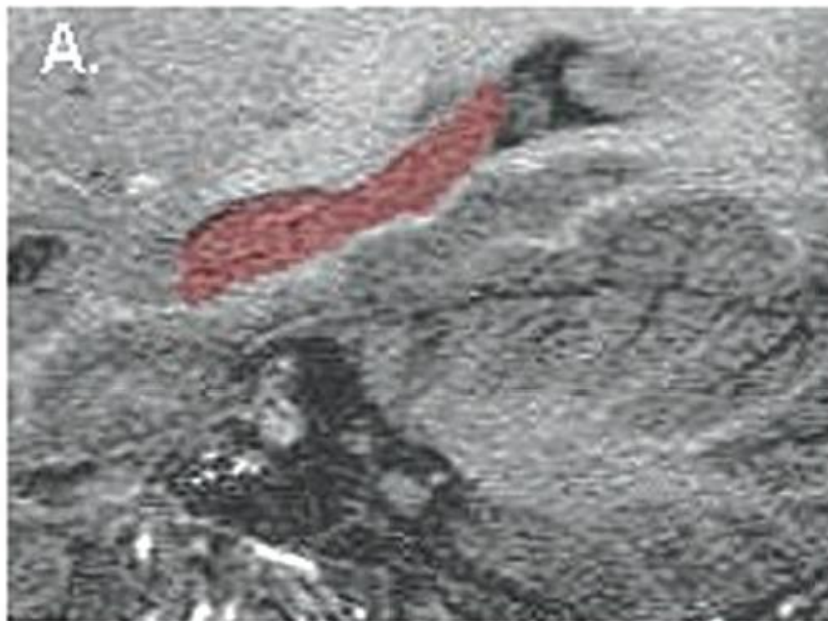
- Részben a kortizol túlzott termelése lehet a túláltalánosítás oka
- DE! akut kortizol injekció \neq krónikus kortizol túltermelés (HC atrófia nincs)

Hippokampusz és depresszió

- Campbell és MacQueen (2004); Videbech és Ravnkilde (2004)
- Glükokortikoidoknak („stresszhormon”) való hosszantartó kitettség: gyakori depresszióban
- → HC sejtpusztulás, hosszantartó változások, neurogenesis csökkenése
- Antidepresszánsok: neurogenesis növelése (patkánykísérletek)



- Mi van előbb? Kisebb HC, vagy a depresszió? (közös eredet, vagy a depresszió miatt csökken a HC mérete?)
- HC mérete függ még pl.:
 - beteg élettörténete (főként traumák)
 - családtörténet (genetikai faktorok – vulnerabilitás)
 - maga a depresszió (krónikusság, hossz, epizódok száma)



Stressz

- Dillon et al. (2018)
- Stressz: depresszív epizódokhoz vezethet
- Csökkent neurogenesis → mintázat szétválasztás (pattern separation) deficitje
 - Gyrus dentatusban a legnagyobb a neurogenesis, ez felel a PS-ért
 - Csökkent PS depresszióban?
- Jutalmazó tapasztalok kódolásának hibája (középagyi dopaminrendszer gátlása stressz által) → pozitív memóriadeficit
- Amygdala érzékenyebb → negatív tartalmak felé eltolódás, negatív tartalomra megnövekedett érzelmi válasz, eltolódott előhívás

Összefoglalás - depresszió

- Epizodikus emlékezeti előhívás
- Autobiografikus emlékezeti deficitek:
 - Epizodikus tartalmak felidézése
 - Túláltalánosítás
- Hippokampusz érintettsége
- Stressz és depresszió kapcsolata: deficitek a következőkben:
 - Mintázat szétválasztás
 - Jutalmazó élmények kódolása és konszolidációja
 - Amygdaláris válasz érzelmi ingerekre

Köszönöm a figyelmet!