

Zespoły amnestyczne nabyte w wyniku uszkodzenia mózgu

Amnesic syndromes resulting from brain injury

Patryk Mazurkiewicz, Joanna Seniów

Pracownia Neuropsychologii Klinicznej, II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 1: 15–23

Adres do korespondencji:

mgr Patryk Mazurkiewicz
Instytut Psychiatrii i Neurologii
II Klinika Neurologiczna
Pracownia Neuropsychologii Klinicznej
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: pmazurkiewicz@ipin.edu.pl

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest przegląd klasycznych poglądów na temat zespołów amnestycznych oraz ich weryfikacja w świetle aktualnych danych.

Zespoły amnestyczne są tradycyjnie traktowane jako zaburzenia będące skutkiem uszkodzenia mózgu i charakteryzujące się uogólnionymi deficytami pamięciowymi w zakresie uczenia się nowych informacji oraz odtwarzania informacji nabytych przed zachorowaniem. Przyjmuje się, że zaburzenia te mają charakter względnie izolowany, tzn. występują przy względnie zachowanych procesach uwagowych i inteligencji ogólnej. Dość powszechnie uważa się, że w omawianych zespołach stosunkowo dobra jest pamięć krótkotrwała i niedeklaratywna. Na podstawie lokalizacji uszkodzeń mózgu wyróżnia się trzy zespoły amnestyczne wynikające z uszkodzeń w obrębie: przyśrodkowych części płatów skroniowych, międzymózgowia oraz podstawnego przodomózgowia. Niemniej jednak sposób tradycyjnego definiowania oraz różnicowania zespołów amnestycznych, biorąc pod uwagę badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat, okazuje się mało precyzyjny i/lub w niektórych przypadkach nietrafny.

W artykule zaprezentowano dane dotyczące wzorców zaburzeń procesów pamięciowych oraz funkcjonalnych i strukturalnych zmian w mózgu, skutkujących występowaniem zespołów amnestycznych. Zastrzeżenia dotyczą zarówno stopnia ogólności zaburzeń pamięciowych, jak i ich względnej izolacji. Krytyce poddano powszechniany pogląd dotyczący zachowanej pamięci krótkotrwałej oraz niedeklaratywnej. Poruszana jest także tematyka funkcji poznawczych, których zaburzenia mogą wpływać na funkcjonowanie pamięciowe. Podkreślono znaczenie zmian funkcjonowania całych sieci struktur neuronalnych, wykraczających niejednokrotnie poza obszar zmian strukturalnych. Dane te sugerują konieczność zrewidowania i doprecyzowania klasycznego sposobu definiowania oraz różnicowania zespołów amnestycznych.

Słowa kluczowe: zespoły amnestyczne, płaty skroniowe, międzymózgowie, podstawne przodomózgowie, neuropsychologia.

Abstract

The aim of the paper is to present the classic viewpoint on amnesic disorders and its verification in the light of recent publications.

Amnesic syndromes, as traditionally defined, are disorders caused by brain injuries, characterized by general, profound impairment in learning of new information and remembering information acquired before brain damage. It is assumed that memory dysfunction occurs in relative isolation, i.e. attention and general intelligence are relatively spared. It is commonly acknowledged that short-term/working memory and non declarative memory systems are intact in amnesic patients. According to localization of the lesion, three amnesic syndromes are widely described: medial temporal lobe amnesia, diencephalic amnesia and basal forebrain amnesia. The paper is concerned with the traditional way of defining and differentiation of amnesic disorders. Both aspects may be imprecise or even invalid in some cases. The paper presents the bulk of data about memory dysfunctions and functional and anatomical changes in the brain that result in amnesic disorders. Some remarks regarding the problem of generality and isolation of memory dysfunctions are mentioned. The widely accepted opinion regarding preserved short-term and non declarative memory functions is criticized. Moreover, issues related to other cognitive functions that influence memory are discussed. Additionally, the importance of functional changes in broad neural networks, often beyond structural abnormalities, is stressed. These data point to the necessity of revision and clarification of the classic definition and differentiation of amnesic disorders.

Key words: amnesic disorders, medial temporal lobe amnesia, diencephalic amnesia, basal forebrain amnesia, neuropsychology.

Wstęp oraz definicja terminów

Z ewolucyjnego punktu widzenia mózg jest organem, którego funkcja polega na szeroko pojętym, wieloaspektowym przetwarzaniu informacji (*organ of computation*), bazującym na m.in. ich wcześniejszym spostrzeganiu i zapamiętaniu. Jego budowa fizyczna jest uwarunkowana funkcjami, jakie pełnią poszczególne regiony (Tooby i Cosmides 2000). W niniejszym opracowaniu uwagę skupiono na strukturach kluczowych dla funkcji pamięciowych, których uszkodzenie prowadzi do wystąpienia w obrazie klinicznym tzw. zespołów amnestycznych.

Zespoły amnestyczne to grupa zaburzeń charakteryzujących się deficytami w nabywaniu nowych informacji (amnezja następcza) i odtwarzaniu informacji nabytych przed uszkodzeniem mózgu (amnezja wsteczna). Regułą jest dominacja w obrazie klinicznym zaburzeń zapamiętywania nowych informacji (Scott i Schoenberg 2011; Fama i wsp. 2012). Zakres amnezji wstecznej jest natomiast zróżnicowany w porównaniach międzyosobniczych (O'Connor i Verfaellie 2002). Pomimo tego zróżnicowania, regułą (od której zdarzają się odstępstwa) jest występowanie zjawiska zwanego gradientem czasowym – im starszy ślad pamięciowy, tym bardziej odporny na procesy patologiczne zachodzące w mózgu. Zatem najpierw zaburzeniu ulegają na ogół najmłodsze ślady pamięciowe, a okres objęty względnie utrwaloną niepamięcią może wynosić od kilku minut do wielu lat. W rzadkich przypadkach można mówić o braku w obrazie klinicznym zaburzeń o charakterze amnezji wstecznej, w innych przypadkach amnezja wsteczna może obejmować okres całego życia przed uszkodzeniem mózgu (Spiers i wsp. 2001). Szczególnie wrażliwe na uszkodzenia są ślady pamięciowe związane z tzw. pamięcią epizodyczną, autobiograficzną (związaną z wydarzeniami z życia danej osoby i ich kontekstem czasowo-przestrzennym) w porównaniu z pamięcią semantyczną (wiedzy o faktach, znaczeniu słów itd., bez czasowej informacji kontekstowej) (Spiers i wsp. 2001; Markowitsch i Staniloiu 2012; Fama i wsp. 2012).

Przy definiowaniu zespołów amnestycznych podkreśla się globalny, a więc niezależny od rodzaju i modalności zapamiętywanej informacji oraz typu zadania pamięciowego, charakter opisywanych zaburzeń (Lafleche i Verfaellie 2011; O'Connor i Verfaellie 2002). Niemniej jednak zasadność użycia terminu „globalny” jest coraz częściej podawana w wątpliwość (Markowitsch 2003). Intraindywidualna zmienność

wyników w różnych testach pamięciowych może być związana z asymetrią półkulowych uszkodzeń mózgu, półkule bowiem różnią się pod względem organizacji funkcjonalnej (Lezak i wsp. 2004). Często przytaczaną w literaturze prawidłowością jest powiązanie uszkodzeń prawopółkulowych z pamięcią bezsłowną wzrokowo-przestrzenną oraz uszkodzeń lewopółkulowych z pamięcią werbalną (Scott i Schoenberg 2011; Bird i wsp. 2007), choć tak prosty podział nie zawsze znajduje potwierdzenie w praktyce i badaniach klinicznych (Dobbins i wsp. 1998; Bird i wsp. 2007). Ponadto zmienność wyników uzyskiwanych przez tę samą osobę badaną w testach wykorzystujących różne rodzaje bodźców może być związana z wysokim stopniem specjalizacji niektórych regionów mózgu. Przykładem może być przypadek pacjenta VC z amnezją i selektywnymi uszkodzeniami w obrębie prawego i lewego hipokampa, u którego stwierdzono jednak zachowaną pamięć ludzkich twarzy (Cipolotti i wsp. 2006). W kontekście tym warto wspomnieć, że w amnezji funkcjonowanie niektórych (pod)systemów pamięciowych jest z reguły nienaruszone, np. zachowane są: pamięć proceduralna, torowanie (*priming*), warunkowanie klasyczne (reakcji motorycznych i emocjonalnych) (Kolb i Whishaw 2003; O'Connor i Verfaellie 2002; Squire 2004). Funkcje te określa się zbiorczym terminem „pamięć niedeklaratywna”, w odróżnieniu od pamięci deklaratywnej (epizodycznej i semantycznej), które są zakłócone w zespołach amnestycznych (Squire 2004).

Podstawowym składnikiem definicji omawianych syndromów jest także względnie izolowany charakter zaburzeń pamięciowych (O'Connor i Verfaellie 2002). Deficyty tego typu występują przy względnie zachowanych pozostałych aspektach funkcjonowania poznawczego. Szczególnie często wspomina się o zachowanej inteligencji ogólnej (wskaźnikiem czego jest IQ w granicach normy) oraz o niezaburzonych procesach uwagowych. Ocena funkcjonowania tych ostatnich jest warunkiem wstępnym w diagnostyce neuropsychologicznej funkcji pamięciowych (i innych poznawczych) (Lezak i wsp. 2004; Zimmermann i Leclercq 2002). Należy podkreślić, że uwaga (zwłaszcza niektóre jej aspekty, np. podzielność) jest procesem szczególnie wrażliwym na uszkodzenia mózgu niezależnie od etiologii (Lezak i wsp. 2004; Zimmermann i Leclercq 2002), zatem trudno zakładać występowanie zespołu amnestycznego z zachowanymi systemami uwagowymi. Bardziej zasadne jest mówienie o *względnie* zacho-

wanych funkcjach uwagowych. Ponadto powoływanie się na ogólny wynik w testach inteligencji (co jest w piśmiennictwie bardzo częste), a także popularna praktyka obliczania różnicy pomiędzy ogólnym współczynnikiem inteligencji a współczynnikiem pamięci (obliczanym na podstawie *Skali pamięci Wechslera*) (np. Zola-Morgan i wsp. 1986), która to różnica ma być psychometrycznym kryterium zespołu amnestycznego, nie wydają się w pełni uprawnione. Wynika to z faktu, że w praktyce neuropsychologicznej wszelkiego rodzaju wyniki zbiorcze, a takimi są współczynniki inteligencji i pamięci, mają ograniczone zastosowanie (Lezak i wsp. 2004).

Przy rozpoznawaniu zespołów amnestycznych należy podkreślić, że zaburzenia pamięci nie są w tych przypadkach spowodowane procesem otępiennym ani stanem zaburzeń świadomości (Markowitsch i Staniloiu 2012). Ponadto osłabienie pamięci jest znaczne w porównaniu ze zdolnościami mnesticznymi sprzed uszkodzenia mózgu. Ten ostatni element pozwala na odróżnienie zespołu amnestycznego od zaburzeń neurorozwojowych (Markowitsch i Staniloiu 2012).

W dalszej części pracy przedstawione zostaną opisy tradycyjnie wyróżnianych w klinice zespołów amnestycznych, klasyfikowanych na podstawie umiejscowienia uszkodzeń mózgu, wraz z danymi odnoszącymi się do specyficznych profili neuropsychologicznych oraz najczęstszych przyczyn nabytej patologii. Ponadto zasygnalizowane zostaną wątpliwości dotyczące różnicowania zespołów amnestycznych tylko na podstawie wzorców funkcjonowania systemów pamięciowych.

Zespół amnestyczny związany z uszkodzeniem przyśrodkowych części płatów skroniowych

Struktury przyśrodkowych części płatów skroniowych – formacja hipokampa, kora przyhipokampalna, kora okołowęchowa, kora śródwęchowa – odgrywają kluczową rolę w formowaniu pamięci deklaratywnej (Squire 2004) zarówno u ludzi, jak i innych gatunków (Broadbent i wsp. 2002). Uszkodzenia w obrębie wymienionych obszarów mogą mieć różną etiologię, najczęściej są to: udar niedokrwienny z obszaru unaczynienia tylnej tętnicy mózgu, opryszczkowe zapalenie mózgu, niedotlenienie (w wyniku nagłego zatrzymania akcji serca), resekcje w celu łagodzenia objawów lekoopornej padaczki (tzw. skroniowej) (Emilien i wsp.

2004; Spiers i wsp. 2001). Warto wspomnieć, że przypadki amnezji w encefalopatii anoksemiczno-ischemicznej są przez niektórych badaczy uważane za modelowy przykład selektywnych obustronnych uszkodzeń hipokampa (Bird i wsp. 2007).

Uszkodzenia kluczowych dla pamięci struktur przyśrodkowych części płatów skroniowych prowadzą do globalnej (multimodalnej) amnezji następczej oraz amnezji wstecznej charakteryzującej się tzw. gradientem czasowym oraz dużą zmiennością międzyosobniczą, przy zachowanej pamięci krótkotrwałej (Emilien i wsp. 2004), utożsamianej często z tzw. zakresem uwagi lub pamięcią operacyjną (Lezak i wsp. 2004).

W literaturze neuropsychologicznej jednymi z dokładniej opisanych (pod kątem wykonania testów neuropsychologicznych oraz danych z neuroobrazowania) przypadków zespołu amnestycznego spowodowanych wybiórczym uszkodzeniem przyśrodkowych części płatów skroniowych są pacjenci HM (Corkin 1984) oraz EP (Stefanacci i wsp. 2000). U HM przeprowadzono obustronną resekcję przyśrodkowych części płatów skroniowych w celu złagodzenia objawów lekoopornej epilepsji. Względnie wybiórcze, obustronne uszkodzenia u EP zostały spowodowane opryszczkowym zapaleniem mózgu. Pod wieloma względami obraz kliniczny w zakresie funkcjonowania pamięciowego obydwu pacjentów był zbieżny. U obydwu pacjentów stwierdzono mieszczące się w normie wykonanie testów inteligencji ogólnej oraz testów pamięci krótkotrwałej. Uszkodzenia o opisywanej lokalizacji nie miały także negatywnego wpływu na wykonanie zadań angażujących pamięć niedeklaratywną. Deficytem dominującym w obrazie klinicznym obydwu pacjentów była znacznego stopnia amnezja następcza, mająca charakter globalny, oraz amnezja wsteczna. W zakresie tego ostatniego deficytu występowały różnice – czas objęty niepamięcią u pacjenta EP to 40–50 lat przed zachorowaniem, u HM – 11 lat. Ponadto w obydwu przypadkach, częścią zespołu amnestycznego były lekkiego lub umiarkowanego stopnia zaburzenia pamięci semantycznej, w tym o charakterze anomii, czyli trudności w aktualizacji nazw. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu klinicznych przypadków selektywnego uszkodzenia przyśrodkowych części płatów skroniowych (Spiers i wsp. 2001) opisany wzorec zaburzeń można uznać za typowy. Podobny wzorec zaburzeń pamięci może być spowodowany bardzo wybiórczymi lezjami

skroniowymi, ograniczonymi do pola CA1 hipokampa (Zola-Morgan i wsp. 1986).

W literaturze toczy się spór odnośnie do stopnia, w jakim uszkodzenia różnych części przyśrodkowej części płatów skroniowych zaburzają funkcję pamięciową rozpoznawania (w odróżnieniu od ciężko zaburzonego swobodnego przypominania, co do której panuje konsensus). Kwestia ta ma kluczowe znaczenie praktyczne, dotyczy bowiem problemu, na ile homogenicznym zjawiskiem jest amnezja wywołana uszkodzeniem przyśrodkowych części płatów skroniowych, a więc – czy można mówić o jednym syndromie. W psychologicznej diagnostyce rozpoznawanie jest mierzone za pomocą zadań, w których osoba badana ma określić, czy pozna je dany bodziec, wcześniej jej przedstawiony [zadanie tak/nie, np. podtest rozpoznawania twarzy z Behavioralnego Testu Pamięci z Rivermead (Wilson i wsp. 2008)], lub wybrać prezentowany wcześniej bodziec ze zbioru złożonego z dodatkowych bodźców-dystraktorów [np. Test rozpoznawania obrazków z baterii CANTAB (Cambridge Cognition Ltd., 2006)]. Aggleton i Brown, w swojej często cytowanej publikacji z 1999 r., zaproponowali model zakładający różnice funkcjonalne w zakresie zdolności rozpoznawania pomiędzy poszczególnymi regionami przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zgodnie z propozycją cytowanych badaczy hipokamp jest odpowiedzialny za rozpoznanie bodźca powiązane z przypomnieniem sobie okoliczności, w których wystąpił proces uczenia się (*remembering*), natomiast proste poczucie, że bodziec jest znajomy, bez dostępu do dodatkowych informacji kontekstowych (*familiarity/knowing*), jest związane z funkcjonowaniem kory okołowęchowej. Zadania testowe na rozpoznanie na ogół angażują obydwa procesy, jednakże możliwe jest skonstruowanie takich zadań, które mierzą głównie jeden z nich (Bayley i wsp. 2008; Squire i wsp. 2007). Główną implikacją przytoczonego wcześniej założenia jest hipoteza o zachowanej funkcji rozpoznawania na podstawie prostego poczucia znajomości informacji w przypadku zespołu amnestycznego wywołanego wybiórczym uszkodzeniem hipokampa. Niemniej jednak wyniki większości badań klinicznych wskazują na występowanie porównywalnych, uogólnionych, całościowych zaburzeń w zakresie rozpoznawania i swobodnego przypominania (Broadbent i wsp. 2002; Kopelman i wsp. 2007; Bayley i wsp. 2008; Squire i wsp. 2007; Wixted i Squire 2004; Markowitsch i Staniloiu 2012; Ezzyat i Olson 2008; Bird i wsp. 2007), co jest

zgodne z poglądem, że kluczowym deficytem w opisywanym zespole, nawet w przypadku selektywnych lezji w obrębie hipokampa, jest zaburzenie procesu przechowywania śladów pamięciowych (Emilien i wsp. 2004). Warto wspomnieć, że dokładne określenie, na ile uszkodzenie hipokampa ma charakter wybiórczy, jest na ogół niezwykle trudne. Niemniej jednak znane są opisy przypadków tego typu (np. Cipolotti i wsp. 2006; Zola-Morgan i wsp. 1986). Osobną, nie mniej ważną kwestią jest ustalenie, jaki wpływ na funkcjonowanie innych struktur ma uszkodzenie hipokampa. Nie ulega wątpliwości, że w większości przypadków uszkodzeń przyśrodkowych części płatów skroniowych obszar objęty patologią obejmuje hipokamp oraz sąsiednie regiony kory. W przypadkach takich oczekiwane jest zaburzenie czynności rozpoznawania jako deficytu dominującego, nawet jeśli występowałyby różnice funkcjonalne pomiędzy poszczególnymi regionami (Aggleton i Brown 1999).

Tradycyjnie przyjmowano, że u pacjentów z uszkodzeniami zlokalizowanymi w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych zwykle zachowana jest pamięć krótkotrwała, operacyjna. Jednakże, na podstawie wyników najnowszych badań, pogląd ten został zakwestionowany. Okazuje się na przykład, że u pacjentów z lezjami w opisywanej lokalizacji zakłóceniu może ulec pamięć operacyjna informacji wzrokowej, a konkretnie – pamięć twarzy (Ezzyat i Olson 2008). W cytowanym badaniu wykonanie zadania pamięciowego było zaburzone przy odroczeniu fazy rozpoznawania o 1–8 sekund (bez dodatkowej dystrakcji). Co więcej, deficyty pamięciowe występowały zarówno w przypadku zadania z odpowiedzią tak/nie, jak i z wymuszonym wyborem, a więc były niezależne od schematu zadania. Powstaje pytanie, czym charakteryzują się zadania dotyczące pamięci operacyjnej, w przypadku których stwierdzono występowanie deficytów w omawianej grupie pacjentów amnestycznych. Okazuje się, że wszystkie one dotyczą bodźców dla osoby badanej zupełnie nowych (najczęściej wzrokowo-przestrzennych; bodźce w cytowanym wcześniej badaniu spełniały obydwa kryteria). Zachowaną pamięć operacyjną stwierdza się na ogół wtedy, gdy pomiaru dokonuje się z wykorzystaniem znanego materiału (w klasycznych zadaniach testowych są to słowa lub liczby) (Rose i wsp. 2012). Przytoczone wyniki badań uwypuklają problematyczność kryterium podziału pamięci długotrwałej i pamięci operacyjnej, krótkotrwałej, z perspektywy badań klinicznych.

Zespół amnestyczny związany z uszkodzeniem międzymózgowia

Kolejnym zespołem amnestycznym, wyróżnianym w piśmiennictwie, jest zespół związany z uszkodzeniem struktur międzymózgowia, wśród których tradycyjnie wymienia się: ciała suteczkowate, przednie oraz grzbietowo-przyśrodkowe jądra wzgórza (Emilien i wsp. 2004; Lafleche i Verfaellie 2011). Niemniej jednak nadal nie ma konsensusu co do kwestii, która z wymienionych struktur jest kluczowa dla powstania opisywanego syndromu, zmiany patologiczne (strukturalne oraz funkcjonalne) bowiem obejmują zwykle wiele różnych struktur podkorowych i korowych (Scott i Schoenberg 2011; Oscar-Berman 2012). Kliniknym przykładem względnie wybiórczej patologii struktur międzymózgowia jest zespół Korsakowa (chroniczna faza zespołu Wernickego-Korsakowa), spowodowany najczęściej niedoborem tiaminy, np. w wyniku nadmiernej, długotrwałej konsumpcji alkoholu (Lafleche i Verfaellie 2011). Oprócz deficytów spowodowanych niedoborem tiaminy w rozwoju zespołu Korsakowa pewną rolę może odgrywać bezpośrednio neurotoksyczne działanie alkoholu (Fama i wsp. 2012). Niebagatelne znaczenie mają także zmiany w obrębie hipokampa, kory nowej oraz istoty białej, dwie ostatnie związane są zwykle z zaburzeniami o charakterze amnezji wstecznej (Race i Verfaellie 2012).

Zespół amnestyczny powstały w wyniku patologii międzymózgowia jest związany z głębokimi zaburzeniami uczenia się nowych informacji o charakterze globalnym (O'Connor i Verfaellie 2002; Fama i wsp. 2012). Zaburzenia o charakterze amnezji następczej łączone są tu ze szczególną podatnością na interferencję, brakiem efektywności fazy kodowania oraz trudnościami dotyczącymi wydobywania informacji (O'Connor i Verfaellie 2002; Fama i wsp. 2012; Race i Verfaellie 2012). Pacjenci zwykle potrafią przechowywać nową informację w pamięci krótkotrwałej, jeśli mogą ją aktywnie podtrzymywać poprzez ciągłe powtarzanie. Niemniej jednak jakikolwiek czynnik zakłócający ten proces prowadzi do bezpowrotnej utraty śladu pamięciowego, czyli – co oczywiste – niemożliwa jest jego konsolidacja w pamięci długotrwałej. Okazuje się jednak, że w niektórych przypadkach informacja może zostać zapamiętana, jeśli odpowiednio wydłużona zostanie faza uczenia się (O'Connor i Verfaellie 2002), co świadczy o możliwości choćby częściowego zachowania funkcji przechowywania przy zakłóconej

funkcji kodowania. O poprawnym wykonaniu testu pamięciowego decyduje także jego schemat – jeśli polega on na rozpoznawaniu, wyniki mogą być bliższe normy (O'Connor i Verfaellie 2002), co z kolei sugeruje deficyty głównie w zakresie wydobywania.

Częścią omawianego syndromu jest także amnezja wsteczna o znacznym nasileniu (O'Connor i Verfaellie 2002; Race i Verfaellie 2012). Jej nasilenie jest jednak znacznie słabsze w porównaniu z amnezją następczą (O'Connor i Verfaellie 2002; Oscar-Berman 2012). Amnezja wsteczna dotyczy przede wszystkim pamięci epizodycznej (Fama i wsp. 2012), choć na ogół stwierdza się także osłabienie pamięci semantycznej (Race i Verfaellie 2012). Głównym deficytem wydaje się tu zaburzony proces wydobywania oraz monitoringu, kontroli wydobywania informacji (Race i Verfaellie 2012), co może świadczyć o metapoznawczym, wykonawczym charakterze zaburzenia.

Tradycyjnie opisywanym objawem zespołu amnestycznego w wyniku patologii międzymózgowia jest występowanie konfabulacji oraz persewacji, jednak w tym zakresie wydaje się występować zmienność między poszczególnymi przypadkami (O'Connor i Verfaellie 2002; Markowitsch i Staniloiu 2012). Według niektórych autorów konfabulacje w zespole Korsakowa są powiązane z zaburzeniami w zakresie funkcji wykonawczych (np. kontroli zachowania) (Fama i wsp. 2012). Zwraca się także uwagę na ograniczony wgląd osób z tej grupy (O'Connor i Verfaellie 2002), który spełnia czasem kryteria anozognozji (Markowitsch i Staniloiu 2012).

Charakter zaburzeń pamięci, łącznie z tendencjami do persewacji i konfabulacji, oraz obecność deficytów wykraczających daleko poza funkcje mnesticzne (np. uwagowe, wykonawcze) (Oscar-Berman 2012) świadczą o niebagatelnym znaczeniu systemów czołowych (Fuster 2008) w powstaniu charakterystycznego dla zespołu Korsakowa obrazu klinicznego. Z najnowszych przeglądów literatury (Oscar-Berman 2012) wynika, że patologia w obrębie struktur czołowych występuje powszechnie w tej grupie chorych.

Zespół amnestyczny związany z uszkodzeniem podstawnego przodomózgowia

Trzeci wyróżniany w literaturze przedmiotu zespół amnestyczny powiązany jest z uszkodzeniem podstawnego przodomózgowia. Naj-

częstszą przyczyną tak zlokalizowanych uszkodzeń jest pęknięcie tętniaka zlokalizowanego na tętnicy łączącej przedniej, która stanowi część koła tętniczego Willisa i jest jednym z miejsc, gdzie tętniaki występują najczęściej (Sila i Schoenberg 2011). W tej sytuacji klinicznej dochodzi do krwawienia do przestrzeni podpajęczynówkowej oraz uszkodzenia tkanki mózgu. Patomechanizm uszkodzenia mięszu może być różnorodny, np. niedokrwienie, skurcz naczyń w efekcie krwotoku, wzrost ciśnienia śródczaszkowego (Sila i Schoenberg 2011). Pęknięcie tak zlokalizowanego tętniaka wiąże się najczęściej z uszkodzeniami dolnych i przyśrodkowych części płatów czołowych, może także obejmować środkowe wzgórze oraz korę obręczy.

Obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany i obejmować wiele funkcji poznawczych i wykonawczych (O'Connor i Verfaellie 2002; Sila i Schoenberg 2011), ale regułą jest występowanie znacznych zaburzeń pamięci. W stadium chronicznym obserwuje się poważne zaburzenia nabywania nowych informacji – amnezję następczą – przy względnie zachowanej pamięci krótkotrwałej. Deficyt zapamiętywania jest związany z dużą podatnością na interferencję oraz obniżoną efektywnością fazy kodowania. W przypadkach tych obserwuje się znacząco lepsze wykonanie testów pamięciowych, jeśli polegają one na rozpoznawaniu bodźców (w porównaniu ze swobodnym przypominaniem) (Markowitsch i Staniloiu 2012), co wskazuje na zaburzenia głównie w zakresie wydobywania. Podkreśla się „wykonawczy” mechanizm zaburzeń pamięci występujących w tym zespole, czyli pośrednio wynikających z deficytów kontroli i nadzorowania procesów kodowania i swobodnego przypominania. Częścią syndromu są także amnezja wsteczna (O'Connor i Verfaellie 2002) oraz konfabulacje (często tzw. fantastyczne), a także ograniczony wgląd, z pełną anozognozą włącznie (O'Connor i Verfaellie 2002; Sila i Schoenberg 2011; Markowitsch i Staniloiu 2012).

Zespoły amnestyczne czy jeden zespół amnestyczny?

W ostatnich latach coraz częściej poruszana jest kwestia zasadności różnicowania opisanych zespołów amnestycznych. Źródłem wątpliwości są szczegółowe analizy obrazu klinicznego (O'Connor i Verfaellie 2002; Markowitsch i Staniloiu 2012) poszczególnych objawów oraz ich podłoża neuronalnego, zwłaszcza jeśli o chodzi

o czynnościowy aspekt struktur mózgowych (Aggleton i Brow 1999; Caulo i wsp. 2005; Barcellona-Lehmann i wsp. 2010).

Markowitsch (2012), w najnowszej publikacji dotyczącej zaburzeń amnestycznych, stwierdza wprost, że wszystkie rzekomo odmienne zespoły amnestyczne zasadniczo są bardzo podobne w obrazie klinicznym. Podobnie O'Connor i Verfaellie (2002), porównując wykonanie testów pamięciowych przez trzy rozróżniane klasycznie grupy pacjentów amnestycznych (przy kontroli poziomu inteligencji), doszli do wniosku, że ilościowe wskaźniki mierzonych funkcji nie pozwalają na wyraźne różnicowanie poszczególnych zespołów (nie wyklucza to możliwości istnienia różnic jakościowych). Co więcej, niektórzy autorzy proponują wprowadzenie ogólnego terminu „amnezja organiczna” (Bird i wsp. 2007), który swoim zakresem znaczeniowym obejmowałby wszystkie obecnie różnicowane objawy.

Szczególnie często podkreśla się podobieństwo amnezji związanej z uszkodzeniem przyśrodkowych części płatów skroniowych oraz amnezji spowodowanej uszkodzeniem międzymózgowia. Aggleton i Brown (1999) postulują istnienie funkcjonalnego „rozszerzonego systemu hipokampowego”, w skład którego miałyby wchodzić przyśrodkowe części płatów skroniowych, sklepienie, ciała suteczkowe oraz przednie wzgórze. Zaburzenia pamięci – zdaniem tych autorów – wynikają z zaburzenia funkcjonowania całej sieci, a nie tylko jednej struktury będącej jej elementem. Na poparcie takiego poglądu można przytoczyć badania neuroobrazowe (Caulo i wsp. 2005) wykonane u pacjenta z lezjami zlokalizowanymi w międzymózgowiu, choć bez zmian strukturalnych w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych. Pomimo takiego uszkodzenia strukturalnego na poziomie zmian aktywacyjnych uwidoczono anormalny wzorzec funkcjonowania również hipokampa. Niebagatelną rolę w powstawaniu zaburzeń amnestycznych mogą odgrywać także uszkodzenia połączeń pomiędzy określonymi obszarami istoty szarej. Przykładowo, uszkodzenie sklepienia, które uniemożliwia komunikację między strukturami neuronalnej sieci pamięci (Aggleton i Brown 1999), może prowadzić do poważnych, izolowanych zaburzeń o charakterze amnezji następczej i wstecznej (Poreh i wsp. 2006). Znanych jest wiele procesów, które indukowane przez uszkodzenia strukturalne części mózgu powodują zmiany w funkcjonowaniu (a niekiedy także w morfologii) innych, często znacznie odda-

lonych obszarów. Przykładowo, nierzadkim zjawiskiem w uszkodzonym ośrodkowym układzie nerwowym jest nadwrażliwość spowodowana odnerwieniem (*denervation supersensitivity*), przy której dochodzi do podwyższenia wrażliwości na neuroprzekaźnik w komórkach postsynaptycznych w wyniku utraty wejść z innych struktur (Steward 2006). Ponadto pacjenci z zespołami amnestycznymi, niezależnie od ich etiologii, różnią się od osób zdrowych czasowym i przestrzennym rozkładem aktywacji neuronalnej podczas fazy uczenia się i rozpoznawania prezentowanego materiału (Barcellona-Lehmann i wsp. 2010). Podsumowując – rozróżnianie zespołów tylko amnestycznych na podstawie określonej lokalizacji patologii strukturalnej mózgu, a więc w sposób tradycyjny, może prowadzić do ignorowania funkcjonalnych zależności w obrębie szerszych sieci neuronalnych dla procesów pamięci.

Z drugiej strony nie można jednak zapominać o klinicznych różnicach jakościowych pomiędzy poszczególnymi zespołami amnestycznymi (np. Markowitsch i Staniloiu 2012). Dotyczą one w szczególności tendencji do persewacji, konfabulacji, podatności na interferencję oraz anozognozji, które są bardzo częste przy uszkodzeniach międzymózgowia oraz podstawnego przodomózgowia, gdzie są właściwie regułą. Istotne wydaje się pytanie, czy te ostatnie wymienione objawy są nierozdzielalną częścią zespołu amnestycznego, czy też objawami współwystępującymi z amnezją. Uwagę zwraca także unikatowy obraz zaburzeń, w tym funkcjonowania pamięciowego przy uszkodzeniach podstawnego przodomózgowia, mianowicie wyraźnie lepsze rozpoznawanie w porównaniu ze swobodnym przypominaniem (Markowitsch i Staniloiu 2012). Co ciekawe, wszystkie z wymienionych klinicznych różnic jakościowych można przypisać zakłóceniom tzw. systemów czołowych, które wprawdzie wpływają na obraz zaburzeń pamięciowych, ale wynikają w znacznej mierze z procesów *de facto* niepamięciowych, związanych z kontrolą szeroko pojętego zachowania (np. Oscar-Berman 2012), czyli z deficytami wykonawczymi. W związku z tym szczególnego znaczenia nabierają badania nad procesami *stricte* pamięciowymi, które pozwalałyby na lepsze różnicowanie poszczególnych syndromów klinicznych.

Domeną funkcjonowania pamięciowego, jak się klasycznie czasem przyjmuje, zachowaną rzekomo w zespołach amnestycznych, jest warunkowanie klasyczne. Aktualny stan wiedzy pozwala jednak na zakwestionowanie tego, jak się

okazuje, zbyt uproszczonego poglądu. Jednym z najlepiej zbadanych typów warunkowania klasycznego jest warunkowanie reakcji mrugnięcia (*eyeblink conditioning*). Paradygmat badawczy polega zwykle na prezentacji dwóch bodźców: bezwarunkowego w postaci podmuchu powietrza skierowanego w okolice oka, który wywołuje reakcję bezwarunkową mrugnięcia, oraz warunkowego, którym na ogół jest bodziec dźwiękowy. Jeżeli bodziec warunkowy pozwala na przewidzenie pojawiania się bodźca bezwarunkowego, wykształca się reakcja warunkowa – mrugnięcie wywołane przez samą prezentację dźwięku. Okazuje się, że to, czy nabywanie reakcji warunkowej jest zachowane w wypadku uszkodzeń skroniowych, zależy od czasowych charakterystyk procedury warunkowania. W sytuacji, gdy prezentacja bodźca warunkowego i bezwarunkowego przynajmniej częściowo pokrywa się w czasie (tzw. warunkowanie opóźniające; Ostaszewski 1999), proces warunkowania jest niezaburzony (Myer i wsp. 2002). W sytuacji, gdy prezentacja bodźca warunkowego i bezwarunkowego jest oddzielona interwałem czasowym (tzw. warunkowanie śladowe), warunkowanie jest znacząco zaburzone, a przy interwale jednosekundowym nie zachodzi wcale (McGlinchey-Berroth i wsp. 1997). Zaburzenie procesu warunkowania jest ewidentne, jeśli analizuje się ogólną liczbę reakcji warunkowych oraz przy dokładniejszych analizach krzywej uczenia się. Opisany wzorzec patologii jest wiązany z faktem, że strukturą kluczową dla warunkowania opóźniającego jest mózdzek (Myers i wsp. 2002; McGlinchey-Berroth i wsp. 1997). Z innym wzorcem warunkowania mamy do czynienia w wypadku uszkodzeń zlokalizowanych w podstawnym przodomózgowiu (szczególnie w obrębie przegrody). Okazuje się, że przy opisywanej lokalizacji uszkodzenia dochodzi do zaburzeń warunkowania mrugnięcia w paradygmacie warunkowania opóźniającego (*delayed conditioning*) (McGlinchey-Berroth i wsp. 1997). Wiedza o zaburzeniach warunkowania, choć o ograniczonej przydatności w codziennej praktyce klinicznej, bywa pomocna w różnicowaniu zespołów amnestycznych oraz zwraca uwagę m.in. na fakt, że klasyczne, wydaje się, uproszczone poglądy dotyczące dychotomii pamięć deklaratywna–niedeklaratywna powinny zostać zrewidowane.

Paradygmatem badawczym, który może się stać podstawą nowych technik diagnostycznych, pomocnych w różnicowaniu zespołów amnestycznych spowodowanych uszkodzeniami skroniowymi *versus* zlokalizowanymi w podstawnym

przodomózgowiu, jest nabywanie reguł zachowania oraz uczenie się takiej reguły, gdy nastąpiła jej zmiana (*reversal learning*) (Myers i wsp. 2006). W cytowanym badaniu pacjenci z uszkodzeniami, głównie skroniowymi, w wyniku niedotlenienia w zadaniu polegającym na uczeniu się nowej, specyficznej reguły zachowania (wybór jednej z dwóch opcji prostego reagowania na podstawie dodatkowych wskazówek) uzyskali wyniki zbliżone do grupy kontrolnej zdrowych osób. Zaburzeniu uległ natomiast proces nabywania kolejnej reguły zachowania w sytuacji, gdy ta wcześniej wyuczona przestała obowiązywać. W wypadku pacjentów z uszkodzeniami w obrębie podstawnego przodomózgowia uzyskano odwrotny wzorec wyników. Wyniki te należy jednak traktować z dużą rezerwą, ponieważ grupa pacjentów po przebytym epizodzie niedotlenienia była heterogeniczna, a w wypadku niektórych stwierdzono uogólniony wtórny proces neurodegeneracyjny. Otwarte pozostaje pytanie, w jakim stopniu proces uczenia się nowej reguły jest regulowany również przez system wykonawczy.

Przytoczone powyżej dane przemawiają niewątpliwie za istnieniem neuronalnego systemu pamięci, którego głównymi elementami są przyśrodkowe części płatów skroniowych oraz wybrane części międzymózgowia. Uszkodzenie jednej ze struktur lub połączeń między nimi skutkuje klinicznie względnie specyficznym wzorcem zaburzeń, który może jednak przyjmować różną postać w zależności od tego, czy uszkodzeniem są objęte także inne regiony mózgu. Klinicznie jakościowo odmienny wydaje się syndrom spowodowany uszkodzeniami podstawnego przodomózgowia, choć liczba cech dystynktywnych tego zespołu, odnoszących się do funkcjonowania *stricte* pamięciowego, wydaje się ograniczona. W związku z powyższym, w praktyce klinicznej klasyczny podział na trzy zespoły amnestyczne może mieć ograniczone zastosowanie. W indywidualnej ocenie chorego zawsze najbardziej wartościowy jest funkcjonalny opis jego zdolności, zarówno w domenach pamięciowych, jak i innych, łącznie regulujących całość zachowania.

Podsumowanie

Przedstawione dane o wzorcach funkcjonowania pamięciowego i pozapamięciowego oraz neuronalnym podłożu zaburzeń w zespołach amnestycznych wskazują na konieczność doprecyzowania i częściowego zrewidowania klasycznych sposobów definiowania oraz klasyfikowania tej grupy zaburzeń.

W zakresie definicji doprecyzowania wymaga kwestia ogólności zaburzeń systemu pamięci. Okazuje się bowiem, że lokalizacja (w tym stronność) uszkodzenia może wpływać na stopień zaburzeń, w zależności od zastosowanego materiału bodźcowego, np. słuchowo-werbalny *versus* wzrokowo-przestrzenny. Pacjenci mogą także mieć zachowaną umiejętność uczenia się bardzo specyficznych informacji, np. twarzy. Ponadto klasyczne poglądy o zachowanej pamięci krótkotrwałej, operacyjnej oraz pamięci niedeklaratywnej wydają się zbyt uproszczeniem. Warto także zwrócić uwagę, że zaburzenia pamięci zwykle nie mają charakteru izolowanego, a jedynie dominują w obrazie klinicznym. Wydaje się też, że jakościowa odmienność niektórych tradycyjnie wyróżnianych syndromów amnestycznych wynika głównie ze współwystępujących zaburzeń funkcji niepamięciowych, np. wykonawczych.

W licznych pracach z ostatnich lat badacze stwierdzają wprost, że różnicowanie zespołu amnestycznego związanego z uszkodzeniem części międzymózgowia *versus* wynikającego z uszkodzenia skroniowego nie jest w pełni uprawnione. W obydwu przypadkach uszkodzeniu ulega bowiem ta sama sieć neuronalna, stąd często podobny wzorec kliniczny zaburzeń. Zasadne wydaje się wyodrębnienie zespołu amnestycznego będącego skutkiem uszkodzenia podstawnego przodomózgowia, choć w tym przypadku dużą część charakterystycznego obrazu klinicznego można przypisać współwystępującym deficytom wykonawczym.

Piśmiennictwo

1. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999; 22: 425-444.
2. Barcellona-Lehmann S, Morand S, Bindschaedler C, et al. Abnormal cortical network activation in human amnesia: a high-resolution evoked potential study. *Brain Topogr* 2010; 23: 72-81.
3. Bayley PJ, Wixted JT, Hopkins RO, Squire LR. Yes/no recognition, forced-choice recognition, and the human hippocampus. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 505-512.
4. Bird CM, Shallice T, Cipolotti L. Fractionation of memory in medial temporal lobe amnesia. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1160-1171.
5. Broadbent NJ, Clark RE, Zola S, et al. The medial temporal lobe and memory. W: *Neuropsychology of memory*. Squire LR, Schacter DL (red.). The Guilford Press, New York 2002; 3-23.
6. CANTABclipse version 3. Test Administration Guide. Cambridge Cognition Ltd., Cambridge 2006.
7. Caulo M, Van Hecke J, Toma L, et al. Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Brain* 2005; 128: 1584-1594.

8. Cipolotti L, Bird C, Good T, et al. Recollection and familiarity in dense hippocampal amnesia: a case study. *Neuropsychologia* 2006; 44: 489-506.
9. Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings in H.M. *Semin Neurol* 1984; 4: 249-259.
10. Dobbins IG, Kroll NE, Tulving E, et al. Unilateral medial temporal lobe memory impairment: type deficit, function deficit, or both? *Neuropsychologia* 1998; 36: 115-127.
11. Emilien G, Durlach C, Antoniadis E, et al. Memory: neuropsychological, imaging and psychopharmacological perspectives. Psychology Press, Cambridge 2004.
12. Ezzyat Y, Olson IR. The medial temporal lobe and visual working memory: comparisons across tasks, delays, and visual similarity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2008; 8: 32-40.
13. Fama R, Pitel AL, Sullivan EV. Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 93-104.
14. Fuster J. The prefrontal cortex. Academic Press, Londyn 2008.
15. Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology. Worth Publishers, New York 2003.
16. Kopelman MD, Bright P, Buckman J, et al. Recall and recognition memory in amnesia: Patients with hippocampal, medial temporal, temporal lobe or frontal pathology. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1232-1246.
17. Lafleche G, Verfaellie M. Amnesic syndromes. W: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B (red.). Springer, New York 2011; 146-150.
18. Lafleche G, Verfaellie M. Wernicke-Korsakoff syndrome. W: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B (red.). Springer, New York 2011; 2699-2701.
19. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, Oxford 2004.
20. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet* 2012; 380: 1429-1440.
21. Markowitsch HJ. Functional neuroanatomy of learning and memory. W: *Handbook of Clinical Neuropsychology*. Halligan PW, Kischka U, Marshall JC (red.). Oxford University Press, Oxford 2003; 724-740.
22. McGlinchey-Berroth R, Carrillo MC, Gabrieli JD, et al. Impaired trace eyeblink conditioning in bilateral, medial-temporal lobe amnesia. *Behav Neurosci* 1997; 111: 873-882.
23. Myer CE, Bryant D, DeLuca J, Gluck MA. Dissociating basal forebrain and medial temporal amnesic syndromes: insights from classical conditioning. *Integr Physiol Behav Sci* 2002; 37: 85-102.
24. Myers CE, DeLuca J, Hopkins RO, Gluck MA. Conditional discrimination and reversal in amnesia subsequent to hypoxic brain injury or anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neuropsychologia* 2006; 44: 130-139.
25. O'Connor M, Verfaellie M. The Amnesic syndrome: overview and subtypes. W: *The Handbook of Memory Disorders*. Baddeley A (red.). John Wiley & Sons, New York 2002; 145-166.
26. Oscar-Berman M. Function and dysfunction of prefrontal brain circuitry in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 154-169.
27. Ostaszewski P. Procesy warunkowania. W: *Psychologia. Podręcznik akademicki. Tom II*. Strelau J (red.). GWP, Gdańsk 1999; 97-116.
28. Poreh A, Winocur G, Moscovitch M, et al. Anterograde and retrograde amnesia in a person with bilateral fornix lesions following removal of a colloid cyst. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2241-2248.
29. Race E, Verfaellie M. Remote memory function and dysfunction in Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 105-116.
30. Rose NS, Olsen RK, Craik FI, Rosenbaum RS. Working memory and amnesia: the role of stimulus novelty. *Neuropsychologia* 2012; 50: 11-18.
31. Scott J, Schoenberg M. Memory and learning: The forgetful patient. W: *The Black Little Book of Neuropsychology*. Schoenberg MR, Scott JG (red.). Springer, New York 2011; 179-200.
32. Sila C, Schoenberg MR. Cerebrovascular disease and stroke. W: *The Black Little Book of Neuropsychology*. Schoenberg MR, Scott JG (red.). Springer, New York 2011; 293-356.
33. Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N. Hippocampal amnesia. *Neurocase* 2001; 7: 357-382.
34. Squire LR, Zola-Morgan J, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 872-883.
35. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82: 171-177.
36. Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. *J Neurosci* 2000; 20: 7024-7036.
37. Steward O. Anatomical and biochemical plasticity of neurons: regenerative growth of axons, sprouting, pruning, and denervation supersensitivity. W: *Textbook of Neural Repair and Rehabilitation*. Selzer M, Clarke S, Cohen L, et al. (red.). Cambridge University Press, Cambridge 2006; 5-24.
38. Tooby J, Cosmides L. Toward Mapping the Evolved Functional Organization of Mind and Brain. W: *The New Cognitive Neurosciences*. Gazzaniga MS (red.). The MIT Press, Massachusetts 2000; 1167-1178.
39. Wilson BA, Greenfield E, Clare L, et al. *The Rivermead Behavioural Memory Test – third edition*. Pearson Assessment, Londyn 2008.
40. Wixted JT, Squire LR. Recall and recognition are equally impaired in patients with selective hippocampal damage. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 58-66.
41. Zimmermann P, Leclercq M. Neuropsychological aspects of attentional functions and disturbances. W: *Applied Neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*. Leclercq M, Zimmermann P (red.). Psychology Press, Londyn 2002; 56-85.
42. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986; 6: 2950-2967.