

---

TEZĂ DE DOCTORAT  
Rezumat

# Evaluarea disfuncției mnemice în schizofrenie

Doctorand **Camelia Ungureanu (Deac)**

---

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Rodica Sanda Macrea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>13</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>15</b>
<b>1. Disfuncții cognitive în schizofrenie</b>	<b>17</b>
<b>2. Teoria neurodezvoltării versus teoria neurodegenerativă</b>	<b>20</b>
<b>3. Caracteristicile memoriei</b>	<b>21</b>
<b>4. Rolul memoriei umane</b>	<b>21</b>
<b>5. Procesele memoriei</b>	<b>22</b>
5.1. Encodarea	22
5.2. Stocare	23
5.3. Recuperarea	24
<b>6. Clasificarea memoriei</b>	<b>24</b>
<b>7. Tipuri sau forme ale memoriei</b>	<b>24</b>
7.1. Memoria senzorială	25
7.2. Memoria de foarte scurtă durată(0,20-0,30 s)	25
7.3. Memoria de scurtă durată	25
7.4. Memoria de lucru	25
7.5. Memoria de lungă durată	33
7.6. Memoria declarativa sau explicită	34
7.7. Memoria procedurală sau implicită	41
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>43</b>
<b>1. Ipoteza de lucru</b>	<b>45</b>
<b>2. Studiu 1. Particularități ale memoriei la pacienții schizofreni</b>	<b>47</b>
2.1. Obiective	47
2.2. Material și metodă	47
2.3. Rezultate	56
2.4. Discuții studiu 1	95
2.5. Concluzii studiu 1	101

<b>3. Studiu 2. Evaluarea longitudinală (după 6 luni) a funcției cognitive la pacienții schizofreni</b>	<b>102</b>
3.1. Obiective	102
3.2. Material și metodă	102
3.3. Rezultate	103
3.4. Discuții studiu 2	106
3.5. Concluzii studiu 2	111
<b>4. Studiu 3. Predictorii cognitivi ai funcționării în comunitate</b>	<b>113</b>
4.1. Introducere	113
4.2. Obiective	113
4.3. Material și metodă	113
4.4. Rezultate	115
4.5. Discuții studiu 3	120
4.6. Concluzii studiu 3	122
<b>5. Limite și direcții viitoare de cercetare</b>	<b>123</b>
<b>6. CONCLUZII GENERALE</b>	<b>125</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>127</b>

# CUVINTE CHEIE

Schizofrenie, disfuncție cognitivă, memorie, CANTAB, PANSS, funcționare cotidiană.

## INTRODUCERE

Magnitudinea problematicii clinice în schizofrenie a atras în mod constant atenția unor figuri majore ale psihiatriei și neurologiei, de-a lungul istoriei. Doi dintre aceștia au fost Emil Kraepelin (1856-1926) și Eugen Bleuler (1857-1939). Mai devreme, Benedict Morel (1809-1873), un psihiatru francez a folosit termenul de “demențe precoce” pentru pacienții deteriorați a căror boală debuta în adolescență.

Denumirea de schizofrenie a fost introdusă de Eugen Bleuler în 1911 (schizein-a despărți, phrenos-minte). A introdus acest termen pentru a exprima prezența scindării între gânduri, emoții și comportament la pacienții cu această tulburare. Bleuler a identificat simptome specifice, fundamentale, ale schizofreniei pentru a dezvolta teoria despre scindarea mentală a pacienților. Aceste simptome includeau perturbări ale asociațiilor, ale afectului, autism, ambivalență, summarize ca cei patru A: asociații, afect, autism, ambivalență. Bleuler a identificat de asemenea simptome secundare în care a inclus acele simptome despre care Kraepelin afirmă că sunt indicatori majori ai demenței precoce, halucinațiile și delirul.

Diagnosticul de schizofrenie se bazează astăzi pe criteriile DSM-V.

Prevalența schizofreniei în populația generală este de aproximativ 1%, incidența fiind de 0,2% pentru categoria cuprinsă între 15 și 45 de ani. Incidența globală a schizofreniei este deosebit de stabilă și aparent greu influențabilă de diferențele culturale. În România incidența schizofreniei pentru grupa de vârstă de 15-64 de ani este de 16,2-25 la o sută de mii de locuitori. Incidența medie anuală a schizofreniei în România era de 15,4 la o sută de mii de locuitori în 1997, cu o prevalență a bolii de 0,27%.

Evoluția bolii este variabilă; se consideră că 20-30% din pacienții cu schizofrenie sunt capabili să ducă o viață normală; 20-30% continuă să prezinte simptome moderate iar 40-60% din pacienți rămân afectați semnificativ în tot cursul vieții.

Deficitul cognitiv în schizofrenie este relevant clinic și profund. Pacienții cu schizofrenie au performanțe mai scăzute decât populația generală cu 1 ½ - 2 deviații standard mai puțin la variate teste neurocognitive. Severitatea acestui deficit este mai importantă în domenii precum atenția, memoria de lucru, rezolvarea de probleme, viteza de procesare, cogniția socială. Aceste deficite sunt prezente de la primul episod de boala, înaintea inițierii terapiei antipsihotice și nu sunt cauzate de simptomatologia pozitivă la pacienții capabili să completeze testele cognitive, în această categorie fiind incluși marea majoritate. Multe din deficitele cognitive au fost asociate cu funcționarea

cotidiană, ca de exemplu cu funcționarea în comunitate, dificultăți în ceea ce privește abilitățile instrumentale și rezolvarea de probleme, succes redus în programele de reabilitare psihosocială și inabilitatea de a-și menține locul de muncă. Deficitele cognitive pot explica mai bine performanța scăzută în diverse domenii de funcționare, precum performanța în muncă sau viața independentă, față de simptomele negative sau pozitive.

Putem deci concluziona că deficitele cognitive sunt trăsături de bază în schizofrenie și că pacienții cu schizofrenie demonstrează deficite în majoritatea domeniilor funcționării cognitive. Cele mai notabile diferențe s-au înregistrat în ceea ce privește memoria, limbajul, funcțiile executive și atenția. Indivizii care experimentează primul lor episod de boală, prezintă deficite cognitive care sunt deseori echivalente cu cele observate la pacienții cu un curs cronic al bolii. Studii recente sugerează că disfuncțiile în funcționarea socială și ocupațională la indivizii cu schizofrenie sunt influențate în mai mare măsură de severitatea deficitului cognitiv decât de severitatea unor simptome pozitive ca halucinațiile și delirul.

Toate acestea au dus la creșterea interesului în înțelegerea tipului de deficit cognitiv prezent în schizofrenie. În particular, o mare parte a cercetărilor s-au orientat pe ideea că una din funcțiile core perturbate în schizofrenie este memoria, aceasta fiind de o importanță crucială într-o arie vastă de abilități și funcții implicate în viața cotidiană. Disfuncții ale memoriei în schizofrenie sunt bine documentate de la primele observații ale lui Kraepelin și Bleuler în secolul XIX, studii recente demonstrând existența unor deficite stabile și extinse ale memoriei în cursul bolii.

În ciuda numeroaselor cercetări care au studiat deficitele mnezice în schizofrenie, extinderea acestora nu este clară pe de o parte din cauza duratei scurte a studiilor epidemiologice efectuate și, pe de altă parte, datorită terminologiei referitoare la memorie utilizată în studii și a diversității bateriilor de teste ce investighează memoria. Toate acestea au contribuit la dificultatea de a descoperi adevărata prevalență a disfuncțiilor mnezice în schizofrenie.

## **STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII**

În lucrarea de față s-a încercat să se realizeze o prezentare sintetică a proceselor, sistemelor și subsistemelor mnezice și o reflectare cât mai cuprinzătoare și sintetică a literaturii în ceea ce privește deficitele mnezice în schizofrenie.

Pornind de la cele trei mari teorii existente care încearcă să explice deficitul cognitiv existent la pacienții cu schizofrenie, Teoria neurodezvoltării, Teoria neurodegenerativă și Modelul neurodevelopmental progresiv, partea teoretică a lucrării a continuat cu prezentarea unor date generale privind definiția memoriei, caracteristicile acesteia, rolurile memoriei umane, procesele mnezice, clasificarea și

tipurile sau formele memoriei. Subcapitole distincte au tratat memoria senzorială, memoria de foarte scurtă durată, memoria de lucru, memoria de lungă durată cu subcomponentele sale, memoria declarativă sau explicită și memoria procedurală sau implicită.

Odată cu definirea conceptuală și terminologică a fiecărui tip sau formă a memoriei au fost prezentate și date de literatură privind disfuncțiile mnezice existente la pacienții cu schizofrenie dar și corelațiile potențiale dintre disfuncțiile mnezice și simptomele specifice schizofreniei.

Memoria de lucru, atât componenta verbală dar și cea spațială a fost tratată pe larg în partea teoretică a lucrării, luându-se în considerare faptul că disfuncția memoriei de lucru este considerată a fi un potențial endofenotip în cercetarea originii genetice a schizofreniei. În subcapitole separate a fost tratată și subcomponenta spațială a memoriei de lucru, parte componentă esențială a funcției executive dar și relația dintre memoria de lucru și simptomele pozitive, negative, alte simptome cognitive sau cu funcționarea socială a pacienților cu schizofrenie.

O atenție deosebită a fost acordată și memoriei de lungă durată, în special componentei declarative sau explicite, subcomponenta semantică, având în vedere faptul că, în mod frecvent au fost raportate în schizofrenie disfuncții ale memoriei semantice care se pare că furnizează un model cognitiv plauzibil pentru delir și disfuncțiile gândirii formale.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Ipoteza de lucru**

Cercetarea de față și-a propus identificarea disfuncțiilor mnezice existente la pacienții cu schizofrenie, a corelațiilor între memorie și simptomatologia pozitivă, negativă și funcționarea în comunitate, a posibilelor legături dintre componentele memoriei.

Această teză și-a propus să verifice următoarele ipoteze:

1. Performanțele mnezice ale pacienților schizofreni vor fi inferioare comparativ cu cele ale unui lot de control normal comparabil ca vârstă și nivel de educație.
2. Performanța mnezică a pacienților schizofreni va fi influențată de severitatea simptomelor negative.
3. Pe termen scurt nu se vor înregistra îmbunătățiri ale performanței mnezice la pacienții schizofreni.

4. Exista corelatii semnificative intre performantele mnezice și functionarea în comunitate.

4. Există corelații negative semnificative între simptomele pozitive dar și cele negative și nivelul de funcționare în comunitate, cu cât pacientul se confruntă cu mai multe simptome, cu atât nivelul de funcționare este mai scăzut.

## **Metodologia generală**

Datele științifice actuale afirmă că disfuncțiile cognitive și în primul rând disfuncția memoriei de lucru și a memoriei de lungă durată sunt simptome core ale schizofreniei. Lucrarea de față și-a propus să investigheze performanțele mnenezice ale unui eșantion de 138 de participanți diagnosticați cu schizofrenie și a unui lot de 30 de subiecți care au constituit lotul de control. Tuturor persoanelor luate în studiu li s-a efectuat un interviu clinic semistructurat pentru colectarea datelor demografice: vârstă, sex, nivel de școlarizare, ocupație, mediul de proveniență, starea civilă și existența copiilor.

Pacienții au fost evaluați utilizându-se un chestionar clinic și sociodemografic care include informații despre istoricul psihiatric, profesional, venitul actual și locuința pacientului, scala simptomelor pozitive, negative și generale PANSS, scala de evaluare a funcționării globale GAF. Evaluarea cognitivă a subiecților a fost realizată utilizându-se testele Trail Making A și B (testul de trasare de linii varianta A și B), teste de fluență verbală (animale și litera p) și o serie de teste (The Spatial Span Test- SSP-testul de memorare a secvențe de forme, The Spatial Recognition memory test- SRM testul de memorie și recunoaștere a figurilor, Paired Associates Learning-PAL, Stockings of Cambridge-SOC, Spatial Working Memory- SWM –testul de memorie spațială de lucru, Intra-dimensional/Extra-dimensional Set Shifting IED –testul de schimbare a setului intra/extradimensional) din bateria computerizată de teste CANTAB.

## **Studiu 1. Particularități ale memoriei la pacienții schizofreni**

Primul studiu își propune ca, pe lângă evaluarea complexă a funcției mnezice la pacienții cu schizofrenie comparativ cu grupul de control să încerce să identifice corelații între memorie și simptomatologia pozitivă și negativă a acestor subiecți dar și să investigheze acele componente ale memoriei mai grav afectate în cadrul acestei afecțiuni și posibilele corelații între diferitele tipuri ale memoriei.

Rezultatele studiului arată că pacienții cu schizofrenie demonstrează deficit al memoriei de lucru de-a lungul diverselor sarcini în care este investigată, deficitul implicând atât memoria spațială cât și memoria verbală, rezultatele fiind în concordanță cu cele existente în literatură.

Conform literaturii, probele de fluență verbală ne dau indicații atât privitor la funcțiile executive cât și în ceea ce privește memoria semantică. Rezultatele acestui studiu arată că, în comparație cu grupul de control, pacienții produc mai puține cuvinte la probele de fluență verbală semantică. Rezultatele la probele de fluență verbală pot fi explicate prin probleme fie de acces la informațiile din memorie, fie prin dezorganizarea memoriei semantice. În acest studiu, în comparație cu grupul de control, pacienții produc mai puține cuvinte legate, nelegate, mai puțini clusteri și mai puține comutări, ceea ce la prima vedere ar explica numărul mai mic de cuvinte produse de pacienți.

În studiul de față, teste care în mod specific sunt utilizate pentru evaluarea funcției executive, au fost utilizate pentru a avea o mai clară viziune asupra disfuncției memoriei de lucru vizuo-spațiale în schizofrenie (memoria de lucru vizuo-spațială fiind o componentă dificil de separat a funcției executive). Rezultatele obținute la testele din CANTAB sunt similare cu cele obținute de Tyson și colab., (2005) –pacienții schizofreni au rezultate mai slabe decât grupul de control la probele de memorie vizuo-spațială.

Deficitul memoriei de lucru a fost sugerat ca fiind cauza multor simptome cognitive în schizofrenie; deficitul memoriei de lucru poate conduce la eșec în ghidarea comportamentului dependent de reprezentările interne ale schemelor mentale și ideilor.

În cadrul acestui studiu, pacienții cu schizofrenie denotă rezultate mai slabe față de lotul de control la toate probele care evaluează funcția executivă și implicit memoria de lucru vizuo-spațială (Trail A și B, SOC, IED).

În literatura de specialitate se afirmă că deficitul memoriei de lucru indică minime corelații cu severitatea delirului sau a halucinațiilor, este detectat și la pacienții stabiliizați clinic și pare să fie relativ stabil de-a lungul timpului și a fluctuațiilor în statusul clinic, sugerând că nu este o manifestare secundară a unor simptome psihotice. Aceste aspecte sunt susținute de rezultatele studiului care nu indică o corelație semnificativă între deficitul mnezic și simptomele psihotice.

În studiul de față memoria de lucru verbală demonstrează corelații semnificative cu simptomele negative așa cum arată și literatura.

Pacienții schizofreni au rezultate mai slabe față de lotul de control la proba care evaluează funcțiile executive și implicit memoria de lucru spațială (Trail A și B). Severitatea simptomelor pozitive (halucinații, delir) pare să aibă o minimă corelație cu severitatea deficitelor executive, studiul de față nu relevă influența simptomelor pozitive asupra capacității de planificare, de elaborare a unei strategii. Studiul relevă existența a două corelații semnificative între scorul PANSS pozitiv și rezultatele la testele cognitive (cu cât scorul PANSS pozitiv este mai mare cu atât componenta de recunoaștere a memoriei la Testul Rey verbal este mai afectată și numărul de erori înregistrate la testul PAL din bateria CANTAB este mai mare).



Cercetarea actuală a arătat că există o corelație pozitivă semnificativă între simptomatologia negativă și performanțele cognitive, cu cât simptomatologia negativă este mai severă cu atât performanțele cognitive înregistrate de pacienți au fost mai slabe. Pacienții cu simptome negative semnificative înregistrează rezultate mai slabe la probe care investighează memoria de lucru vizuo-spațială și memoria de lucru verbală față de cei fără simptome negative semnificative.

## **Studiu 2. Evaluarea longitudinală (dupa 6 luni) a funcției cognitive la pacienții schizofreni**

Cel de al doilea studiu își propune să investigheze evoluția pe termen scurt a funcționării cognitive în corelație cu simptomatologia psihotică.

Rezultatele studiului au arătat că nu există diferențe semnificative statistic între rezultatele obținute la testele cognitive aplicate la momentul inițial față de rezultatele la testele cognitive obținute de pacienții cu schizofrenie în momentul retestării la șase luni.

Conform literaturii, indivizii care experimentează primul lor episod de boală prezintă deficite cognitive care sunt deseori echivalente cu cele observate la pacienții cu un curs cronic al bolii.

În cadrul studiului, memoria de lucru verbală a fost investigată prin intermediul Testului Rey verbal iar memoria de lucru spațială (parte a funcției executive) prin intermediul Testului Trail A și B. Probele de fluenta verbală (litera p și animale) au fost utilizate pentru a putea evalua memoria semantică a subiecților.

Pacienții au demonstrat deficite stabile în timp atât în ceea ce privește memoria de lucru verbală cât și în ceea ce privește memoria semantică.

Modelele animale ale schizofreniei sunt în acord cu cercetările clinice, care arată replicabilitatea (reliability) disfuncțiilor memoriei de lucru la pacienții cu schizofrenie.

Rezultatele la probele de fluentă verbală pot fi explicate prin probleme fie de acces la informațiile din memorie, fie prin dezorganizarea memoriei semantice. Fluentea verbală poate fi considerată o măsură a memoriei semantice, flexibilității cognitive și funcției executive.

Testele care investighează fluentă verbală se consideră a fi utile atât pentru investigarea memoriei semantice cât și pentru evaluarea unor componente ale funcției executive. Funcțiile executive sunt vitale pentru realizarea comportamentului orientat spre un anumit scop. Ele implică abilitatea de a iniția sau stopa acțiuni, de a monitoriza sau de a modifica un comportament în funcție de context și de a planifica un comportament viitor în momentul confruntării cu experiențe și situații noi.

În studiul de față, teste care în mod specific sunt utilizate pentru evaluarea funcției executive, au fost utilizate pentru a avea o mai clară viziune asupra disfuncției

memoriei de lucru vizuo-spațiale în schizofrenie (memoria de lucru vizuo-spațială fiind o componentă greu separabilă a funcției executive).

Pacienții cu schizofrenie, testați după șase luni au obținut rezultate slabe la probele care evaluează funcția executivă și implicit memoria de lucru vizuo-spațială (Trail A și B), nefiind identificate diferențe semnificative statistic între testarea inițială și cea efectuată după șase luni. Putem concluziona că ne confruntăm, în cazul pacienților cu schizofrenie cu o alterare stabilă în timp a funcției executive, implicit cu o alterare stabilă în timp a memoriei de lucru spațiale, componentă importantă a funcției executive.

### **Studiu 3. Predictorii cognitivi ai funcționării în comunitate**

Cel de-al treilea studiu a avut ca obiectiv principal explorarea relației dintre câteva domenii specifice ale funcției cognitive (memoria de lucru verbală, memoria de lucru vizuo-spațială, parte a funcției executive, memoria semantică) și nivelul de funcționare în comunitate. Studiul a explorat și impactul simptomatologiei asupra nivelului de funcționare în comunitate.

În acest studiu au fost utilizate câteva teste pentru a evalua cât mai complex memoria de lucru vizuo-spațială, parte integrantă a funcției executive, SSP, SRM, IED, Trail A și B. Memoria de lucru verbală a fost evaluată utilizând scala Rey verbal iar memoria semantică a fost investigată utilizându-se probele de fluentă verbală (litera p și animale). Nivelul funcționării în comunitate a fost investigat pe baza unui interviu clinic care evaluează câteva aspecte esențiale ale vieții cotidiene (capacitatea de a-și gestiona bugetul, capacitatea de autogospodărire, de autocontrol, de a desfășura o activitate productivă, competentele sociale). Pentru evaluarea consistenței interne a scalei utilizate s-a utilizat coeficientul Cronbach Alpha obținându-se un coeficient de .701, ceea ce denotă o consistență internă acceptabilă.

Studiul evidențiază corelații între memoria de lucru verbală, memoria de lucru vizuo-spațială și nivelul de funcționare în comunitate. Cu cât memoria de lucru verbală investigată cu Testul Rey verbal a fost mai bună, cu atât funcționarea socială a fost mai bună. În ceea ce privește memoria de lucru vizuo-spațială, rezultatele obținute sunt contradictorii, au fost obținute corelații pozitive semnificative între scorurile obținute la testul SSP din Cantab și nivelul funcționării sociale dar nu s-au obținut corelații semnificative între rezultatele obținute de pacienți la testele SRM și IED din bateria de teste Cantab și nivelul de funcționare socială.

Pacienții în remisiune se confruntă cu diferite provocări în domeniile sociale și vocaționale care sunt în relație directă cu funcțiile executive, incluzând și memoria de lucru vizuo-spațială. Memoria de lucru verbal și vizuo-spațială cvasi-intacte la pacienții aflați în remisiune completă și rolul semnificativ al simptomatologiei negative asupra memoriei de lucru sunt două specte relevate de studii. Aceste descoperiri orientează

spre o potențială țintă a eforturilor terapeutice și scoate în evidență nevoia de cercetări viitoare la subgrupurile de pacienți aflați în remisiune parțială. Pacienții în remisiune a simptomelor pozitive demonstrează deficite ale memoriei de lucru și ale planificării cognitive pe când pacienții în remisiune a simptomelor negative demonstrează doar deficit al memoriei de lucru.

Studiul de față a arătat faptul că există corelații negative semnificative între simptomele pozitive dar și cele negative și nivelul de funcționare în comunitate, cu cât pacientul se confruntă cu mai multe simptome, cu atât nivelul de funcționare este mai scăzut.

Funcții cognitive specifice sunt asociate cu dimensiuni specifice ale funcționării psihosociale. Funcționarea psihosocială este un construct multidimensional. De exemplu, funcționarea în comunitate (abilitatea de a trăi într-un mod integrat și satisfăcător în comunitate) este în mod uzual explorată măsurând competențele sociale, problemele comportamentale, independența și competența în activitățile de viață cotidiană. Fiecare dimensiune poate necesita abilități cognitive specifice. O importantă întrebare este dacă factorii cognitivi pot prezice funcționarea psihosocială pe termen lung. Identificarea predictorilor cognitivi ai funcționării psihosociale la subiecți considerați de clinicieni potriviți pentru a beneficia în urma reabilitării pot oferi informații relevante pentru îmbunătățirea programelor de reabilitare.

## **Discuții generale**

Disfuncțiile cognitive, incluzând afectarea memoriei de lucru, a memoriei de lungă durată pot fi considerate simptome cardinale ale schizofreniei. Deficitele neurocognitive au fost sugerate ca fiind un potențial endofenotip în cercetarea originii genetice a schizofreniei.

Horan și Braff consideră că memoria de lucru este un candidat endofenotipic promițător pentru schizofrenie și ar putea permite identificarea genelor susceptibile pentru această afecțiune.

Indivizii care experimentează primul lor episod de boală prezintă deficite cognitive care sunt deseori echivalente cu cele observate la pacienții cu un curs cronic al bolii. Studii recente sugerează că disfuncțiile în funcționarea socială și ocupațională la indivizii cu schizofrenie sunt influențate în mai mare măsură de severitatea deficitului cognitiv decât de severitatea unor simptome pozitive ca halucinațiile și delirul.

Existența deficitelor mnemonice la pacienții cu schizofrenie este unanim acceptată, alterarea memoriei de lucru verbală și vizuo-spațială, a memoriei semantice, a fost investigată în numeroase lucrări științifice dar în continuare planează numeroase controverse.

În continuare exista viziuni contradictorii privind tipul de memorie afectat la pacienții diagnosticați cu schizofrenie privind corelația disfuncției mnezice cu simptomele pozitive și negative ale bolii, cu alte disfuncții cognitive sau vizând relația între deficitul mnezic și funcționarea în comunitate.

Studiile 1 și 2 confirmă existența deficitelor privind memoria de lucru verbală și a celei vizuo-spațiale, parte a funcției executive dar și a memoriei semantice la pacienții cu schizofrenie. S-au identificat câteva corelații semnificative între simptomele negative și cele generale și memoria verbală și doar o singură corelație între simptomatologia pozitivă și componenta de recunoaștere a memoriei, rezultate aflate în corelație cu datele existente în literatură.

Nu au fost identificate corelații între cele două componente ale memoriei, confirmând datele de literatură care afirmă că cele două scoruri sunt disociate datorită faptului că cele două subcomponente acționează ca două sisteme de stocare diferite.

Studiul 3 confirmă existența de corelații între nivelul de funcționare în comunitate și funcția mnezică, fapt ce poate constitui un punct de plecare în inițierea unor programe de remediere cognitivă pentru pacienții cu schizofrenie.

## **Concluzii generale**

1. Pacienții schizofreni au performanțe mai slabe decât grupul de control la testele de memorie verbală și spațială, funcție executivă, atenție și fluentă verbală.

2. Cu cât simptomatologia este mai severă cu atât performanțele cognitive sunt mai slabe.

3. Cu cât nivelul de funcționare este mai bun cu atât rezultatele la probele cognitive sunt mai bune.

4. Nu există diferențe între bărbați și femei în ceea ce privește rezultatele la probele cognitive.

5. S-au evidențiat câteva corelații semnificative pozitive și negative între simptomatologie și rezultatele la probele de memorie și învățare verbal auditivă REY.

6. Nu au fost identificate corelații semnificative între simptomele pozitive și rezultatele la diferitele probe cognitive cu excepția unei corelații inverse între simptomatologia pozitivă și componenta de recunoaștere a memoriei.

7. Cu cât nivelul de funcționare este mai bun, cu atât pacienții vor avea rezultate mai bune la probele de memorie.

8. Simptomele negative și generale sunt invers corelate cu memoria verbală, cu cât simptomele sunt mai severe, cu atât rezultatele la probele de memorie sunt mai slabe.

9. Nu există corelații semnificative între performanța la proba de memorie verbală și cea de memorie spațială.

10. Performanța la recunoaștere verbală se corelează semnificativ cu numărul de etape parcurse la proba de învățare vizuală PAL.

11. Există corelații pozitive semnificative între rezultatele la probele de memorie verbală Rey, Trail A și B, fluența verbală fonetică și nivelul de funcționare în comunitate.

12. După șase luni nu se înregistrează o îmbunătățire a funcționării cognitive la pacienții cu schizofrenie.

13. Există corelații pozitive semnificative între memoria vizuală evaluată prin proba SSP și nivelul de funcționare în comunitate.

14. Există corelații negative semnificative între nivelul simptomatologiei pozitive și negative și nivelul de funcționare în comunitate.

15. Variabilele cognitive care pot fi considerate predictorii pentru nivelul de funcționare în comunitate sunt: REY, Trail A lungimea secvenței memorate la proba de memorie vizuală SSP și simptomatologia pozitivă.



---

PhD Thesis  
Summary

# Evaluation of memory dysfunction in schizophrenia

PhD Candidate **Camelia Ungureanu (Deac)**

---

Doctoral advisor **Prof. Dr. Rodica Sanda Macrea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE</b>	<b>15</b>
<b>1. Cognitive dysfunction in schizophrenia</b>	<b>17</b>
<b>2. Neural development theory versus neural degenerative theory</b>	<b>20</b>
<b>3. Characteristics of memory</b>	<b>21</b>
<b>4. The role of human memory</b>	<b>21</b>
<b>5. The processes of memory</b>	<b>22</b>
5.1. Encoding	22
5.2. Storage	23
5.3. Recovery	24
<b>6. Classification of memory</b>	<b>24</b>
<b>7. Types or forms of memory</b>	<b>24</b>
7.1. Sensorial memory	25
7.2. Very short-term memory(0,20-0,30 s)	25
7.3. Short- term memory	25
7.4. Working memory	25
7.5. Long- term memory	33
7.6. Declarative or explicit memory	34
7.7. Procedural or implicit memory	41
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>43</b>
<b>1. Work assumption</b>	<b>45</b>
<b>2. Study no 1. Particularities of memory at schizophrenic patients</b>	<b>47</b>
2.1. Objectives	47



2.2. Material and method	47
2.3. Results	56
2.4. Discussions for study no 1	95
2.5. Conclusions of study no 1	101
<b>3. Study no 2. Longitudinal assessment (after 6 months) of the cognitive function at schizophrenic patients</b>	<b>102</b>
3.1. Objectives	102
3.2. Material and method	102
3.3. Results	103
3.4. Discussions for study no 2	106
3.5. Conclusions of study no 2	111
<b>4. Study no 3. Cognitive predictors of functioning within the community</b>	<b>113</b>
4.1. Introduction	113
4.2. Objectives	113
4.3. Material and method	113
4.4. Results	115
4.5. Discussion for study no 3	120
4.6. Conclusions of study no 3	122
<b>5. Limits and future research directions</b>	<b>123</b>
<b>6. GENERAL CONCLUSIONS</b>	<b>125</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>127</b>

## KEY WORDS

Schizophrenia, memory, cognitive dysfunction, CANTAB, PANSS, social functioning.

## INTRODUCTION

The magnitude of the clinic matters in schizophrenia constantly attracted the attention of major personalities of psychiatry and neurology along history. Two of them were Emil Kraepelin (1856-1926) and Eugen Bleuler (1857-1939). Earlier, Benedict Morel (1809-1873), a French psychiatrist used the term “démence précoce” for deteriorated patients at which the disease debuted during adolescence.

The name of schizophrenia was introduced by Eugen Bleuler in 1911 (schizein-to separate, phrenos-mind). He introduced this term in order to express the presence of division between thoughts, emotions and behaviour at patients with this disturbance. Bleuler identified specific, fundamental symptoms of schizophrenia in order to develop the theory related to the mental scission of patients. These symptoms included disturbances of associations, of the affect, autism, ambivalence, summarised as the four As: associations, affect, autism, ambivalence. Bleuler identified also secondary symptoms in which he included symptoms with respect to which Kraepelin states that there are major indicators of the praecox dementia, hallucinations and deliration.

The schizophrenia diagnosis is based today on the DSM-V criteria.

The prevalence of schizophrenia in the general population is of approximately 1%, the incidence being of 0.2% for the category ranging between 15 and 45 years. The global incidence of schizophrenia is particularly stable and apparently difficult to be influenced by cultural differences. In Romania the incidence of schizophrenia for the group age ranging between 15 - 64 years is of 16.2 - 25 at one thousand inhabitants. The annual average influence of schizophrenia in Romania was of 15.4 at one thousand inhabitants in 1997, with a prevalence of the disease of 0.27%.

The evolution of the disease is variable; it is considered that 20 - 30% of the patients with schizophrenia are capable to live a normal life; 20-30% continue to present moderate symptoms and 40-60% of patients remain significantly affected during their lifetime.

The cognitive deficit in schizophrenia is relevant from a clinical and profound point of view. The patients having schizophrenia have lower efficiencies compared to the general population with 1 ½ - 2 standard deviations less at various neural-cognitive tests. The severity of this deficit is more important in domains such as attention, working memory, solving problems, processing speed, social cognition. These deficits are presented from the first episode of the disease, prior to the initiation of the anti-

psychotic therapy and are not caused by positive symptomatology at patients who are capable of completing the cognitive tests, this category including most of the patients. Many of the cognitive deficits were associated with the quotidian functioning, for example, with the functioning within a community, difficulties regarding the instrumental abilities and resolving problems, reduced success in the psycho-social rehabilitation programmes and inability to keep their working place. The cognitive deficits can better explain the low efficiency in different fields of functioning, such as work efficiency, of independent life, as compared to the negative or positive symptoms.

We could conclude that the cognitive deficits are basic features in schizophrenia and that the patients suffering from schizophrenia demonstrate deficits in most of the domains of cognitive functions. Most notable differences were registered with respect to memory, language, executive functions and attention. Individuals which experience their first episode of disease, present cognitive deficits which are most of the times equivalent with the ones observed at patients with a chronic course of disease. Recent studies suggest that the dysfunctions in social and occupational functioning at individuals with schizophrenia are influenced mainly by the severity of the cognitive deficit than by the severity of positive symptoms as hallucinations and deliration.

All of these lead to the increase of the interest in understanding the type of cognitive deficit present in schizophrenia. In particular, a great part of the research was oriented on the idea that one of the core functions disturbed in schizophrenia is the memory, which has a crucial importance in a vast area of abilities and functions involved in ordinary life. The memory dysfunctions in schizophrenia are well documented from the first observations of Kraepelin and Bleuler in the XIXth century to recent studies which demonstrated the existence of stable and extended deficits of memory during the course of the disease.

Despite the numerous research which studied the memory deficits in schizophrenia, their extension is not clear on one hand because of the short duration of epidemiologic studies performed and on the other hand due to the terminology referring to memory used in studies and of the diversity of test batteries which investigate memory. All of these contributed to the difficulty of discovering the true prevalence of memory dysfunctions in schizophrenia.

## **CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE**

In this work, a synthetic presentation of processes, systems and memory systems and a more comprehensive and synthetic reflection of literature with respect to memory deficits in schizophrenia was developed.

Starting from the three big existent theories which attempt to explain the cognitive deficit existent at patients with schizophrenia, which are the Neural-

development Theory, the Neural-degenerative Theory and the Progressive Neural-development Model, the theoretical part of the work continued with the presentation of general data regarding the definition of memory, its characteristics, the roles of human memory, the memory processes, the classification and types of memory forms. The distinctive sub-chapters dealt with the sensorial memory, the very-short term memory, the working memory, the long-term memory with its sub-components, the declarative or explicit memory and the procedural or implicit memory.

Together with the conceptual and terminological defining of each type or form of memory reference data regarding the memory dysfunctions existent at patients with schizophrenia but also potential correlations between memory dysfunctions and symptoms specific to schizophrenia were presented.

The working memory, both the verbal but also the spatial one were treated on a large scale in the theoretical part of the work, taking into consideration the fact that the dysfunction of the working memory is considered to be a potential endo-phenotype in the research of genetic origin of schizophrenia. In separate sub-chapters the spatial sub-component of the working memory was also treated, which is an essential component part of the executive function but also the relation between the work memory and the positive, negative symptoms, the other cognitive symptoms or the social functioning of patients with schizophrenia.

A special attention was granted also to the long-term memory, especially to the declarative or explicit component, semantic sub-component, having in view that frequently, in schizophrenia, dysfunctions of the semantic memory were reported, which seem to provide a plausible cognitive model for delusion and other dysfunctions of formal thinking.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Work hypothesis**

The current research aimed at identifying the memory dysfunctions which exist at patients with schizophrenia, the correlations between memory and positive, negative symptomatology and functioning in community, of the possible connections between memory components.

This thesis intends to verify the following assumptions:

1. The memory efficiency of patients having schizophrenia will be inferior compared to the ones of a normal control lot comparable from the point of view of age and level of education.

2. The memory efficiency of patients having schizophrenia will be influenced by the severity of negative symptoms.

3. No improvements of memory efficiency will be recorded on short term at patients having schizophrenia.

4. There are significant correlations between the memory efficiency and functioning in the community.

5. There are negative significant correlations between positive but also negative symptoms and the level of functioning in the community; the more the patient faces more symptoms, the lower the level of functioning.

## **General methodology**

The current scientific data state that the cognitive dysfunctions and mainly the working memory dysfunction and the long-term memory are core symptoms of schizophrenia. This work aimed to investigate the memory efficiencies of a sample of 138 participants diagnosed with schizophrenia and of a group of 30 subjects which constituted the control group. All persons included in the study were subject to a semi-structured clinic interview with the purpose of collecting demographic data: age, sex, level of scholarship, occupation, origin environment, marital status, and existence of children.

The patients were assessed using a clinical and social-demographic questionnaire which includes information related to the psychiatric, professional background, the actual income and the residence of the patient, the scale of PANSS positive, negative and general symptoms, the assessment scale of global GAF functioning. The cognitive assessment of subjects was developed using the Trail Making A and B tests (line plotting test variant A and B), verbal influence tests (animals and letter p) and a series of tests (The Spatial Span Test- SSP- the form sequences memory test, The Spatial Recognition memory test- SRM, the memory and figure recognition test, Paired Associates Learning- PAL, Stockings of Cambridge-SOC, Spatial Working Memory- SWM – spatial working memory test, Intra-dimensional/Extra-dimensional Set Shifting IED) of the computerised battery of CANTAB tests.

## **Study no. 1. Particularities of the memory at schizophrenic patients**

The first study aims at, besides the complex assessment of the memory function at schizophrenic patients compared to the control group, to attempt to identify correlations between memory and positive and negative symptomatology of these subjects but also to investigate those components of the memory which are more

severely affected within this disease and possible correlations between different types of memory.

The results of the study reveal that patients having schizophrenia demonstrate a working memory deficit along different tasks in which it is investigated, the deficit implying both the spatial memory as well as the verbal memory, the results being in correspondence with the ones which exist in the literature.

According to the existent references, the verbal fluency tests provide indications both related to executive functions as well as related to semantic memory. The results of this study reveal that, compared to the control group, the patients produce less words at the semantic verbal fluency tests. The results of the verbal fluency tests could be explained through problems related either to access to the information stored in the memory or through a disorganisation of the semantic memory. In this study, as compared to the control group, patients produce less connected, unconnected words, less clusters and less interchanges, which, at first glance, could explain the reduced number of words produced by patients.

In the study at hand, tests which are specifically used for the assessment of the executive function, were used in order to have a clearer vision upon the visuospatial working memory in schizophrenia (the visuospatial working memory being a component of the executive function which is difficult to be separated). The results obtained at the tests performed in CANTAB are similar to the ones obtained by Tyson and colab., (2005) – the schizophrenic patients have more poor results compared to the control group from the point of view of the visual and spatial working memory tests.

The working memory deficit is suggested to be the cause of several cognitive symptoms in schizophrenia; the deficit of the working memory can lead to failure in guiding the behaviour which is dependent on the internal representations of the mental schemes and ideas.

Within this study, the patients with schizophrenia reveal more poor results compared to the control group from the point of view of all tests which assess the executive function and implicitly the visuospatial working memory (Trail A and B, SOC, IED).

In the literature references it is stated that the deficit of the working memory indicates minimum correlations with the severity of the delirium or of the hallucinations is also detected at the clinically stable patients and seems to be relatively stable in time and of stable from the point of view of fluctuations in clinical status, suggesting that it is not a secondary manifestation of psychotic symptoms. These aspects are supported by the results of the study which do not reveal a significant correlation between the memory deficit and the psychotic symptoms.

In the study at hand the verbal working memory demonstrates significant correlations with the negative symptoms as indicated also in the literature.

The patients with schizophrenia have more poor results compared to the control group at the test which assesses the executive functions and implicitly the spatial working memory (Trail A and B). The severity of positive symptoms (hallucinations, delirium) seem to have a minimum correlation with the severity of executive deficits, the study at hand does not reveal the influence of positive symptoms upon the planning capacity, and upon the capacity to develop a strategy. The study reveals the existence of two significant correlations between the PANSS positive and the results obtained at the cognitive tests (the higher the PANSS positive the more affected is the memory recognition component during the verbal Rey Test and the number of errors recorded at the PAL test in the CANTAB battery is higher).

The current research revealed that there is a significant positive correlation between the negative symptomatology and the cognitive efficiency; the more severe the negative symptomatology is, the weaker are the cognitive efficiencies recorded by patients. The patients with significant negative symptoms record weaker results at tests investigating the visuospatial working memory and the verbal working memory as compared to the ones with no significant negative symptoms.

## **Study no. 2. Longitudinal assessment (after 6 months) of the cognitive function at schizophrenic patients**

The second study aims to investigate the short-term evolution of the cognitive function in correlation with the psychotic symptomatology

The results of the study revealed that from a statistic point of view there are no significant differences between the results obtained at the cognitive tests applied at the initial moment compared to the results of the cognitive tests obtained by the schizophrenic patients during re-testing after 6 months.

According to literature references, the individuals who experience their first disease episode present cognitive deficits which are usually equivalent to the ones observed in patients with a chronic course of the disease.

Within the study, the verbal working memory was investigated by means of the verbal Rey Test and the spatial working memory (part of the executive function) by means of the Trail A and B test. The verbal fluency tests (letter p and animals) were used in order to assess the semantic memory of subjects.

The patients demonstrated stable deficits in time both with respect to the verbal working memory as well as with respect to the semantic memory.

The animal models of schizophrenia are comprehensive with the clinical research, which reveal predictability (reliability) of the working memory dysfunctions at patients with schizophrenia.

The results of the verbal fluency tests could be explained through problems either related to access to memory information or related to disorganization of the semantic memory. Verbal fluency could be considered a measure of the semantic memory, cognitive flexibility and executive function.

Tests which investigate verbal fluency are considered to be useful both for the investigation of the semantic memory as well as for the assessment of certain components of the executive function. The executive functions are vital for the development of the behavior oriented towards a certain purpose. They imply the ability to initiate or stop actions, to monitor or modify a behavior function of the context and to plan a future behavior when dealing with new experiences and situations.

In the study at hand, tests which are normally used for the assessment of the executive function, were used in order to have a clearer vision upon the visuospatial working memory in schizophrenia (the visuospatial working memory being a component of the executive function which is difficult to be separated).

Patients with schizophrenia, tested after six months obtained poor results at the tests which assess the executive function and implicitly the visuospatial working memory (Trail A and B), no significant differences being identified from a statistic view point between the initial testing and the testing performed after six months. We could conclude that we deal with, in case of patients with schizophrenia, a time-stable alteration of the executive function, implicitly with a time-stable alternation of the spatial working memory, important component of the executive function.

### **Study no. 3. Cognitive predictors of community functioning**

The third study had as main purpose the exploration of the relationship between several specific domains of the cognitive function (verbal working memory, visuospatial working memory, part of the executive function, semantic memory) and the level of functioning within the community. The study explored also the impact of symptomatology upon the level of functioning into the community.

In this study, some tests were used in order to assess as complexly as possible, the visuospatial working memory, integrant part of the executive function, SSP, SRM, IED, Trail A and B. The verbal working memory was assessed using the Rey scale verbally and the semantic memory was investigated using the verbal fluency tests (letter p and animals). The level of functioning within the community was investigated based on a clinic interview which assesses some essential aspects of quotidian life (the capacity to manage the budget, the capacity to perform by themselves household



activities, self-control capacity, capacity to develop a productive activity, social competencies). For the assessment of the internal consistency of the used scale the Cronbach Alpha coefficient was used obtaining a .701 coefficient, which indicates an acceptable internal consistency.

The study underlines correlations between the verbal working memory, the visuospatial working memory and the level of functioning within the community. The better the verbal working memory investigated with the Rey Test the better the social function was. With respect to the visuospatial working memory, the results obtained are contradictory; significant positive correlations were obtained between the scores obtained at the SSP test in CANTAB and the level of social functioning, but no significant correlations were obtained between the results obtained by patients at the SRM and IED tests in the battery of CANTAB tests and the level of social functioning.

The patients in remission are facing different challenges in social and vocational domains which are in direct relationship with the executive functions, including the visuospatial working memory. The verbal working memory and the visuospatial working memory quasi- intact at patients in complete remission and the significant role of negative symptomatology upon the working memory are two of the aspects revealed by the studies. These discoveries provide an orientation towards a potential target of the therapeutic efforts and underline the need of future research at sub-group of patients which are in partial remission. The patients for which the positive symptoms are in remission demonstrate deficits of the working memory and of the cognitive planning when patients which are in partial remission with respect to negative symptoms demonstrates only a deficit of the working memory.

The case at hand indicated the fact that there are significant negative correlations between the positive symptoms but also between the negative ones and the level of community functioning; the more the patient faces symptoms, the lower the functioning level.

Specific cognitive functions are associated with specific dimensions of the psycho-social functioning. The psycho-social functioning is a multidimensional construct. For example, functioning into the community (the ability to live in an integrated and satisfactory manner in the community) is usually explored measuring the social competences, the behavioural problems, independence and competency in quotidian life activities. Each dimension might be needing specific cognitive abilities. An important question is if the cognitive factors could predict the long-term psycho-social functioning. The identification of cognitive predictors of psycho-social functioning at the subjects considered by clinicians as adequate for having benefits following the rehabilitation can provide relevant information for improving the rehabilitation programme.

## **General discussions**

Cognitive dysfunctions, including the affection of the working memory, of the long-term memory can be considered cardinal symptoms of schizophrenia. The neural-cognitive deficits were suggested as being a potential endo-phenotype in researching the genetic origin of schizophrenia.

Horan and Braff 81 consider that the working memory is a good endo-phenotype candidate for schizophrenia and could allow the identification of the genes susceptible for this condition.

Individuals who experience their first episode of disease reveal cognitive deficits which are usually equivalent with the ones noticed at patients with a chronic evolution of the disease. Recent studies suggest that dysfunctions in the social and operational functioning at individuals with schizophrenia are influenced to a great extent by the severity of the cognitive deficit than the severity of positive symptoms as hallucinations and delirium.

The existence of memory deficits in schizophrenic patients is unanimously accepted, alteration of verbal working memory, of visuospatial working memory, of semantic memory has been studied in numerous scientific papers but it is still a controversies topic.

Still are contradictory views about the type of memory affected in schizophrenic patients, about correlation between memory dysfunction and positive and negative symptoms, about correlation between memory dysfunction and other cognitive deficits or about relationship between memory impairment and social functioning.

Studies 1 and 2 confirm the existence of verbal working memory deficit, visuospatial working memory deficit, semantic memory deficit in schizophrenic patients. Several significant correlations have been identified, between negative and general symptoms and verbal memory and only one significant correlation between positive symptoms and the memory recognition component. No correlations were identified in these studies between verbal memory and visuospatial memory, confirming the existing data from literature, stating that, the two scores are dissociated due to the fact that the two subcomponents act as two different storage systems.

Study number 3 confirms the existence of correlations between social functioning and memory, this fact may be a starting point for the initiation of some cognitive remediation programs for schizophrenic patients.

## **General conclusions**

1. Patients suffering from schizophrenia have lower efficiencies compared to the control group at the verbal and spatial memory tests, executive function, attention and verbal fluency.

2. The more severe the symptomatology is, the lower are the cognitive efficiencies.

3. The better the functioning level is, the better the results of the cognitive tests are.

4. There are no differences between men and women with respect to results obtained at cognitive tests.

5. Certain significant positive and negative correlations were highlighted between symptomatology and the results of the memory tests and REY verbal and audible memory tests.

6. No significant correlations were identified between positive symptoms and the results of different cognitive tests except for an inverted correlation between positive symptomatology and the component related to memory recognition.

7. The better the functioning level is, the better the results of the patients to the memory test will be.

8. The negative and general symptoms are reversely correlated with the verbal memory; the more severe the results are, the weaker the results to the memory tests are.

9. There are no significant correlations between the efficiency at the verbal memory test and the spatial memory test.

10. The efficiency related to verbal recognition is significantly correlated to the number of stages undertaken at the PAL visual learning test.

11. There are significant positive correlations between the results at the verbal Rey memory tests, Trail A and B, the phonetic verbal fluency and the level of functioning within community.

12. After seven months no improvement of the cognitive functioning is recorded at patients with schizophrenia.

13. There are significant positive correlations between the visual memory assessed through the SSP test and the level of functioning within the community.

14. There are significant negative correlations between the level of positive and negative symptomatology and the level of functioning within the community.

15. The cognitive variables which could be considered predictors for the level of functioning within the community are the following: REY, Trail A length of the sequence remembered at the SSP visual memory test and the positive symptomatology.