Razlike neurokognitivnih profila između osoba s prvom epizodom psihoze i shizofrenije

Makarić, Porin

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:535580

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

PORIN MAKARIĆ

RAZLIKE NEUROKOGNITIVNIH PROFILA IZMEĐU OSOBA S PRVOM EPIZODOM PSIHOZE I SHIZOFRENIJE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

PORIN MAKARIĆ

RAZLIKE NEUROKOGNITIVNIH PROFILA IZMEĐU OSOBA S PRVOM EPIZODOM PSIHOZE I SHIZOFRENIJE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2023.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Klinici za psihijatriju Vrapče u Zagrebu.

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman

ZAHVALA

Osobitu zahvalu dugujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Martini Rojnić Kuzman, dr.med., specijalistici psihijatrije na velikoj podršci, uloženom trudu i poticanju te savjetima u izradi doktorske disertacije. Zahvaljujem se kolegicama i kolegama psihijatrima koji su mi bili podrška i pomogli u tehničkom djelu istraživanja, uz osobiti naglasak na kolegicu dr. sc. Dinu Bošnjak Kuharić, dr.med., specijalisticu psihijatrije. Zahvaljujem se doc. dr. sc. Marini Boban, dr.med., specijalistici neurologije, zaposlenoj u Referentnom centru za kognitivnu neurologiju i neurofiziologiju Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb, prof. Leonidi Akrap, kliničkoj psihologici iz Klinike za psihijatriju i psihološku medicinu KBC-a Zagreb te dr. sc. Danijeli Žakić Milas, specijalistici kliničke psihologije iz Klinike za psihijatriju Vrapče na pruženoj pomoći u odabiru neurokognitivne baterije testova, procesu provedbe testiranja te analize dobivenih rezultata procjene neurokogitivnih funkcija i Žarku Bajiću, univ. spec. kliničke epidemiologije na svim savjetima i pruženoj pomoći oko statističke obrade podataka. Velika hvala Zvjezdani i ostatku obitelji koja je također nosila teret i iskazivala potporu u izradi doktorske disertacije.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Općenito o shizofreniji ... 1
1.2. Epidemiologija shizofrenije ... 2
1.3. Etiologija shizofrenije ... 2
1.3.1. Psihološke teorije ... 3
1.3.2. Biološke teorije ... 4
1.3.3. Genetski faktori u etiologiji shizofrenije ... 4
1.3.4. Uloga neurotransmitera u shizofreniji ... 5
1.3.5. Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije ... 7
1.3.6. Neurodegenerativna teorija nastanka shizofrenije ... 8
1.3.7. Uloga stresora u razvoju shizofrenije ... 8
1.4. Klinička slika shizofrenije ... 9
1.4.1. Dijagnoza bolesti ... 11
1.5. Faze bolesti ... 13
1.6. Liječenje shizofrenije ... 15
1.7. Neurokognicija i shizofrenija ... 17
1.8. Problematika istraživanja ... 21
2. CILJ RADA I HIPOTEZE ... 23
2.1. Ciljevi ... 23
2.2. Hipoteze ... 23
3. METODE I MATERIJAL ... 24
3.1. Ustroj istraživanja ... 24
3.2. Etička načela ... 24
3.3. Ispitanici ... 24
3.4. Potrebna veličina i vrsta uzorka ... 25
3.5. Glavni ishod ... 25
3.5.1. Procjena verbalne memorije ... 26
3.5.2. Procjena izvršnih funkcija ... 26
3.5.3. Pažnja i brzina procesiranja ... 27
3.5.4. Vizualno-spacijalne sposobnosti ... 28
3.5.5. Jezične funkcije ... 28
3.6. Sporedni ishodi ... 29

3.7. Zbunjujuće varijable **30**
3.8. Ostale varijable **30**
3.9. Protokol prikupljanja podataka **31**
3.10. Statistička raščlamba **32**
4. REZULTATI **36**
4.1. Uključivanje ispitanika **36**
4.2. Opis uzoraka **37**
4.2.1. Sociodemografske karakteristike i socijalna anamneza 37
4.2.2. Kliničke karakteristike 38
4.2.3. Psihopatološke karakteristike 39
4.2.4. Neurokognitivne funkcije 40
4.3. Provjera preduvjeta analize glavnih komponenata **41**
4.4. Oblikovanje domena neurokognitivnih funkcija **43**
4.4.1. Verbalna memorija 43
4.4.2. Izvršne funkcije 44
4.4.3. Pažnja i brzina procesiranja 45
4.4.4. Vizualno-spacijalne sposobnosti 46
4.4.5. Jezične sposobnosti 47
4.5. Analiza latentnih profila domena neurokognitivnih testova **48**
4.5.1. Broj latentnih profila (konfiguralna sličnost) 48
4.5.2. Narav latentnih profila (strukturalna sličnost) 50
4.5.3. Varijacije indikatora latentnih profila (varijacijska sličnost) 50
4.5.4. Veličina ili prevalencija profila (distribucijska sličnost) 50
4.6. Opis latentnih profila **52**
4.7. Povezanost latentnih profila s psihopatologijom i funkcioniranjem **55**
4.7.1. Cijeli uzorak 55
4.8. Analiza stratificirana prema populaciji **58**
4.8.1. PEP 58
4.8.2. Shizofrenija 61
5. RASPRAVA **63**
5.1. Pregled najvažnijih rezultata i usporedba s drugim istraživanjima **63**
5.1.1. Detekcija podskupina prema različitim latentnim neurokognitivnim profilima 63
5.1.2. Razlike latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom 66

5.1.3. Povezanost latentnih neurokognitivnih profila sa psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem 70
5.2. Kvalitete istraživanja 75
5.3. Ograničenja istraživanja 75
5.4. Buduća istraživanja 76
6. ZAKLJUČCI 79
7. LITERATURA 80
8. SAŽETAK 99
9. SUMMARY 100
10. ŽIVOTOPIS 101

Popis oznaka i kratica

AIC	Akaike informacijski kriterij
AICc	Korigirani AIC
b	Nestandardizirani regresijski koeficijent
BF	Bayesov faktor
BIC	Bayesijanski informacijski kriterij
BIS-11	Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (od engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*)
BLRT	Bootstrap test omjera izglednosti
bp	Broj procijenjenih parametara
CDSS	Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (od engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*)
D	Determinanta matrice korelacija
E	Indeks entropije
GAF	Opća procjena funkcioniranja (od engl. *General Assessment of Functioning*)
IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
LL	prirodni logaritam izglednosti (od engl. *log likelihood*)
MMSE	Kratko ispitivanje mentalnog statusa (od engl. *Mini Mental Status Examination*)
ORR	Omjer relativnih rizika
PANSS	Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*)
PEP	Prva epizoda psihoze, odnosno, u tablicama i na slikama, uzorak iz populacije bolesnika s prvom epizodom psihoze
PEP	Prva epizoda psihoze
r	Pearsonov koeficijent korelacije moment-produkta
r^2	Koeficijent determinacije
R^2	Koeficijent višestruke determinacije
RR	Relativni rizik
SABIC	BIC prilagođen za veličinu uzorka
SD	Standardna devijacija

SLO	Stopa lažnih otkrića
ss	Stupnjevi slobode
VLMR	Vuong-Lo-Mendell-rubin test
W'	Statistik Shapiro-Francia testa
$\bar{x}$	Aritmetička sredina
ΔR^2	Doprinos tri latentna profila koeficijentu determinacije rezultata psihopatološke ljestvice nakon prilagodbe za populaciju, dob, spol i obrazovanje
X^2	Hi-kvadrat
ω^2	Standardizirana mjera učinka

1. UVOD

1.1. Općenito o shizofreniji

Shizofrenija se smatra jednom od težih duševnih bolesti s obzirom na heterogenost kliničke slike, poteškoće u liječenju i često smanjenu suradljivost oboljelih, dodatne komplikacije i komorbiditete, uz veliki značaj stigme prema oboljelima i samoj bolesti, koji svakako dodatno doprinosi poteškoćama u resocijalizaciji i rehabilitaciji obljelih, ali i njihovom prihvaćanju i sudljelovanju u liječenju (1). Shizofrenija se najčešće javlja u adolescentno doba, epizodom prve akutne faze bolesti tj. pojavom prve epizode psihoze koja se manifestira raznolikim simptomima podjeljenima u pet osnovnih domena: pozitivnu, negativnu, afektivnu, agresivnu i neurokognitivnu (2). Daljnji tijek bolesti je često kroničan, obilježen izmjenama akutnih faza i faza remisije, a ovisno o broju i težini akutnih epizoda i postupnim prevladavanjem negativnih i neurokognitivnih simptoma (3) te deterioracijom u gotovo svim aspektima ličnosti (4) posljedično dolazi do oštećenja funkcioniranja na osobnom, radnom i društvenom planu i smanjenja kvalitete života. Također, shizofrenija može značajno utjecati i na tjelesno zdravlje oboljelih osoba. U odnosu na zdravu populaciju, oboljeli od shizofrenije imaju dva do tri puta veći rizik od prerane smrti te čak i do 25 godina kraći životni vijek (5). Uz povećani suicidalni rizik (6) i sklonost nesrećama, veći dio izgubljenih godina života pripisuje se komorbidnim somatskim poremećajima (7), od kojih vodeću ulogu igraju kardiovaskularne bolesti (8). Povećanoj smrtnosti doprinosi i zanemarivanje vlastitog tjelesnog zdravlja koje se između ostalog može manifestirati i smanjenim korištenjem dostupne medicinske skrbi te sklonost razvoju ovisnosti o alkoholnim pićima, nikotinu i drugim psihoaktivnim tvarima (9). Socijalno povlačenje uz nekvalitetne prehrambene navike i smanjenu fizičku aktivnost, predstavlja dodatan rizični faktor za razvoj somatskih komplikacija (10). Nadalje, osim prethodno spomenutog, povećani kardiometabolički rizik kod oboljelih od shizofrenije se može povezati i s nuspojavama antipsihotika koji mogu dovesti do povećanja tjelesne težine, dislipidemije i šećerne bolesti. Deteoracija psihičkog stanja oboljelih od shizofrenije, a posljedično i funkcioniranja predstavlja značajan teret kako za oboljele tako i za njihovu okolinu (8,11). Dinamika poremećaja, dugotrajno i kompleksno liječenje predstavlja i društveno opterećenje kao i znatni ekonomski trošak (12).

Iz svega prethodno navedenog razvidno je da shizofrenija predstavlja medicinski, društveni i ekonomski izazov kojeg je potrebno kontinuirano istraživati kako bi mogli unaprijediti metode liječenja i omogućiti kvalitetniju i adekvatniju skrb, sa zajedničkim ciljem, poboljšanje zdravlja i kvalitete života oboljelih.

1.2. Epidemiologija shizofrenije

Shizofrenija je medicinski poremećaj koji zauzima jednu od vodećih pozicija kao uzročnik disabiliteta i posljedičnog ekonomskog opterećenja. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, shizofrenija zauzima 10. mjesto Globalnog opterećenja bolešću (13). U svijetu ima više od 21 milijun oboljelih od shizofrenije dok se u Hrvatskoj procjenjuje oko 19 tisuća (13,14). Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi od 0.6 do 17 na 1000 ljudi, između 3 i 10 na 1 000 stanovnika u razdoblju od godine dana (15). Prevalencija shizofrenije u Hrvatskoj prema podacima iz Registra za psihoze iznosi 4,4 na 1000 stanovnika. Procijenjena incidencija shizofrenije u svijetu kreće se između 10 do 40 na 100 tisuća ljudi u jednoj godini i konstantna je tijekom duljeg razdoblja. Uz mentalne poremećaje uzrokovane alkoholom, shizofrenija zauzima vodeću poziciju u ukupnom broju hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja u Hrvatskoj. Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, trajanje bolničkog liječenja shizofrenija iznosi prosječno 30% u ukupnom broju dana liječenja unutar skupine mentalnih poremećaja čime prednjači u odnosu na druge poremećaje. Ukupna stopa hospitalizacije zbog shizofrenije 2017. godine iznosila 139,4/100.000 (5.751 hospitalizacija). Prosječno trajanje liječenja po hospitalizaciji iznosilo je 2017. godine 42,8 dana. Broj hospitalizacija muškaraca bio je veći nego hospitalizacija žena (prosječno 1,5 : 1). Također, stopa hospitalizacija za svu dob ukupno i prema dobnim skupinama, veća je za muškarce nego za žene. Stopa hospitalizacija izrazito raste za dob 20-39 kod oba spola, a 2017. godine iznosila je 158,3/100.000 (M 221,8; Ž 92,4). U dobi 40-59 godina stopa je bila najviša 258,5/100.000 (M 302,9; Ž 215,0). Iznad 60 godina starosti stope hospitalizacija podjednake su za oba spola (14,16). Bolest najčešće počinje u dobi između 20. i 39. godine, kod muškaraca nešto ranije (najčešće prije 25. godine), dok je kod žena prisutna bimodalna distribucija, između 25. i 35. godine te nakon 40. godine. Nakon 45. godine pojavnost je rjeđa u oba spola, a prije 10. i nakon 60. godine je iznimno rijetka (17,18).

1.3. Etiologija shizofrenije

Shizofrenija je multifaktorijalno uzrokovana bolest u čijem nastanku sudjeluju razni psihološki, biološki i socijalni čimbenici. Sama etiologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjenja te predstavlja nepoznanicu. Postoje više teorija kojima se pokušava objasniti, a najčešće istraživane teorije su psihološke (psihodinamske, bihevioralne, kognitivne), biološke te implementacija navedenih teorija preko modela stres dijateze.

1.3.1. Psihološke teorije

Freud je kroz svoju dugu karijeru psihoanalitičara stavio psihoze na drugo mjesto kao područje interesa. Shizofreniju je inicijalno interpretirao kao narcističnu neurozu. U radu objavljenom još 1914. godine, primijenio je teoriju libida na shizofreniju te rekao kako je kod oboljelih od shizofrenije libido povučen iz vanjskih objekata te da je direktno usmjeren prema egu. Smatrao ju je kao posljedicu nesposobnosti/nemogućnosti razvoja objektnih odnosa (19). Zbog nemogućnosti razvoja transfera kao neophodne komponente analitičkog tretmana smatrao je kako je psihoanalizu nemoguće primijeniti na shizofreniji. Njegova konceptualizacija shizofrenije, ostavila je kroz povijest utisak na psihoterapeute u vidu izbjegavanja psihoterapije kao metode liječenja kod oboljelih. Ipak, jedan od Freudovih najznačajnijih i najtrajnijih doprinosa na polju shizofrenije njegova je konceptualizacija uloge anksioznosti u razvoju bolesti (20).

Freudeovo mišljenje je sporio Sullivan, koji je smatrao da pacijenti oboljeli od shizofrenije imaju sposobnost za razvoj transfera. Prema Sullivanu, shizofrenija nastaje kao neizravni ishod nezdravih međuljudskih odnosa (između djeteta i roditelja) (21). Takvi odnosi ne dopuštaju djetetu da uspostavi adekvatne i trajne obrasce odgovora na stres niti da razvije sposobnost uklanjanja anksioznosti, što posljedično dovodi do pribjegavanja pogrešnoj interpretaciji interpersonalnih situacija u odrasloj dobi. Sullivan je 1956. godine prezentirao „novi“ pristup u liječenju shizofrenije, preusmjeravajući pažnju psihoterapeuta s intrapsihične ili intrapersonalne na interpersonalnu (20).

Kognitivna paradigma objašnjava shizofreniju kroz promijenjene kognitivne procese u vidu poremećaja pažnje, atribucije i shvaćanja mentalnog stanja druge osobe. Pažnja je izmijenjena na način da osoba ne uspijeva povezati značajne događaje i situacije, odnosno stvara poveznicu između nebitnih događaja uz istodobno otklanjanje pažnje od strane nevažnih situacija. Atribucija je poremećena u vidu davanja nerealnih značenja i prevelike važnosti nekom događaju(npr. objašnjavanje negativnih događaja vanjskim uzrocima). Nemogućnost shvaćanja mentalnog stanja i nakana drugih opisuje koncept teorije uma (22). Klinička istraživanja govore u prilog da pacijenti sa shizofrenijom imaju poteškoća u socijalnim interakcijama koja se odnosi na njihovu smanjenu sposobnost adekvatne komunikacije. Frith je rekao da je kod oboljelih od shizofrenije koncept teorije uma kompromitiran zbog njihovog neuspjeha u praćenju vlastitog, ali i tuđeg mentalnog stanja i ponašanja što može doprinijeti mnogim pozitivnim i negativnim simptomima u shizofreniji (23).

Jedna od zanimljivih teorija je i ona od Leffa i suradnika vezana uz utjecaj pojačanog indeksa emocionalne ekspresije. Emocionalna ekspresija je u tom kontekstu mjera obiteljskog okruženja, odnosno ona se temelji na tome kako rodbina spontano govori o psihijatrijskom bolesniku (24). Visoka razina emocionalne ekspresije u domu oboljele osobe od shizofrenije može pogoršati prognozu bolesti, ili čak djelovati kao potencijalni rizični čimbenik za razvoj bolesti (25). Empirijski je pronađeno da su viši stupnjevi emocionalne ekspresije u okruženju pacijenta koji boluje od shizofrenije dobar prediktor relapsa bolesti (26).

Druga zanimljiva teorija o razvoju shizofrenije koja je isto fokusirana na utjecaj obitelji na psihotične shizofrene pacijente je vezana uz dvosmislene poruke (double bind). Smatralo se da majka sa dvosmislenim porukama koje upućuje djetetu izaziva u njemu ambivalenciju, odnosno neodlučnost i kaos, koji u nekih osoba mogu izazvati pojavu psihotičnih simptoma (27).

1.3.2. Biološke teorije

Ove paradigme polaze od pretpostavke da je shizofrenija uzrokovana strukturnim i/ili funkcionalnim promjenama našeg organizma, a prije svega središnjeg živčanog sustava. Ona zapravo traga za biološkim markerima prisutnim u psihičkom poremećaju poput shizofrenije. Na ovoj paradigmi se velikim dijelom temelji medicinski model shvaćanja psihičkih poremećaja. U nju spadaju i genetske, neurotransmitorske, neurorazvojne i neurodegenerativne teorije.

1.3.3. Genetski faktori u etiologiji shizofrenije

Shizofrenija se može okarakterizirati kako složeni genetski poremećaj s nevjerojatnom fenotipskom varijabilnosti. Uobičajeno se smatra da je više gena uključeno u nastanak poremećaja, pri čemu svaki gen ima samo parcijalni učinak na fenotip (28). Ideja o utjecaju nekoliko gena na razvoj shizofrenije se u posljednje vrijeme napušta te se pretpostavlja kako u etiologiji bitnu ulogu ima više gena malog do umjerenog utjecaja koji svoj učinak ostvaruju međusobnom interakcijom te u kombinaciji s rizičnim faktorima (29,30). Odavno je prepoznato da se shizofrenija javlja u obiteljima, što je zabilježio i Bleuler u prvom detaljnom opisu bolesti 1911. godine (31). Učestalost shizofrenije značajno je veća u bliskih srodnika što govori u prilog nasljednosti samog poremećaja (32). Osobe koje imaju oboljele rođake u prvom koljenu imaju 10% šansu da i same obole što je značajno više u usporedbi s općom populacijom (32). Ukoliko samo jedan roditelj boluje od shizofrenije, postoji rizik od 9-16% da obole djeca, a ukoliko boluju oba roditelja rizik doseže 40-68%. Studije koje su uključile blizance pokazale su da je rizik obolijevanja kod jednojajčanih

blizanaca oko 48%, a kod dvojajčanih blizanaca oko 17% (33). Ovi rezultati su zanimljivi jer bi se moglo očekivati i veći postotak oboljelih kod jednojajčanih blizanaca što ipak nije slučaj. Podatak da se bolest neće javiti u dvije genetički identične jedinke nam govori da iako postoji jasna genetska komponenta, za razvoj bolesti su nužni i drugi faktori.

Suvremene genomske studije provedene na populaciji oboljelih od shizofrenije otkrile su niz genotipova pojedinih gena kandidata za shizofreniju čiji kumulativni efekt stvara predispoziciju za razvoj bolesti. Najčešće spominjani geni kandidati su COMT, DRD2, HTR2A, 5HTT, DAOA, NRG-1, DISC-1, MTHFR, NPTN, BDNF, IL1B. Prethodno nabrojani geni su vezani uz različite sustave poput dopaminergičkog, serotoninergičkog, glutamatnog, imunološkog čime zauzimaju bitnu ulogu u stvaranju predispozicije za nastanak bolesti (34).

1.3.4. Uloga neurotransmitera u shizofreniji

Disregulacija neurotransmitera i receptora na koje oni djeluju povezuju se s nastankom brojnih psihičkih poremećaja, uključujući i shizofreniju. Iako je disbalans na neurotransmiterskoj razini (uključujući njihovu sintezu, pohranu, oslobađanje, inaktivaciju i metabolizam) zabilježen u gotovo svim sustavima u shizofreniji, ipak je jedna od najzastupljenih teorija ona vezana uz dopaminski sustav (35).

Dopamin je neurotransmiter koji spada u skupinu katekolamina zajedno s adrenalinom i noradrenalinom. Proizvodi se u određenim regijama mozga poput substantia nigra i ventralnom tegmentalnom području. Uz nastanak shizofrenije povezujemo četiri dopaminska puta; mezolimbički, mezokortikalni, tuberoinfundiblarni i nigrostrijatalni put, dok uloga petog dopaminskog puta (talamičkog) još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (36). Nastanak shizofrenije je u početnoj dopaminskoj hipotezi povezan s otkrićem neurotransmitera, stimulacijom oslobađanja odnosno blokadom dopaminskih receptora. Naime neke supstance poput amfetamina ili levodope kod shizofrenih bolesnika mogu izazvati i pojačati simptome bolesti, a kod zdravih pojedinaca i inducirati razvoj psihoze. Nadalje, ista hipoteza se temelji i na učincima antipsihotika koji mogu blokirati dopaminske receptore te smanjiti simptome (36). Ova teorija je tijekom godina u više navrata revidirana. Revidirana dopaminska hipoteza govori u prilog pojačane dopaminske transmisije u mezolimbičkom području te smanjene transmisije u prefrontalnom korteksu. Između ostalog, uz mezolimbičko područje, disregulacija dopamina je zabilježena i u amigdalama, hipokampusu te strijatumu. Kliničke studije su potvrdile da disregulacija dopamina može biti prisutna i prije početka psihotične epizode, odnosno prije primitka antipsihotika. Slično onome što je primijećeno u bolesnika sa shizofrenijom, kod osoba s „ultra visokim rizikom“ od razvoja

psihotičnog poremećaja, zabilježena je povećana prisutnost subkortikalnog dopaminskog sadržaja te sposobnost sinteze bazalnog dopamina (37–39). Izražena dopaminska aktivnost u mezolimbičkom putu povezana je s pozitivnim simptomima bolesti, a smanjena aktivnost dopaminskog sustava u mezokortikalnom putu odgovorna je za negativne i kogntivne simptome (40). Iako je dopaminska hipoteza neupitna te se smatra izrazito važnom u nastanku shizofrenije, bitnu ulogu, kako posredno tako i neposredno imaju i drugi neurotransmiteri.

Serotonin je jedan od najbitnijih neurotransmitera koji utječu na mentalno zdravlje te ima bitnu ulogu u raznim psihičkim procesima (41). Njegovo djelovanje se povezuje s funkcijama poput održavanja pozornosti, pažnje, pamćenja i budnosti (42). Disregulacija serotoninskog sustava zabilježena je u više psihičkih poremećaja, poput poremećaja raspoloženja, anksioznim poremećajima, opsesivno kompulzivnom poremećaju, ali i shizofreniji (41,43,44). Uloga serotonina u shizofreniji zapažena je prilikom primjene dietilamid lizergičke kiseline (LSD) koja je agonist serotoninergičkih receptora (5-HT2), a može dovesti do pojave psihotičnih simptoma (45). Nadalje, lijekovi koji se aktualno koriste u liječenju shizofrenije (atipični antipsihotici) djeluju na razne serotoninske receptore (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6 i 5HT7) te su učinkoviti u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma (45,46). Zabilježena disregulacija serotoninskog sustava suprotnog je predznaka od dopamina u istom području mozga. Za razliku od dopamina, smanjena je aktivnost u mezolimbičkom sustavu, a povećana u prefrontalnom korteksu (45).

Dopaminska hipoteza može objasniti određene aspekte psihopatologije shizofrenije, posebice pozitivne simptome. Međutim, s mogućom iznimkom klozapina, antipsihotici imaju zanemariv učinak na negativne i kognitivne simptome, najsnažnije prediktore onesposobljenosti u shizofreniji. Nadalje, kortikalna atrofija korelira s negativnim i kognitivnim simptomima kod kronične shizofrenije, ali ne i s težinom psihoze (47). Dakle, ključne značajke shizofrenije, koje su prvenstveno odgovorne za trajnu invalidnost, povezane su sa sveprisutnom kortikalnom patologijom i malo je vjerojatno da su posljedica jedino disfunkcije dopamina (48). U boljem razumijevanju patologije poremećaja, značajnu ulogu ima i glutamatna hipoteza. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter središnjeg živčanog sustava koji modulira druge neurotransmiterske sustave. Glutamat može direktno i indirektno utjecati na dopaminski sustav (pojavu pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma) putem glutamatnih (N-metil-D-aspartat) NMDA receptora. Primjenom NMDA receptorskog antagonista poput fenciklidina (nekadašnji anestetik) i ketamina u zdravih osoba mogu se inducirati pozitivni, negativni i kognitivni simptomi slični shizofreniji (47).

Bitno je još spomenuti i gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA); najvažniji inhibitorni neurotransmiter. Pretpostavlja se kako je smanjena aktivnost GABA-ergičkih neurona povezana sa shizofrenijom. Vodeća hipoteza sugerira da u osnovi patogeneze shizofrenije leži smanjena

signalizacija GABA-e u frontotemporalnim regijama mozga (49). Ovu hipotezu podupiru postmortem istraživanja koja pokazuju da je kod pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na kontrolne skupine niža razine mRNA i proteina sintetskog enzima GAD67, niže razine GABA membranskog transportera (GAT1) te niža ekspresija i stanična gustoća GABA interneurona u odnosu na kontrole. Studije in vivo izvijestile su o smanjenju koncentracije GABA u cerebrospinalnoj tekućini u bolesnika s prvom epizodom psihoze (50).

1.3.5. Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije

Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije koja tvrdi da je bolest krajnje stanje abnormalnih neurorazvojnih procesa koji su započeli godinama prije početka bolesti, široko je prihvaćena i dugo je bila vodeća za neuropsihijatrijske poremećaje koji se javljaju u djetinjstvu. Prema ovoj teoriji shizofrenija nastaje kao posljedica interakcije različitih rizičnih čimbenika (okolišnih i genskih) za vrijeme ranog razvoja (51). Različite epidemiološke, razvojne i neuroslikovne studije govore u prilog ovoj teoriji. Prema početnoj neurorazvojnoj teoriji, različiti pre ili perinatalni neurorazvojni deficiti kasnije u životu dovode do pojave shizofrenije („prvi udarac“) (52). Provođenjem daljnjih istraživanja postalo je očito da takav statični model nije mogao objasniti longitudinalne morfološke promjene na mozgu (volumenu) koji se javlja kasnije u shizofreniji, kao niti odgođenu pojavu simptoma bolesti. Iz tog razloga razvijena je „teorija dvostrukog udarca“ prema kojoj na neurorazvojne deficite utječe vulnerabilnost gena („prvi udarac“) na koje djeluju nepovoljni okolišni čimbenici tijekom daljnjeg razvoja mozga i dovode do stvaranja prvih simptoma bolesti („drugi udarac“) (53). Više gena koji sudjeluju u neurorazvojnom procesu se povezuje sa shizofrenijom (npr. DISC-1, NRG-1, DTNBP-1). Od drugih rizičnih čimbenika, istraživan je utjecaj komplikacija u toku trudnoće ili poroda poput malnutricije majke (54), prenatalne ekspozicije virusima (npr. rubeola, toksoplazma, herpes) (55), hipoksije mozga (patologija placente), niske porođajne težine djeteta te trauma iz razdoblja djetinjstva (56). Pošto se ova teorija bazira na rizičnim čimbenicima iz prenatalnog i perinatalnog razdoblja, te samom početku bolesti u tom razdoblju, sadašnja istraživanja stavljaju i veliki fokus na otkrivanje ranih znakova koji mogu biti prisutni i prije početka prve psihotične epizode, poput raznih specifičnih neurokognitivnih deficita (57).

1.3.6. Neurodegenerativna teorija nastanka shizofrenije

Uloga progresivne neurodegeneracije u shizofreniji je aktivno istraživana još od doba Kraepelina koji je zapazio deterioraciju mentalnih funkcija tijekom vremena kod shizofrenih bolesnika (58). Prema neurodegenerativnoj teoriji, postupni i progresivni gubitak neurona, uz atrofiju mozga dovodi do pojave poremećaja (59). U prilog ovoj teoriji govore istraživanja u kojima je slikovnim metodama (CT, MR, PET i SPECT) kod shizofrenih bolesnika zapažena atrofija korteksa, proširenje moždanih komora te citoarhitektonske promjene (60). U kroničnoj shizofreniji, takve promjene se smatraju posljedicom bolesti, a ne uzrokom (61). S druge strane kada bi se radilo samo o neurodegenerativnom procesu kao osnovnom uzroku bolesti, kod oboljelih od shizofrenije u dobi od 60 godina ne bi preostalo suviše moždanog tkiva, što nije slučaj (62). Nadalje, u postmortem studijama koje su provedene na pacijentima sa shizofrenijom u mozgu nije pronađena glioza, koja se inače smatra jednim od glavnih svojstava neurodegeracije (63).

1.3.7. Uloga stresora u razvoju shizofrenije

Stres, kao potencijalni etiološki faktor već je duže vrijeme istraživan u procesu nastanka psihičkih bolesti, no tek su u posljednja dva desetljeća neurobiološki procesi koji posreduju ovaj učinak razjašnjeni kliničkim istraživanjima (64). Teoretičari su još šezdesetih godina pretpostavili ulogu stresa u psihotičnim poremećajima, dok ih se devedesetih povezalo sa specifičnim neurobiološkim medijatorima. Godine 1997. predložen je neuralni dijateza-stres model za nastanak psihoze koji je usredotočen na ulogu osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) u aktiviranju i egzarcebaciji psihotičnih simptoma (65). Model se oslanjao na prikupljene znanstvene dokaze prema kojima se HPA os aktivira kao odgovor na izloženost stresu te dovodi do sekrecije glukokortikoida što za posljedicu ima učinak na strukturalne i funkcionalne promjene mozga. Pokazalo se da glukokortikoidi alteriraju neuralnu funkciju i povećavaju aktivnost neurotransmiterskih sustava i krugova koji su uključeni u patofiziologiju psihoze. Primjerice, pojačana sekrecija dopamina dovodi do otpuštanje neurotransmitera dopamina. Dakle ovaj model se oslanja na pretpostavku da neki pojedinci imaju psihološku, biološku, okolinsku ili kombiniranu preosjetljivost za shizofreniju. Odnosno kod njih su prisutna određena obilježja koja u kombinaciji s okolinskim faktorima predstavljaju rizik za razvoj bolesti (66). Od mogućih okolinskih faktora, treba spomenuti i utjecaj kanabisa. Naime prema nekim istraživanjima zlouporaba kanabisa povezana je sa 40 % novih slučajeva psihoze (67). Vulnerabilnost pojedinca za razvoj shizofrenije

može varirati od vrlo niske pa do visoke. Osobe koje imaju visoku razinu vulnerabilnosti mogu razviti psihotične simptome prilikom izloženosti stresorima malog intenziteta, dok osobe s niskom vulnerabilnosti tek prilikom izloženosti velikim stresorima (68).

1.4. Klinička slika shizofrenije

Shizofrenija je kronična bolest s vrlo heterogenom kliničkom slikom koja može zahvatiti sve psihičke funkcije pojedinca. Radi se o kliničkom sindromu koji uključuje poremećaje u percepciji, pažnji, psihomotorici, raspoloženju, ponašanju, volji i kogniciji. Zbog prezentirane kliničke slike, a i lakšeg razumijevanja kompleksnosti samog poremećaja, simptomi bolesti se dijele u pet osnovnih domena: pozitivnu, negativnu, afektivnu, agresivnu i kognitivnu.

U pozitivne simptome shizofrenije ubrajamo halucinacije, deluzije i dezorganiziranost (formalni poremećaji mišljenja i dezorganizirano ponašanje). Jedan od prepoznatljivijih simptoma bolesti su halucinacije. Radi se o kvalitativnom poremećaju senzorne percepcije kod kojih ne postoji realan podražaj, a oboljela osoba se ponaša kao da je on stvaran te da postoji. Halucinacije mogu zahvatiti bilo koje osjetilo. Tako postoje slušne, vidne, njušne, taktilne i okusne halucinacije. U shizofreniji se najčešće javljaju slušne, a zatim slijede vidne te cenestetske halucinacije. Deluzije ili sumanute misli su isto tako jedan od bitnijih simptoma bolesti. Radi se o sadržajnom poremećaju mišljenja koje je nastalo na patološkoj osnovi te nije dostupno korekciji. Bitno je za napomenuti da je sumanuta misao uvijek znak patološkog doživljavanja, odnosno da su one simptom bolesti. Te misli su za bolesnika stvarne te mogu značajno modulirati njegovo ponašanje. U oboljelih od shizofrenije, najčešće se javljaju ideje odnosa u kojima bolesnik ima dojam da se sve što se događa se odnosi na njega, odnosno sve povezuje sa sobom. Vrlo su česte i ideje proganjanja, prilikom kojih bolesnik ima dojam da ga netko prati i želi mu nanijeti zlo te religiozne sumanutosti u kojima bolesnik na sumanuti način objašnjava uobičajena religiozna vjerovanja ili pak iznosi svoja bizarna vjerovanja. Često mogu biti prisutne i mesijanske sumanutosti, koje ubrajamo pod ideje veličine u kojima bolesnik misli kako ima posebnu ulogu i poslanje te erotomanske sumanutosti, uvjerenje da je neka poznata osoba zaljubljena u njega. Osim navedenog, u pozitivne simptome ubrajamo i formalne poremećaje mišljenja poput bloka misli te usporenog, inhibiranog, viskoznog, okolišavog, ubrzanog i disociranog mišljenja. Disocirano mišljenje se na neki način smatra patognomičnim za shizofreniju. Dezorganizirano ponašanje podrazumijeva neadekvatno, čudno ponašanje, odijevanje, nedistanciranost, ali i agitiranost (69).

Negativni simptomi shizofrenije odnose se na smanjenje ili odsutnost normalnog ponašanja povezanog s motivacijom i interesom. U kliničkoj praksi bitno je razlikovati primarne od

sekundarnih negativnih simptoma. U primarne negativne simptome ubrajamo alogiju (siromaštvo govora), poremećaj afektivnosti, anhedoniju (gubitak interesa), avoliciju (gubitak volje za započinjanje i održavanje cilju usmjerenih aktivnosti), asocijalnost (gubitak socijalne aktivnosti, interakcije i inicijative). Sekundarni negativni simptomi mogu nastati kao posljedica pozitivnih simptoma, nuspojava lijekova ili pak izostanak socijalne potpore. Negativni simptomi su ključna sastavnica bolesti te čine veliki dio dugoročnog morbiditeta i lošeg funkcionalnog ishoda. Povezani su sa značajnim nedostacima u motivaciji, komunikaciji, afektu, socijalnom funkcioniranju što posljedično ima različite učinke na funkcionalne ishode (70).

Afektivni simptomi su često prisutni u shizofreniji. Prema nekim istraživanjima depresivni simptomi su zapaženi u gotovo 80 %, a simptomi manije u oko 20 % oboljelih pojedinaca. Uz sniženo raspoloženje može biti prisutna i iritabilnost, anksioznost te osjećaj krivnje. Depresivni simptomi u oboljelih od shizofrenije mogu imati poražavajuće posljedice, uključujući povećani rizik od psihotične egzarcebacije i rehospitalizacije, lošijeg socijalnog funkcioniranja i kvalitete života. Prisutnost depresivnih simptoma značajno povećavaju i rizik od samoubojstva; gotovo 64% bolesnika koji su počinili samoubojstvo su imali neki od simptoma depresije (71,72).

Agresivno ponašanje i impulzivnost često su prisutni u paranoidnoj shizofreniji te se mogu javiti tijekom akutne i kronične faze bolesti. Agresivno ponašanje može biti usmjereno prema sebi ili prema drugima. Može se raditi o verbalnom ili fizički agresivnom ponašanju ili poteškoćama u kontroli impulsa. Iako su neurobiološki aspekti agresije kod oboljelih od shizofrenije još uvijek nejasni, impulzivnost i agresivnost mogu biti u korelaciji s abnormalnostima frontalnog i temporalnog djela mozga. Psihotični simptomi, poput deluzija i halucinacija, uz posljedičnu sumnjičavost i neprijateljstvo, mogu rezultirati agresivnim ponašanjem. Ovi simptomi često dovode do stigmatizacije bolesnika i lošijeg ishoda liječenja (73).

Kognitivni simptomi dovode do privremene ili trajne deterioracije mentalnih procesa. Kognitivni deficiti mogu varirati od umjerenih do teških te obuhvatiti različite domene, počevši od nižih razina procesiranja informacija poput pažnje i percepcije do najsloženijih intelektualnih funkcija primjerice apstraktnog mišljenja, pamćenja, učenja i opće inteligencije (74). Tijekom posljednjeg desetljeća fokus na ove deficite dramatično se povećao prepoznavanjem da su oni dosljedno najbolji prediktor funkcionalnih ishoda bolesti. Uz negativne simptome, može se reći da se radi o najotpornijoj skupini simptoma na dostupne terapijske intervencije (75). Oštećenje kognitivnih funkcija jedan je od ranijih simptoma poremećaja te je zabilježeno već i u prodromalnoj fazi bolesti. Prema nekim istraživanjima, određeni deficiti mogu biti i prediktori tranzicije u osoba koje spadaju u rizičnu skupinu za razvoj psihoze (76).

1.4.1. Dijagnoza bolesti

Iako se u Hrvatskoj shizofrenija aktualno dijagnosticira prema kriterijima iz Međunarodne klasifikacije bolesti-deseta revizija (MKB-X) (77), pretežito zbog znanstvene aktivnosti potrebno je poznavati i kriterije 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-V) (78).

Za dijagnozu shizofrenije potrebno je utvrditi minimalno jedan jasan simptom u navedenim skupinama od a) do d):

a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli,

b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje,

c) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela,

d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao na primjer o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima);

ili jasno izražene simptome iz najmanje dvije skupine navedene od e) do h):

e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene sumanutim idejama bez adekvatne afektivne pratnje ili ustrajne precijenjene ideje koje se pojavljuju svaki dan tijekom nekoliko tjedana, najmanje mjesec dana,

f) prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme,

g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor,

h) negativni simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti,

i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije, potrebno je da su navedeni simptomi prisutni u periodu jedan mjesec ili dulje.

Dijagnostički kriteriji prema DSM-V klasifikaciji:

A. Karakteristični simptomi: najmanje dva od sljedećih simptoma (od čega barem jedan od prva tri) moraju biti prisutni značajan dio vremena tijekom razdoblja od mjesec dana (ili manje, ako su uspješno liječeni):

1. Sumanutosti,
2. Halucinacije,
3. Disocirani govor,
4. Jako dezorganizirano ili katatono ponašanje,
5. Negativni simptomi (smanjena emocionalna ekspresija ili avolicija).

B. Socijalne/ radne smetnje: jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, upadljivo su ispod razine postignute prije početka bolesti (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).

C. Trajanje: znakovi poremećaja javljaju se barem tijekom 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili sa dva ili više simptoma koji su navedeni u kriteriju A, ali u slabijem obliku (npr. čudna uvjerenja, neobična opažajna iskustva).

D. Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja: jer se epizoda velike depresije ili manije nije javila istodobno sa simptomima aktivne faze ili ako su se tijekom aktivne faze javile epizode vezane uz raspoloženje, bile su prisutne kraći dio vremena u odnosu na cjelokupno trajanje aktivnih i rezidualnih razdoblja bolesti

E. Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja: poremećaj nije nastao zbog neposrednog djelovanja psihoaktivne tvari niti drugog zdravstvenog stanja.

F. Isključenje poremećaja iz autističnog spektra i komunikacijskih poremećaja: ako postoji anamneza za neki od navedenih poremećaja, dijagnoza shizofrenije se postavlja samo ako su

prominentne sumanutosti i halucinacije (uz ostale simptome shizofrenije) bile prisutne najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).

1.5. Faze bolesti

Shizofrenija je teški, kronični i heterogeni duševni poremećaj obilježen akutnim fazama bolesti i remisije. Najčešće počinje u kasnoj adolescenciji, odnosno u ranijem odraslom doba. Smatra se da postoji nekoliko faza bolesti, počevši od premorbidne faze, zatim prodromalne faze, prve epizode psihoze (akutna faza), remisija bolesti i oporavak, relaps bolesti te kronične faze. Iako za vrijeme premorbidne faze bolesti kod osoba koje imaju određenu razvoju vulnerabilnost ne postoje jasni simptomi bolesti, one mogu pokazivati neka specifična obilježja ličnosti poput pasivnosti, sramežljivosti, preosjetljivosti i socijalne inhibiranosti (79,80). Pošto se radi o heterogenoj i nediferenciranoj skupini simptoma koji ne moraju imati pretjerani učinak na funkcionalnost osobe, najčešće se prepoznaju tek retrogradno. Osim psihičkih simptoma, u premorbidnoj fazi bolesti zabilježena su i određena neurološka odstupanja poput poteškoća u usmjeravanju pažnje i slabije koordinacije. Nepovoljni okolišni čimbenici, kao i lošije premorbidno funkcioniranje utječu na daljnji tijek i razvoj bolesti (81).

Prodromalni je stadij obilježen nespecifičnim simptomima (prodromima) različita trajanja; ponekad ova faza može trajati i po nekoliko godina. Prodromi uključuju anksioznost, depresivnost, nesanicu, impulzivnost, ljutnju, okupiranost precijenjenim idejama, poteškoćama u donošenju odluka, gubitak motivacije, dekoncentriranost, socijalno povlačenje te zaboravljanje odnosno zapostavljanje osobne higijene (82,83). Ranija istraživanja vezana uz prodromalnu fazu ukazuju da već i u ovoj fazi postoje neuroanatomske i neurofunkcionalne promjene u ovoj fazi bolesti, uključujući i različite neurokognitivne deficite, npr. pažnje, pamćenja i koncentracije (84,85). Prodromalni stadij shizofrenije prvi je put 1911. konceptualizirao Bleuler i definirao ga je kao preliminarne znakove i simptome bolesti koji ne ispunjavaju karakteristične kriterije bolesti (86). Te nespecifične simptome nazivaju prodromima. Loebel i sur. su ga definirali kao vremenski interval od pojave neobičnih simptoma u ponašanju do pojave psihotičnih simptoma (87). Lako je predvidjeti te prve znakove i simptome shizofrenije jer se često mogu javiti i u raznim drugim psihičkim poremećajima poput depresije, ali i jer se neki specifični psihotični simptomi mogu javiti u općoj populaciji, točnije, u 20% odraslih osoba kod kojih nisu ispunjeni kriteriji za psihotične poremećaje (88). Upravo su stoga razvijani koncepti i specifični instrumenti za prepoznavanje prodromalnih simptoma i osoba koju su pod kliničkim visokim rizikom za razvoj psihotičnih poremećaja (engl. *CHR*). Najvažnijima se smatraju kriteriji izrazito visokog rizika (engl. *UHR*) koji

čine kratki ograničeni intermitentni psihotični sindrom (engl. *BLIPS*), atenuirani psihotični sindrom (engl. *APS*) i sindrom genetskog rizika i pogoršanja svakodnevnog funkcioniranja (engl. *GRDS*) (89); te koncept bazičnih simptoma (engl. Basic symptom approach, BA) koji uključuje prepoznavanje postojanja kognitivno-perceptivnih bazičnih simptoma (COPER) i kognitivnih smetnji (COGDIS) (91). Prema Cannonu i suradnicima, 16% -35% osoba sa zadovoljenim UHR kriterijima razvilo je psihotični poremećaj u prosjeku dvije do dvije i pol godine nakon prepoznavanja istog (90). Nešto se više stope bilježe prilikom korištenja BA kriterija (91), a najviše korištenjem kombinacije ovih kriterija (92,93). Još je uvijek mali broj studija sa dužim praćenjem osoba koje su procijenjene kao CHR, a kod kojih se nije dogodio prijelaz u psihozu; prema postojećima, kod dijela njih osim do remisije, može doći do razvoja drugih psihičkih poremećaja poput anksioznih poremećaja ili poremećaja raspoloženja (94). S ciljem boljeg prepoznavanja i razvoja specifičnih intervencija za CHR populaciju, razvijeno je više instumenata u vidu upitnika i testova kojima se kvantitativno procjenjuje i ocjenjuje ozbiljnost prodromalnih simptoma psihoze, uključujući Bonnovu ljestvicu za procjenu osnovnih simptoma (BSABS), strukturirani intervju za prodromalne simptome (SIPS), ljestvicu prodromalnih simptoma (SOPS), višedimenzionalna procjena psihotičnog prodroma i sveobuhvatna procjena ARMS-a (CAARMS) (95,96). Unazad nešto više od 20 godina stavljen je veliki naglasak na razvijanje specifičnih službi i programa za rano prepoznavanje psihoze s obzirom na važnost pravovremenog tretmana u potencijalnoj prevenciji, ali i u očuvanju funkcionalnosti i postizanju boljeg dugoročnog ishoda bolesti (92,93), Unatoč tome, još uvijek ne postoje sigurni i visoko-kvalitetni dokazi o uspješnosti neke specifične intervencije (97).

Prva psihotična epizoda najčešće nastaje naglo te obično traje od nekoliko dana do par tjedana. Često se manifestira pozitivnim simptomima, halucinacijama i deluzijama, a mogu biti prisutni i drugi simptomi poput dezorganiziranosti, izrazite anksioznosti i straha te posljedično i agresivnog ponašanja. Ovo posljednje, često može biti i uzrokom hitnog bolničkog liječenja (98). Provedenim istraživanjima neurokognitivnih funkcija kod oboljelih od prve psihotične epizode zapažena su oštećenja u svim neurokognitivnim domenama u usporedbi sa zdravim kontrolama. Najznačajnija uočena razlika je u domenama trenutne verbalne memorije i brzine procesuiranja (99). Prema dosadašnjim istraživanjima, uočeno je da je duljina trajanja neliječene psihoze (DUP) povezana s funkcionalnim oporavkom. Naime, pravovremene intervencije u početnoj fazi bolesti velikim će dijelom odrediti daljnji razvoj i ishod iste. Prema istraživanjima kritični period je unutar prvih nekoliko godina od pojave bolesti te je u istome zapažena značajna deterioracija i progresija kliničke slike (100). S druge strane, istraživanja, a i klinička praksa su pokazali značajno bolji odgovor i lakše postizanje remisije ako se primjeni antipsihotik u tom razdoblju (101). Jednako

tako, osobe s PEP imaju bolji odgovor na različite psihosocijalne terapijske metode u odnosu na osobe koje su imale više epizoda (102). Osim pozitivnih i negativnih simptoma, prediktivnu ulogu remisije i tijeka bolesti imaju i neurokognitivni parametri uključujući općenite kognitivne sposobnosti, pažnju, radnu memoriju, verbalnu memoriju, procesuiranje informacija i verbalnu fluentnost (100). Iako se pravovremenim intervencijama može uspješno postići simptomatska remisija u PEP, i dalje će veliki broj oboljelih doživjeti relaps (103). Naime klinički i funkcionalni oporavak obično se postiže nakon liječenja PEP, no nažalost relapsi su česti te se javljaju u roku od godine dana kod približno 30% pojedinaca i do 80% tijekom 5 godina (104). Svaka nova akutna faza dovodi do daljnjeg pogoršanja stanja i postupno, tek do parcijalnih remisija bolesti i razvoja kronične, rezidualne faze bolesti obilježene trajnim afektivnim i kognitivnim deficitima te značajnom deterioracijom funkcioniranja. U posljednjoj, kroničnoj fazi bolesti, mogućnosti liječenja su značajno reducirane (105).

1.6. Liječenje shizofrenije

Postoji više ciljeva u liječenju shizofrenije što uključuje kupiranje simptoma, sprečavanje relapsa te unapređenje funkcioniranja kako bi se postigla funkcionalna remisija, a pacijent mogao integrirati nazad u zajednicu. Može se reći da je cilj farmakološkog i nefarmakološkog liječenja optimizirati dugoročne ishode (106). U većine oboljelih od shizofrenije teško je provesti učinkovito liječenje i rehabilitaciju bez primjene antipsihotika. Odnosno, u slučaju neuzimanja antipsihotika, vrlo vjerojatno će doći do pogoršanja psihičkog stanja, odnosno relapsa bolesti (107). Pravovremeno uvođenje antipsihotika je od izuzetne važnosti, posebno unutar pet godina od početka PEP jer su u tom periodu zabilježene promjene u mozgu koje su povezane sa samom bolesti. Tijekom prvih sedam dana liječenja, cilj je smanjiti hostilnost, povećati suradljivost i pokušati vratiti pacijenta u normalno funkcioniranje (npr. spavanje i jelo). Na početku liječenja treba titrirati odgovarajuću dozu lijeka na temelju odgovora pacijenta. Nakon akutne faze liječenja slijedi terapija održavanja koja bi trebala biti usmjerena na povećanje socijalizacije, brige o sebi i raspoloženje (108). Iako se kod oboljelih od PEP može postići remisija u 80% slučajeva u prvoj godini liječenja, zbog slabije suradljivosti u liječenju, odnosno samoinicijativnog prekida uzimanja terapije, do 50 % doživi relaps bolesti (109,110). Kako bi se sa jedne strane poboljšala suradljivost u liječenju te prevenirali relapsi bolesti, često se ordiniraju depot preparati antipsihotika. Takvi preparati mogu se aplicirati i u oboljelih od PEP i u pacijenata sa shizofrenijom. Jedan od razloga zašto je bitno prevenirati nove relapse bolesti jest što svaki novi relaps pogoršava prognozu bolesti i pojačava neurokognitivne deficite (111).

Antipsihotike dijelimo u dvije glavne skupine, antipsihotike prve generacije i antipsihotike druge generacije. Iako antipsihotici prve generacije vrlo dobro djeluju na pozitivne simptome, oni nisu selektivni te zbog toga uzrokuju brojne nuspojave. Blokiranjem D2 receptora u određenim regijama mozga uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave i tardivnu diskineziju (nigrostrijatalnom dopaminskom putu), amenoreju, galaktoreju, seksualne disfunkcije, demineralizaciju kostiju (tuberoinfundibularnom dopaminskom putu) te neurolepsiju (nucleus accumbensu) koja se manifestira anhedonijom, apatijom, nedostatkom volje i inicijative. Oni blokiraju i muskarinske M1 receptore što dovodi do zamagljenog vida, suhih ustiju, konstipacije i kognitivnih nuspojava, a blokiranjem histaminskih H1 receptora do porasta tjelesne težine, a blokiranjem adrenergičkih (alfa 1) receptora do ortostatske hipotenzije. Zbog svih tih nuspojava, danas se u izboru antipsihotika daje prednost onima iz druge generacije. Njih se naziva i atipičnim antipsihoticima zbog mehanizma djelovanja. Osim antagonističkog djelovanja na D2 receptore i serotoninske 5HT2A receptore, s različitim afinitetom djeluju i na niz drugih receptora. Dakle antipsihotici druge generacije izazivaju manje ekstrapiramidnih nuspojava, nižu hiperprolaktinemiju i manje negativnih simptoma, uz uspješno saniranje pozitivnih simptoma (2). No unatoč tome, oni imaju i antihistaminska, antikolinergička te antiadrenergička svojstva koja dovode do kardiometaboličkih nuspojava (mogući razvoj dijabetesa, kardiovaskularnih incidenata itd.) (112).

Osim antipsihotika, u liječenju shizofrenije koriste se i drugi psihofarmaci poput anksiolitika, stabilizatora raspoloženja i antidepresiva (113) te druge biologijske metode poput elektrostimulativne terapije (114) i transkranijalne magnetne stimulacije (115). Iako se prilikom farmakološkog liječenja PEP i shizofrenije uvijek pokušava težiti monoterapiji, odnosno aplikaciji samo jednog antipsihotika, takav pristup nije uvijek moguć. Naime u kliničkom radu vrlo često se koristi polipragmazija, posebice kod težih kliničkih slika zbog boljeg terapijskog učinka (116).

U liječenju shizofrenije nikako ne treba zanemariti psihosocijalni pristup u vidu individualne psihoterapije, grupne terapije, dnevne bolnice, mobilnih timova itd. Pravovremena aktivacija službe za rane intervencije u oboljelih od PEP su se pokazale efikasnijim od konvencionalnog oblika liječenja samo farmakoterapijom te imaju generalno bolji ishod liječenja (117). Svrha tih metoda je poboljšanje kvalitete života bolesnika kroz održanu radnu sposobnost i sposobnost za samostalan život (118).

Kratkim pregledom dostupnih terapijskih metoda vidljivo je da se radi o vrlo kompleksnoj bolesti u čijem tretmanu je neophodan multidisciplinarni pristup.

1.7. Neurokognicija i shizofrenija

Ulogu kognitivnih deficita, odnosno intelektualnog propadanja u bolesnika s halucinacijama i sumanutim mislima prepoznao je B.A. Morel još 1860. godine. Tu je bolest nazvao *démence précoce* (119). Nadalje, Kraeplin je prilikom opisa shizofrenije („*dementia praecox*“) spoznao da su kognitivni deficiti središnji simptomi bolesti.

Interes za kogniciju u oboljelih od shizofrenije rastao je usporedno s razvojem kognitivne neuroznanosti i tehnologije slikovnog prikaza funkcioniranja mozga (120). Od tuda dijelom i proizlazi naziv „neurokognicija“. Kognicija je vrlo široki pojam te se stoga novom terminologijom željelo među ostalim razlikovati kognitivne deficite od karakterističnih promjena kognicije u shizofreniji poput sadržajnih i formalnih poremećaja mišljenja koji odavna čine okosnicu dijagnoze shizofrenije prema dostupnim kriterijima (78). Neurokognitivne deficite može se definirati kao prolazne ili trajne abnormalnosti mentalnih sposobnosti, počevši od nižih razina procesiranja informacija poput pažnje i percepcije, do najsloženijih intelektualnih funkcija kao što su apstraktno mišljenje, pamćenje, učenje i opća inteligencija, koje detektiramo i mjerimo neuropsihologijskim testovima i zadacima (121). U DSM-5 definirano je šest glavnih neurokognitivnih domena. Glavne neurokognitivne domene prema toj klasifikaciji su perceptivno-motorne funkcije, jezik, učenje i pamćenje, socijalna kognicija, pažnja i egzekutivne funkcije (78). Neurokognitivnim testiranjem mogu se identificirati domene koje su zahvaćene kod određenog bolesnika te mogu pomoći u utvrđivanju etiologije i ozbiljnosti neurokognitivnog poremećaja (78).

Ranije se pretpostavljalo da je proces neurogeneze ograničen samo na period intrauterinog života, no postoje dokazi koji govore u prilog nastavka procesa neurogeneze kroz odraslu dob pa sve i do razdoblja kasnog života. Proces neurogeneze s vremenom postaje ograničen na određene regije poput olfaktornog bulbusa, hipokampusa i periventrikularnog područja mozga. Između ostalog, pretpostavlja se da je shizofrenija posljedica abnormalnog neurorazvoja, a te abnormalnosti mogle bi biti odgovorne za kognitivne deficite u shizofreniji (122).

Uočena je i povezanost između genetskih faktora i neurokognicije. Među različitim neurokognitivnim domenama, uloga nasljednosti zapažena je kod radne memorije i inteligencije. Interakcija između gena i okoliša utječe na razvoj mozga, ali i na neurokogniciju tako se primjerice deficiti radne memorije kod shizofrenih bolesnika velikim dijelom mogu prepisati utjecaju gena na neuroplastičnost (123).

Istraživanja koja su obuhvaćala oboljele od shizofrenije pretežno su bila usmjerena na tzv. „nesocijalnu“ kogniciju, odnosno neurokogniciju. Disfunkcija radne memorije, pažnje, brzine

procesuiranja, vizualno-spacijalnih sposobnosti sa znatnim nedostatkom u rasuđivanju, planiranju, apstraktnom razmišljanju i rješavanju problema opsežno su istraživane i zabilježene u shizofreniji (124). Prema nekim procjenama, gotovo 98 % oboljelih od shizofrenije imaju takva oštećenja (125). Retrospektivne studije koje su obuhvatile više ispitanika su pokazale da su neurokognitivni deficiti jedan od prvih znakova koji mogu biti prisutni kod osoba kojima je kasnije dijagnosticirana shizofrenija (126). Drugim riječima, istraživanja pokazuju da su neurokognitivna oštećenja pervazivna, značajna i temeljna obilježja bolesti te ih iz tog razloga nije pogrešno nazvati biljegom („trait“) bolesti (75).

Brzina procesuiranja odnosi se na sposobnost brzog i učinkovitog obavljanja kognitivnih operacija, koje obično uključuju relativno jednostavne perceptivne i motoričke zadatke. Verbalno učenje i pamćenje odnosi se na početno procesiranje (kodiranje) i naknadno prisjećanje i prepoznavanje riječi i drugih apstrakcija koji uključuju jezik. Vizualno-spacijalne sposobnosti obuhvaćaju učenje i pamćenje na sličan način; početno procesiranje (kodiranje) i naknadno prisjećanje i prepoznavanje neverbalnih informacija poput boja, oblika, pokreta i mjesta. Radna memorija uključuje kratkoročno pamćenje, a može se procijeniti verbalnim ili vizualnim podražajem. Pažnja se odnosi na trajnu koncentraciju koja je potrebna za usmjeravanje kognitivnih aktivnosti na određene podražaje. Naposljetku, izvršne funkcije, odnosno rješavanje problema (engl. *problem solving*) i razumijevanje, odnose se na skup kognitivnih procesa koji su uključeni u logičko i strateško razmišljanje, generiranje i pokretanje planova i praćenje ponašanja radi fleksibilnog rješavanja problema i postizanja ciljeva (127).

Prilikom provođenja pomne i pouzdane usporedbe kod svih prethodno spomenutih domena zabilježene su značajne razlike između skupina oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrola. Oštećenje neurokognitivnih funkcija u uzorcima oboljelih od shizofrenije je difuzno, s deficitima od tipično 0,5 do 2 standardne devijacije ispod zdrave populacije u različitim kognitivnim domenama (128–130). Nekoliko konvergentnih linija dokaza podupire konceptualizaciju neurokognitivnih deficita kao temeljnih obilježja bolesti. Neurokognitivni deficiti uglavnom su neovisni o pozitivnim simptomima, ne mogu se objasniti antipsihotičnim lijekovima ili njihovim nuspojavama, na usporedivim razinama su prisutni u vrijeme početka bolesti, relativno su stabilni tijekom vremena do kasnog života i mogu se detektirati na atenuiranoj razini kod rođaka oboljelih i u prodromalnoj fazi bolesti, odnosno kod pojedinaca koji imaju visoki rizik za razvoj psihoze (127). Čini se da je neurokognitivno oštećenje prisutno već i u premorbidnim i prodromalnim fazama bolesti (131) uz značajno slabljenje funkcija u svim kognitivnim domenama u PEP i ranoj fazi bolesti (132). Prema nekim autorima određene neurokognitivne funkcije poput verbalne i radne memorije mogu biti prediktori tranzicije u osoba koje spadaju u rizičnu skupinu za razvoj psihoze (133). U ovoj su

skupini prisutna blaža oštećenja u svim domenama neurokognitivnog funkcioniranja u odnosu na zdravu populaciju koja neće razviti psihozu (76,134), no u manjem intenzitetu u usporedbi s osobama s PEP ili kroničnom bolešću (134).

Klinički značaj neurokognitivnih simptoma shizofrenije je u njihovom slabom odgovoru na dosadašnje mogućnosti liječenja (135), ali i njihovoj povezanosti s različitim aspektima funkcionalnosti pacijenata kao objektivnom te procijenjenom kvalitetom života kao subjektivnom mjerom ishoda bolesti (136). Neurokognitivno oštećenje se povezuje s lošijim psihosocijalnim funkcioniranjem, smanjenom radnom produktivnošću i izostajanjem s posla te tako predstavlja značajno emocionalno i ekonomsko opterećenje za oboljele, njihove obitelji, ali i društvo općenito (137,138). Nekoliko studija govori u prilog inicijalno većoj kognitivnoj rezervi kao protektivnom faktoru u smislu kasnije pojave psihoze i boljeg oporavka. Bazično veće kognitivne rezerve smatraju se pozitivnim moderatorima kliničkog tijeka bolesti te funkcionalnog ishoda (139–141).

Unatoč kliničkoj važnosti neurokognitivnog oštećenja, još uvijek postoji niz nejasnoća u pojavi i progresiji tih simptoma u shizofreniji. Nije posve jasno koji čimbenici utječu na pojavu i težinu neurokognitivnog oštećenja u shizofreniji. Iz literature je vidljiva povezanost pojave, težine i progresije neurokognitivnog oštećenja u shizofreniji s muškim spolom (142), nezaposlenošću, slabim premorbidnim postignućima, kasnijom dobi početka, prisutnošću negativnih simptoma (143), suicidalnošću (144) i rjeđim postignućem stabilne remisije tijekom prve godine bolesti (145,146). Nadalje, nejasno je postoje li razlike u težini i brzini progresije oštećenja različitih neurokognitivnih funkcija. Iako većina duljih prospektivnih istraživanja pacijenata s PEP govori u prilog relativnoj stabilnosti ukupnog neurokognitivnog oštećenja u daljnjem tijeku bolesti (147), neka govore o razlikama promjena u specifičnim neurokognitivnim domenama. Dok se prema Barder i suradnicima (148) radna memorija poboljšala tijekom prve dvije godine, bez daljnjih promjena u iduće tri godine praćenja, drugi autori navode propadanje u određenim domenama, npr. vizualno-spacijalnoj domeni (149) ili u pamćenju i brzini procesuiranja (150). Nekonzistentnost rezultata istraživanja neurokognitivnih funkcija u shizofreniji dijelom su uzorkovane razlikama u korištenoj metodologiji. U velikom broju istraživanja korišteni su različiti individualni testovi kojima se mogu procijeniti samo pojedine neurokognitivne domene (99,151). Kako bi se rezultati mogli lakše uspoređivati, napravljene su i specifične baterije neurokognitivnih testova za procjenu funkcioniranja u bolesnika oboljelih od shizofrenije, npr. „The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery“ (152). Međutim, dimenzijska struktura tih baterija još uvijek nije dosljedno reproducirana, barem u međunarodnom, europskom kulturnom kontekstu (153). Stoga, nije definiran utjecaj različitih kulturnih konteksta na rezultate psiholoških testova koji se prevode s jednog jezika na drugi. Ovisno

o korištenoj metodi, studije ističu važnost oštećenja u različitim neurokognitivnim domenama kao specifičnim za ishod bolesti, no još nijedan pojedinačni kognitivni test ili baterija testova nije pokazala metrijske karakteristike dovoljne kvalitete da bi se mogla koristiti kao prognostički test.

Uz rastući interes za definiranjem podskupina sličnih obilježja unutar spektra shizofrenije prepoznata je važnost određenih kognitivnih karakteristika kao bitnih komponenti za provođenje istog. Analiza latentnih klasa pruža nam mogućnost grupiranja pojedinaca na temelju neurokognitivnih sposobnosti, odnosno deficita po pojedinim domenama. Određivanje homogenih podskupina bolesnika specifičnih neurokognitivnih profila moglo bi pojednostaviti interpretaciju testova te ih operacionalizirati za primjenu u kliničkoj praksi. Neurokognitivni profili kod pacijenata sa shizofrenijom definirani su empirijski i teorijski te nam omogućuju lakšu percepciju kognitivnih deficita u odnosu na pojedinačne neurokognitivne testove ili baterije testova. Ovakav pristup mogao bi nam rasvijetliti fenotipsku homogenost ciljanih skupina, odnosno olakšati nam razumjevanje diskretnih razlika u patologiji na temelju neurokognitivnih deficita. Nadalje, dokazi upućuju na to da takav pristup može identificirati fenotipove koji su bliže specifičnim kliničkim i funkcionalnim putanjama nego postojeće dijagnostičke kategorije (154). Takvi specifični profili potencijalno bi nam mogli omogućiti primjenu individualiziranih terapijskih metoda s krajnjim ciljem poboljšanja kvalitete života oboljelih. Među ostalim, uspostavljanje neurokognitivnog profila bi moglo imati i značajnu važnost za razlikovanje zdrave populacije od osoba pod rizikom za razvoj bolesti ili s razvijenom bolesti na što su ukazale i neke prethodne studije (155) u slučaju dijagnostičkih nedoumica.

Dostupna istraživanja većinom se baziraju na rezultatima koja uključuju oboljele od shizofrenije. Formiranje neurokognitivnih profila koristilo se za objašnjenje specifičnih obilježja mozga, genetskih promjena i kognitivnih deficita kod oboljelih od psihotičnih poremećaja (156). Iz tih istraživanja vidljivo je kako unutar grupe bolesnika sa shizofrenijom postoje dvije do četiri podskupine pacijenata s različitim neurokognitivnim funkcioniranjem, od „gotovo normalnog“ funkcioniranja pa sve do difuzne kognitivne deterioracije (156–158). Te podskupine se nisu razlikovale samo na temelju neurokognitivnih deficita, već i prema prisutnim simptomima bolesti (pozitivnim i negativnim) te općem i radnom funkcioniranju. U podskupini bolesnika koji su imali neurokognitivni profil s minimalnim kognitivnim deficitom, češće su primijećeni pozitivni simptomi i bolje funkcioniranje, dok je u podskupini bolesnika sa lošijim neurokognitivnim profilom veća vjerojatnost izraženijih negativnih simptoma (159,160). Zabilježeno je i lošije funkcioniranje u podskupinama s izraženijim kognitivnim oštećenjem (161). U ta istraživanja većinom su uključeni bolesnici s kroničnom slikom shizofrenije čije su kognitivne funkcije mogle biti pod utjecajem dugotrajnosti bolesti, faze bolesti (akutna, rezidualna, remisija), ali i višegodišnje

primjene psihofarmaka, sedentarnog načina života, loše prehrane, sniženog socioekonomskog statusa ili komorbidnih stanja, poput cerebrovaskularnih bolesti ili pretilosti (162,163). Istraživanja ovog područja u populaciji sa shizofrenijom brojnija su u odnosu na ona koja istražuju PEP i među njima je prisutno dosta nedosljednosti kako u broju određenih profila, tako i u mjerenim kognitivnim domenama temeljem kojih se formiraju neurokognitivni profili te samoj prirodi oštećenja među pojedinim podskupinama. Značajna metodološka varijabilnost i vrste neurokognitivnih procjena korištenih u prethodnim istraživanjima mogle su utjecati na broj zapaženih profila. Za razliku od studija u kojima se istražuju neurokognitivni profili kod pacijenata sa shizofrenijom, studije u kojima su uključeni pacijenti koji boluju od PEP relativno su rijetka. Iako se može prepostaviti da je skupina bolesnika koji boluju od PEP relativno homogena s obzirom na prezentaciju bolesti, u objavljenim studijama, uzorci se razlikuju po razini premorbidne inteligencije, prisutnosti negativnih simptoma, ali i lošije razine funkcioniranja u onih sa značajnijim deficitma (164,165). U tim studijama neurokognitivno funkcioniranje analizirano je klaster analizom kojom su identificirane dvije do četiri podskupine pacijenata s različim neurokognitivnim profilima, oni sa minimalnim deficitima pa sve do izraženog difuznog oštećenja (165–167). Međutim, i u tim studijama je prisutna heterogenost rezultata koja se djelom može objasniti prisutnim razlikama u korištenim uzorcima.

Zbog prethodno navedenog, u okviru doktorske disertacije provedeno je istraživanje u kojem se određuju latentni profili domena neurokognitivnih funkcija (dalje u tekstu: latentni neurokognitivni profili) kod pacijenata s PEP i shizofrenijom tijekom akutne faze bolesti, uz usporedbu između profila ove dvije skupine. Također, istražuje se i povezanost latentnih neurokognitivnih profila s psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem.

1.8. Problematika istraživanja

Kod pacijenata s PEP i shizofrenijom postoje oštećenja neurokognitivnog funkcioniranja. Međutim, postoje neusuglašenosti oko prevalencije i težine oštećenja specifičnih neurokognitivnih funkcija te oko njihovih odnosa. Te nekonzistencije moguće je dijelom objasniti i heterogenošću pacijenata s PEP i shizofrenijom, odnosno postojanjem podskupina pacijenata s različitim latentnim neurokognitivnim profilima i njihovim različitim povezanostima s drugim parametrima poremećaja te ishodima liječenja.

Stoga smo u ovom istraživanju provjerili hipotezu o heterogenosti među pacijentima s PEP i shizofrenijom s obzirom na latentne neurokognitivne profile, istražili razlike u profilima kod

pacijenata s PEP i shizofrenijom te istražili povezanost tih profila s psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem.

To smo učinili upotrebom analize latentnih klasa, kao metode za prepoznavanje latentne nominalne varijable čije kategorije predstavljaju različite podskupine. Model latentih klasa pretpostavlja da heterogena skupina, u ovom slučaju pacijenata s PEP i shizofrenijom može biti podijeljena u ograničen broj podskupina, odnosno latentnih klasa.

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Glavni cilj istraživanja bio je istražiti latentne neurokognitivne profile na uzorcima pacijenata s PEP i sa shizofrenijom pomoću analize latentnih profila iz rezultata testiranja određenih neurokognitivnih domena.

Sporedni ciljevi istraživanja su bili 1) istražiti razlike u broju, strukturi, varijabilnosti i prevalenciji latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i uzorka pacijenata sa shizofrenijom; 2) istražiti razlike u psihopatologiji i svakodnevnom funkcioniranju između pacijenata različitih latentnih neurokognitivnih profila.

2.2. Hipoteze

1) U uzorku pacijenata s PEP mogu se identificirati više podskupina pacijenata temeljem razlika u njihovim latentnim neurokognitivnim profilima.
2) Bolji latentni neurokognitivni profil povezan je sa većim rizikom pripadanja uzorku pacijenata s PEP nego sa shizofrenijom.
3) Latentni neurokognitivni profil povezan je sa svakodnevnim funkcioniranjem i psihopatologijom, na način da pacijenti s boljim latentnim neurokognitivnim profilom imaju manje izraženu psihopatologiju i bolje svakodnevno funkcioniranje.

3. METODE I MATERIJAL

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je primarno, presječeno istraživanje na uzorcima iz populacije pacijenata s PEP i pacijenata sa shizofrenijom. Ispitanici su uključivani u periodu od dvije godine: od 2015. do 2017. godine u tri ustanove: Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Neuropsihijatrijskoj bolnici Dr. Ivan Barbot i Klinici za psihijatriju Vrapče prema prethodno utvrđenim kriterijima. Ispitivanje je uključivalo procjenu neurokognitivnog funkcioniranja, psihopatologije i svakodnevnog funkcioniranja.

Istraživanje je provedeno u okviru projekta: „Biomarkeri u shizofreniji- integracija komplementarnih pristupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom“. Projekt je financirala Hrvatska zaklada za znanost, UIP-2014-09-1245. Voditeljica projekta je doc. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman, a ustanova nositelj projekta je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Etička načela

Protokol istraživanja odobrila su etička povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Klinike za psihijatriju Vrapče i Neuropsihijatrijskoj bolnici Dr. Ivan Barbot Popovača u kojima je provedeno istraživanje. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju potpisali su pismeni informirani pristanak. Anonimnost ispitanika sačuvana je tako što smo svima pri uključivanju nasumično dodijelili kodne brojeve na koje su se kasnije referirali svi ispitivači. Popunjene obrasce Informiranog pristanka s osobnim podacima ispitanika čuvali smo odvojeno od ispunjenih instrumenata za prikupljanje podataka. Istraživanje je provedenu u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine (168).

3.3. Ispitanici

Ciljani uzorak čine pacijenti s dijagnozom PEP u akutnoj fazi bolesti, do tri tjedna nakon primitka na liječenje, odnosno neposredno nakon postizanja inicijalne suradljivosti. Drugi uzorak čine pacijenti sa shizofrenijom u akutnoj fazi bolesti, do tri tjedna nakon primitka na liječenje, odnosno neposredno nakon postizanja inicijalne suradljivosti. U istraživanje je uključeno ukupno 200 ispitanika koji su razvrstani u dvije skupine: pacijenti s PEP (n = 100) i pacijenti sa shizofrenijom (n = 100). Pacijenti su uključivani u istraživanje u razdoblju od lipnja 2015. godine

do siječnja 2017. godine prema redoslijedu primitka u jednu od tri klinike u kojima je istraživanje provedeno, a neovisno od vodećeg psihijatra.

Kriteriji uključivanja za bolesnike s PEP: 1) Zadovoljenje kriterija za psihotičnu epizodu (šifre F20, F23, F29) prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 (77), 2) PEP u pacijenata koji do primitka u kliniku nisu primali antipsihotike.

Kriteriji uključivanja za bolesnike sa shizofrenijom: 1) Zadovoljenje kriterija za shizofreniju (šifra F20) prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 (77), 2) Dvije ili više epizoda psihoze i trajanje bolesti minimalno pet godina u trenutku uključenja u istraživanje.

Kriteriji neuključivanja za obje skupine ispitanika: 1) Osobe mlađe od 18 godina; 2) mentalna retardacija; 3) duševna bolest u djetinjstvu koja se može prezentirati psihozom (npr. autizam); 4) neurološki ili tjelesni poremećaji koji se mogu prezentirati psihozom; 5) trudnoća i dojenje; 6) korištenje lijekova koji bi mogli izazvati psihotičnu reakciju; 7) alkoholizam i druge ovisnosti u komorbiditetu. U istraživanje nisu uključeni pacijenti na prisilnoj hospitalizaciji kao niti pacijenti kojima je oduzeta poslovna sposobnost.

3.4. Potrebna veličina i vrsta uzorka

Potrebnu veličinu uzorka izračunali smo uz slijedeće pretpostavke: razina statističke značajnosti $p < 0,05$; ciljana statistička snaga $\geq 0,80$; pet varijabli (domena neurokognitivnih funkcija); očekivana tri latentna profila odnosno tri podskupine pacijenata s PEP, *bootstrap likelihood ratio test* za analizu broja latentnih profila, odnosno analizu usklađenosti modela s (K-1)-profila u odnosu na K-profila. Pod tim uvjetima završno nam je potrebno 80 ispitanika u svakom od dva ciljana uzorka, dakle, ukupno 160 ispitanika. Računajući na najviše 20% pogrešaka u podacima, inicijalno potrebnu veličinu uzorka procijenili smo na 100 ispitanika u svakoj skupini, odnosno ukupno 200 ispitanika. Pacijenti su uključivani u istraživanje u razdoblju od lipnja 2015. godine do siječnja 2017. godine. Birali smo susljedni (engl. *consecutive*) uzorak po redoslijedu primitka u jednu od tri klinike u kojima je istraživanje provedeno.

3.5. Glavni ishod

Glavni ishod bili su latentni profili domena neurokognitivnih funkcija koje su mjerene intervalnim ljestvicama tijekom drugog ili trećeg tjedna od početka liječenja. Neurokognitivne funkcije unutar pojedinih domena mjerenje su pomoću slijedećih testova:

3.5.1. Procjena verbalne memorije

a) Reyev test auditivno verbalnog učenja (engl. *Rey Auditory Verbal Learning Test)* (169). Test se koristi u procjeni težine disfunkcije verbalne memorije i u praćenju promjena memorije tijekom vremena. Uključuje tri podtesta: A, B i A 30. Podtest A se provodi na način da se ispitaniku pročita 15 riječi nakon kojih ih on pokušava ponoviti. Taj proces se ponavlja pet puta. Podtest B se sastoji od 15 neovisnih riječi koje ispitanik u jednom navratu mora ponoviti nakon što mu ih pročita ispitivač. U podtestu A 30 ispitanik mora nakon 30 minuta ponoviti riječi iz podtesta A bez da mu se prije toga ponovo pročitaju. Veći broj ponovljenih riječi ukazuje na bolju memoriju.

b) Wechslerov test pamćenja riječi (parovi verbalnih asocijacija) (170). Wechslerov test pamćenja koristi se za procjenu verbalnog pamćenja za parove riječi. Koristili smo dva podtesta: Wechsler 6 i Wechsler 30'. Wechsler 6 se provodi na način da se ispitaniku pročita šest parova riječi nakon kojih ih ispitanik treba ponoviti dok u Wechsler 30' iste parove riječi treba ponoviti nakon 30 minuta bez da se prije toga ponovo pročitaju. Veći broj ponovljenih riječi ukazuje na bolju memoriju.

c) Test raspona znamenki (engl. *Digit span test*) (171). Test raspona znamenki se koristi za procjenu verbalnog pamćenja niza brojeva. Ispitanik mora ponoviti niz brojeva nakon što mu ih ispitivač pročita, a svaki put se radi o većem nizu. Koristili smo dva podtesta: F i B. U testu raspona brojeva F ispitanik mora ponoviti slijed brojeva kako mu ih je ispitivač pročitao dok kod B inačici mora ponoviti niz brojeva unazad. Veći broj ponovljenih brojeva ukazuje na bolju memoriju.

3.5.2. Procjena izvršnih funkcija

a) Kohov test dizajna blokova (engl. *Block design test* (Block design)) (172). Test dizajna blokova koristi se u procjeni izvršnih funkcija. Ispitanik mora složiti kockice na način da kopira priložene kartice na kojima je nacrtan traženi položaj kockica. Prilikom provođenja ovog testa mjeri se vrijeme. Duže vrijeme potrebno za slaganje traženog oblika znači lošiji rezultat.

b) Baterija za procjenu frontalnih funkcija (engl. *Frontal assessment battery*) (173). Radi se o bateriji od šest podtestova koji se koriste u procjeni izvršnih funkcija. Ti podtestovi mjere različite funkcije povezane s frontalnim režnjem mozga, koji ima bitnu ulogu u izvršnim funkcijama: 1. konceptualizaciju, 2. mentalnu fleksibilnost, 3. motorno programiranje, 4. osjetljivost na vanjske smetnje, 5. kontrolu impulsa, 6. autonomiju. Što je veći broj bodova, izvršne funkcije su bolje.

c) Test crtanja sata (engl. *Clock drawing test*) (174). Test crtanja sata koristi se u procjeni izvršnih funkcija. Ispitanik mora nacrtati sat s brojčanikom, a zatim kazaljke sata tako da one pokazuju vrijeme (npr. jedanaest sati i deset minuta). Ispitivač na temelju nacrtanog sata daje bodove prema unaprijed određenoj shemi. Veći broj bodova znači bolji rezultat.

d) STROOP test boja i riječi (175). STROOP podtestovi: STROOP 2 (boje) i STROOP 3 (riječi-boje) se koriste u procjeni izvršnih funkcija. U STROOP 2 (boje) podtestu ispitanik mora imenovati boje niza oblika nacrtanih na papiru što brže može. U podtestu STROOP 3 (riječi-boje) ispitanik mora što brže prepoznati boje riječi koje su napisane na papiru. Boje koje se koriste nisu u skladu nazivima boja napisanima riječima. Duže vrijeme potrebno za izvođenje zadatka znači lošiji rezultat.

e) Test utiranja puta (engl. *Trail making test B*) (176). Test utiranja puta B se koristi u procjeni izvršnih funkcija. Test se sastoji se od 24 kruga nacrtana na listu papira, polovica krugova ima u njima brojeve 1-12, a druga polovica sadrži slova A-L. Ispitanik mora povući crtu iz jednog kruga u sljedeći, u rastućem redoslijedu na način da izmjenjuje krugove s brojevima u njima s krugovima sa slovima u njima (1-A-2-B-3-C-4-D-5-E i tako dalje). Duže vrijeme potrebno za izvođenje zadatka znači lošiji rezultat.

3.5.3. Pažnja i brzina procesiranja

a) Test zamjene znamenki i simbola (engl. *Digit Symbol Substitution Test*) (171). Test zamjene znamenki i simbola koristi se u procjeni pažnje i brzine procesiranja. Od ispitanika se traži da u što kraćem roku poveže određene simbole i brojke prema shemi koja je predstavljena na listu papira. Vrijeme ispunjavanja testa ograničeno je na 90 sekundi. Veći broj točno povezanih simbola i brojeva znači bolji rezultat.

b) STROOP 1 (imena boja) test (175). STROOP 1 podtest, STROOP testa koristi se u procjeni pažnje i brzine procesiranja. Ispitanik mora što brže pročitati imena boja koja su crno napisana na papiru. Duže vrijeme potrebno za izvođenje zadatka znači lošiji rezultat.

c) Test utiranja puta (engl. *Trail making test A*) (176). Test utiranja puta A se koristi u procjeni pažnje i brzine procesiranja. Test se sastoji se od 25 krugova nacrtanih na listu papira u kojima su brojevi od 1 do 25. Ispitanik mora započeti brojem 1 i nacrtati crtu iz tog kruga u krug s brojem 2 u njemu do kruga s 3 u njemu, itd. sve do broja 25. Duže vrijeme potrebno za izvođenje zadatka znači lošiji rezultat.

3.5.4. Vizualno-spacijalne sposobnosti

a) Rey-Osterriethov test složenog oblika (engl. *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*) (177). Ovaj test se koristi u procjeni vizualno-spacijalnih sposobnosti. Ispitanik mora precrtati lik prema predlošku te nakon 30 minuta reproducirati traženi lik, no bez mogućnosti ponovnog gledanja predloška. Evaluira se uspješnost precrtavanja i dosjećanja lika.

3.5.5. Jezične funkcije

a) Test semantičke verbalne fluentnosti (171). Test semantičke verbalne fluentnosti koristi se u procjeni jezične funkcije. Ispitanik u ograničenom vremenskom roku mora na glas nabrojati što više riječi koje pripadaju određenoj kategoriji kao što su životinje, povrća i artikli iz dućana. Veći broj nabrojanih riječi znači bolji rezultat.

b) Test fonemske verbalne fluentnosti (171). Test fonemske verbalne fluentnosti koristi se u procjeni jezične funkcije. Ispitanik u ograničenom vremenskom roku mora na glas nabrojati što više riječi s početnim slovom A i F. Veći broj nabrojanih riječi znači bolji rezultat.

3.6. Sporedni ishodi

Sporedne mjere ishoda bile su parcijalne korelacije latentnih profila s težinom psihotičnih simptoma mjerenih pomoću PANSS ljestvice i sa svakodnevnim funkcioniranjem mjerenim GAF ljestvicom, nakon prilagodbe za planirane kovarijate. Klinička procjena težine simptoma i postavljanje dijagnoze učinjena je uz pomoć detaljnog kliničkog psihijatrijskog intervjua i korištenjem psihijatrijskih ljestvica:

a) Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)) (178). PANSS je ljestvica koja se koristi za procjenu težine simptoma koja se često primjenjuje u različitim istraživanjima koja uključuju ispitanike sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima. Sastoji se od ukupno 30 čestica koje su podijeljene u tri domene: pozitivnu (7 čestica), negativnu (7 čestica) i domenu opće psihopatologije (16 čestica). Svaka čestica se vrednuje na ljestvici od 1 („odsutno“) do 7 („ekstremno“), s maksimalnim rezultatom od 210 i minimalnim od 30 bodova. Što je veći broj bodova, psihopatologija je teža.

b) Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (*engl. The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, (CDSS)) (179). CDSS je strukturirana ljestvica koja se koristi za procjenu simptoma depresije, neovisno o različitim psihotičnim simptomima u različitim populacijama bolesnika sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima. Sastoji se od 9 čestica (depresija, beznadnost, samoomalovažavanje, osjećaj krivnje, patološka krivnja, jutarnja depresija, rano buđenje, samoubojstvo, uočena depresija) koje se boduju od 0 („ne postoji“) do 3 („jaka“). Veći broj bodova označava ozbiljnije simptome depresije.

c) Barratova ljestvica impulzivnosti (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11* (BIS-11)) (180). BIS-11 je samoocjenski upitnik za procjenu impulzivnosti koji se sastoji od 30 čestica. Čestice su podijeljene u šest faktora prvog reda: pažnja (5 čestica), kognitivna nestabilnost (3 čestice), motorika (7 čestica), ustrajnost (četiri čestice), samokontrola (6 čestica), kognitivna kompleksnost (5 čestica) tj. u tri faktora drugog reda: pažnja (8 čestica), motorika (11 čestica), neplaniranje (11 čestica). Veći broj bodova znači veću sklonost impulzivnom ponašanju.

d) Upitnik agresivnosti (engl. *The Aggression questionnaire*) (181). Upitnik agresivnosti je samoocjenski upitnik sastavljen od 34 čestice za procjenu agresivnosti u odrasloj populaciji. Uz ukupan broj bodova, rezultat se može podijeliti i u četiri podljestvice: fizička agresija (9 čestica), verbalna agresija (5 čestica), ljutnja (8 čestica) i hostilnost (8 čestica). Viši broj bodova (ukupno i po podljestvicama) znači veću sklonost agresivnom ponašanju.

e) Opća procjena funkcioniranja (engl. *Global assessment of functioning* (GAF)) (182). GAF je ljestvica koja se koristi u procjeni utjecaja simptoma na svakodnevni život na skali od 0 do 100. Odnosno, mjeri oštećenja u socijalnom, profesionalnom i psihološkom funkcioniranju. Funkcioniranje se procjenjuje od 0 („Neadekvatna informacija“), 1-10 („Trajna opasnost od ozbiljnog ozljeđivanja sebe ili drugih (npr. rekurentna nasilnost) ILI trajna nesposobnost održavanja minimalne osobne higijene ILI ozbiljan pokušaj suicida s jasnim namjerama da se ubije“) do 91-100 („Nema simptoma. Odlično funkcioniranje na širokom polju aktivnosti, životni problemi nikad ne izgledaju kao da izmiču iz ruku, tražen/a je zbog svojih pozitivnih osobina.“). Što je veći broj bodova, funkcioniranje je bolje.

3.7. Zbunjujuće varijable

Zbunjujuće (engl. *confounding*) varijable čiji smo učinak kontrolirali višestrukom statističkom analizom bile su: dob (u godinama), spol, obrazovanje mjereno ordinalnom ljestvicom s tri kategorije: nezavršena i završena osnovna škola, završena srednja škola, završena viša ili visoka škola.

3.8. Ostale varijable

Ostale varijable koje smo koristili samo za opis uzoraka iz dvije populacije bile su bračni status ili stabilno životno partnerstvo, radni status indiciran nominalnom varijablom s tri kategorije: zaposleni, nezaposleni, u mirovini, broj djece. Učinke bračnog odnosno partnerskog i radnog statusa nismo statistički kontrolirali zato jer obje te varijable mogu biti medijatori, na kauzalnom putu između populacije i profila domena neurokognitivnih funkcija. Procjena općeg kognitivnog funkcioniranja mjerena pomoću Kratkog ispitivanja mentalnog statusa (engl. *Mini–Mental State Examination* (MMSE)) (183). MMSE test se koristi u procjeni opće kognitivne deterioracije. MMSE je upitnik koji pokriva različite kategorije: vremensku orijentaciju, prostornu orijentaciju, registraciju, pozornost i računanje, prisjećanje, jezik i govor, čitanje i izvršne naredbe. Najveći broj

bodova je 30, granični rezultat kognitivne disfunkcije 24, a rezultat niži od toga ukazuje na kognitivni poremećaj. MMSE je korišten samo u opisu uzoraka iz dvije populacije i nije bio dijelom glavnog ishoda zato jer mjeri različite mentalne sposobnosti. Psihijatrijsku farmakoterapiju također smo samo opisali, ali nismo učinili prilagodbu analiza za razlike u psihijatrijskom liječenju ispitanika iz dvije ispitivane populacije. Psihijatrijska terapija, naime, ne može biti zbunjujuća varijabla jer joj psihotični poremećaj prethodi. Ona se u značajnoj mjeri nalazi i na kauzalnom putu između ciljane populacije (PPE ili shizofrenija) i latentnih profila neurokognitivnog funkcioniranja. Time ima ulogu medijatora pa je takva prilagodba analize nedopustiva.

3.9. Protokol prikupljanja podataka

Ispitanici su primljeni na liječenje u ustanove koje su uključene u istraživanje putem hitne prijemne ambulante zbog pogoršanja psihičkog stanja u vidu psihotične dekompenzacije. Sve ravnatelje, voditelje zavoda te odjelne liječnike zaposlene u ustanovama u kojima je provedeno istraživanje, a koji su se bavili liječenjem ove skupine bolesnika upoznali smo s protokolom istraživanja te ih zamolili da obavijeste istraživače o primitku potencijalnog ispitanika. Doktorand je na poziv nadležnog psihijatra odlazio u ustanove u kojima je provedeno istraživanje te je provjerio zadovoljavaju li potencijalni ispitanici kriterije uključivanja. U slučaju kada su potencijalni ispitanici zadovoljili kriterije uključivanja, nakon potpisivanja informiranog pristanka doktorand je pristupio procesu uključivanja ispitanika u istraživanje. S obzirom na prirodu bolesti, uključivanje u istraživanje je zahtijevalo postizanje inicijalne suradljivosti u obje skupine ispitanika, što je obično bilo za vrijeme akutne faze bolesti unutar tri tjedna nakon primitka na liječenje.

U procesu procjene neurokognicije sudjelovali su neuropsiholozi i doktorand. Doktorand je sam završio nekoliko edukacija za provođenje testiranja, uključujući MMSE, Test crtanja sata, Reyev test auditivno verbalnog učenja, Wechslerov test pamćenja riječi, Test utiranja puta A i B, Test zamjene znamenki i simbola, Test semantičke verbalne fluentnosti, Test fonemske verbalne fluentnosti, STROOP, Test raspona znamenki. Također, doktorand je educiran od strane kolega psihologa i neuropsihologa u Klinici za psihijatriju Vrapče, unatrag više od godine dana prije početka samog rada na doktorskoj disertaciji, te u KBC Zagreb prije početka provođenja projekta Biomarkeri u shizofreniji- integracija komplementarnih pristupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom“, UIP-2014-09-1245, HRZZ u sklopu kojeg je rađena ova doktorska disertaciji. Ta se edukacija provodila kroz teorijsku i praktičnu edukaciju, uključujući i promatranje provođenja psihologijskih (neurokognitivnih) testiranja od strane kolega, za primjenu preostalih neurokognitivnih testova.

Doktorand je nakon edukacije provodio testiranje uz stalnu superviziju neuropsihologa prije i tijekom provođenja testiranja, dok su interpretaciju rezultata testova provodili neuropsiholozi, uz sudjelovanje doktoranda. Neurokognitivno testiranje svih ispitanika provedeno je ujutro, s početkom testiranja između devet i jedanaest sati. Ispitanike je dočekao doktorand te uveo u prostoriju za testiranje. Neurokognitivno testiranje ispitanika provedeno je u mirnoj prostoriji bez ometanja. Ometanje je svedeno na najmanju moguću mjeru isključivanjem telefona i stavljanjem znaka na vrata prostorije za ispitivanje, koji upućuje na to da je testiranje u tijeku. Za proces testiranja osiguran je stol odgovarajuće veličine i prikladne stolice. Prije početka testiranja ispitanici su obaviješteni o predviđenom trajanju testiranja.

Redoslijed testova je unaprijed određen te je bio jednak u obje skupine ispitanika. Redoslijed testova je bio sljedeći: MMSE, Baterija za procjenu frontalnih funkcija, Test crtanja sata, Reyev test auditivno verbalnog učenja, Rey-Osterriethov test složenog oblika, Wechslerov test pamćenja riječi, Test utiranja puta A i B, Test zamjene znamenki i simbola, Test semantičke verbalne fluentnosti, Test fonemske verbalne fluentnosti, STROOP, Test raspona znamenki, Kohov test dizajna blokova. Prije početka svakog pojedinačnog testa doktorand je ispitanicima dao jasne i standardizirane upute o načinu provedbe testa. Prosječno vrijeme testiranja je bilo jedan sat (+/- 30 minuta). Nakon završenog neurokognitivnog testiranja, napravljena je pauza od 30 minuta nakon čega je provedeno daljnje testiranje.

Daljnje testiranje proveo je doktorand putem ocjenskih ljestvica u trajanju od sat vremena. Prvo je provedena procjena težine simptoma PANSS ljestvicom, simptoma depresije CDSS ljestvicom te opća procjena funkcioniranja GAF ljestvicom.

U zadnjem djelu ispitivanja doktorand je asistirao provedbu testiranja simptoma impulzivnosti samoocjenskim upitnikom BIS-11 te agresivnosti saomoocjenskim Upitnikom agresivnosti u trajanju od 30 minuta.

3.10. Statistička raščlamba

Prije početka provjere glavne hipoteze, u prvom koraku smo na temelju rezultata pojedinih neurokognitivnih testova oblikovali kompozitne rezultate neurokognitivnih domena. To smo učinili pomoću analize glavnih komponenata primijenjene na svim testovima iz pojedine domene kako je opisano u poglavlju Glavni ishod (str. 25). Svi su neurokognitivni testovi mjereni kvantitativnim, intervalnim ljestvicama, ali su bili različitih teorijskih raspona i empirijskih varijanci. Te razlike nisu pokazatelj razlika u latentnim neurokognitivnim sposobnostima već u ustroju testova. Zato smo analizu glavnih komponenata učinili na matrici korelacija, a ne na matrici kovarijanci. Prije analize

glavnih komponenata provjerili smo bivarijatne linearnosti povezanosti rezultata parova svih pojedinih neurokognitivnih testova unutar pojedine domene. To smo učinili vizualnom usporedbom crta najmanjih kvadrata odstupanja na točkastim dijagramima s krivuljama lokalno otežanog izglađivanja točkastog dijagrama (engl. *Locally weighted scatterplot smoothing*; LOWESS) s 80% podataka upotrijebljenih u izglađivanju (te smo slike i prikazali) te vizualnom inspekcijom točkastih dijagrama svih reziduala i vrijednosti predviđenih linearnim regresijama svih varijabli unutar pojedine domene na sve druge (te slike nismo prikazali radi njihova prevelikog broja). Multivarijatnu normalnost raspodjela testova unutar svake domene provjerili smo Mardia testom zakrivljenosti i spljoštenosti, Henze-Zirklerovim i Doornik-Hansenovim testom. Postojanje rezultata koji bitno odstupaju od prosjeka (engl. *outliers*) odredili smo prema Tukeyevom kriteriju +/- 1,5 interkvartilnog raspona (IKR) ispod prvog, odnosno iznad trećeg kvartila svih rezultata kao blago, a +/- 3 IKR kao jako odstupajuće rezultate. Primjerenost matrica korelacija rezultata neurokognitivnih testova unutar svake domene za analizu glavnih komponenata provjerili smo Bartlettovim testom sfericiteta i Kaiser-Mayer-Olkinovim (KMO) testom. Matrice korelacija smo smatrali barem minimalno primjernima za analizu glavnih komponenata ukoliko je Bartlettov test ukazao na njihovu statistički značajnu ($p < 0,05$) razliku od matrica identiteta, odnosno ukoliko su interkorelacije bile statistički značajno veće od 0 te ako je KMO statistik bio $\geq 0,50$. Unaprijed smo planirali da ćemo oblikovanje kompozitnih rezultata domena neurokognitivnih testova provesti kategorijalnom analizom glavnih komponenata ukoliko preduvjeti valjanosti parametrijske analize budu narušeni, ali za tim nije bilo potrebe. Optimalni broj glavnih komponenata unutar svake domene odredili smo pomoću Hornove paralelne analize s po 100 replikacija slučajnih matrica s istim brojem varijabli (testova) i sudionika kao u originalnim podatcima, sa sjemenom kako bi se omogućilo vjerno ponavljanje rezultata određenim kao 4112000. Optimalni broj glavnih komponenata određen je na temelju svojstvenih vrijednosti matrica originalnih podataka većih od prosječnih svojstvenih vrijednosti slučajnih korelacijskih matrica. Da bismo olakšali interpretaciju glavnih komponenata normalizirali smo zasićenja pojedinih varijabli glavnom komponentnom na svojstvene vrijednosti, tako da predstavljaju korelacije varijabli s glavnom komponentom.

Prvu hipotezu provjerili smo analizom latentnih profila s prvim glavnim komponentama domena neurokognitivnih testova kao ulaznim varijablama. Parametri modela procijenjeni su pomoću najveće izglednosti (engl. *maximum likelihood*) upotrebom procedure maksimizacije očekivanja (engl. *expectation-maximization*). Da bismo povećali izglede za ostvarivanje globalnog umjesto samo lokalnog maksimuma procjenu najveće izglednosti proveli smo iterativno na 100 nasumičnih početnih vrijednosti, sa sjemenom zadanim da bismo omogućili vjerno ponavljanje:

4112000 te postavili prag za određivanje konvergencije modela („tolerantnost“) na $1e^{-10}$. Početne vrijednosti određene su nasumičnim pridruživanjem pojedinih ispitanika u pojedine latentne klase.

Izbor modela s optimalnim brojem latentnih profila učinili smo analizirajući više kriterija: prilagođeni Vuong-Lo-Mendell-Rubin (VLMR) test omjera izglednosti i bootstrap test omjera izglednosti (BLRT) gdje smo boljim modelom smatrali onaj u odnosu na koji prvi kompleksniji nije više statistički značajno bolje objašnjavao empirijske podatke, niže vrijednosti Bayesijanskog informacijskog kriterija (BIC), BIC prilagođenog za veličinu uzorka (SABIC), Akaike informacijskog kriterija (AIC), AIC korigiranog za omjer veličine uzorka i broja procijenjenih parametara (AICc), konzistentnog AIC (CAIC), odnosno kvalitete klasifikacije te Bayesovog faktora (BF) kod kojeg smo rezultat $BF < 3$ smatrali slabim dokazom, $3 < BF < 10$ umjerenim dokazom, a $BF > 10$ jakim dokazom da model s manjim brojem profila bolje odgovara empirijskim podatcima. Za svaki model prikazali smo i indeks entropije, ali izbor optimalnog modela nismo temeljili na tom kriteriju kvalitete klasifikacije sudionika u pojedine latentne profile.

Drugu hipotezu provjerili smo analizom usklađenosti tri modela s empirijskim podacima, odnosno analizom sličnosti latentnih profila između dva uzorka. U prvom koraku smo provjerili konfiguralnu sličnost, odnosno usporedivost broja latentnih profila. To smo učinili odvojenim procjenama optimalnog broja latentnih profila u uzorcima iz dvije populacije. U drugom koraku provjerili smo strukturalnu sličnost, odnosno usporedivost naravi latentnih profila u dva uzorka. To smo učinili ograničavajući aritmetičke sredine prvih glavnih komponenata testova pojedinih domena neurokognitivnih funkcija da unutar pojedinih latentnih profila budu jednake u uzorcima iz obje populacije. Nakon dokaza strukturalne sličnosti, u trećem koraku smo provjerili usporedivost varijacija indikatora unutar pojedinih latentnih profila ograničavajući njihove varijance da budu jednake između dva uzorka. Na kraju smo provjerili i usporedivosti prevalencija pojedinih latentnih profila ograničavajući im veličine u dva uzorka. Svaki model s ograničenjima uspoređivali smo s neograničenim modelom te s prvim prethodnim modelom s jednim ograničenjem manje, pa zaključivali o sličnosti između dva uzorka kada je više ograničeni model bolje odgovarao empirijskim, izmjerenim podatcima. U eksplorativnoj analizi proveli smo i testiranje parcijalne strukturalne sličnosti ograničavajući prva dva profila da budu jednakima između dva uzorka, a ostavljajući treći profil slobodnim varirati. Isto smo učinili i s vizualno-spacijalnim i jezičnim funkcioniranjem u trećem profilu. Te rezultate nismo poopćavali na populaciju već samo opisali kao temelje budućih hipoteza.

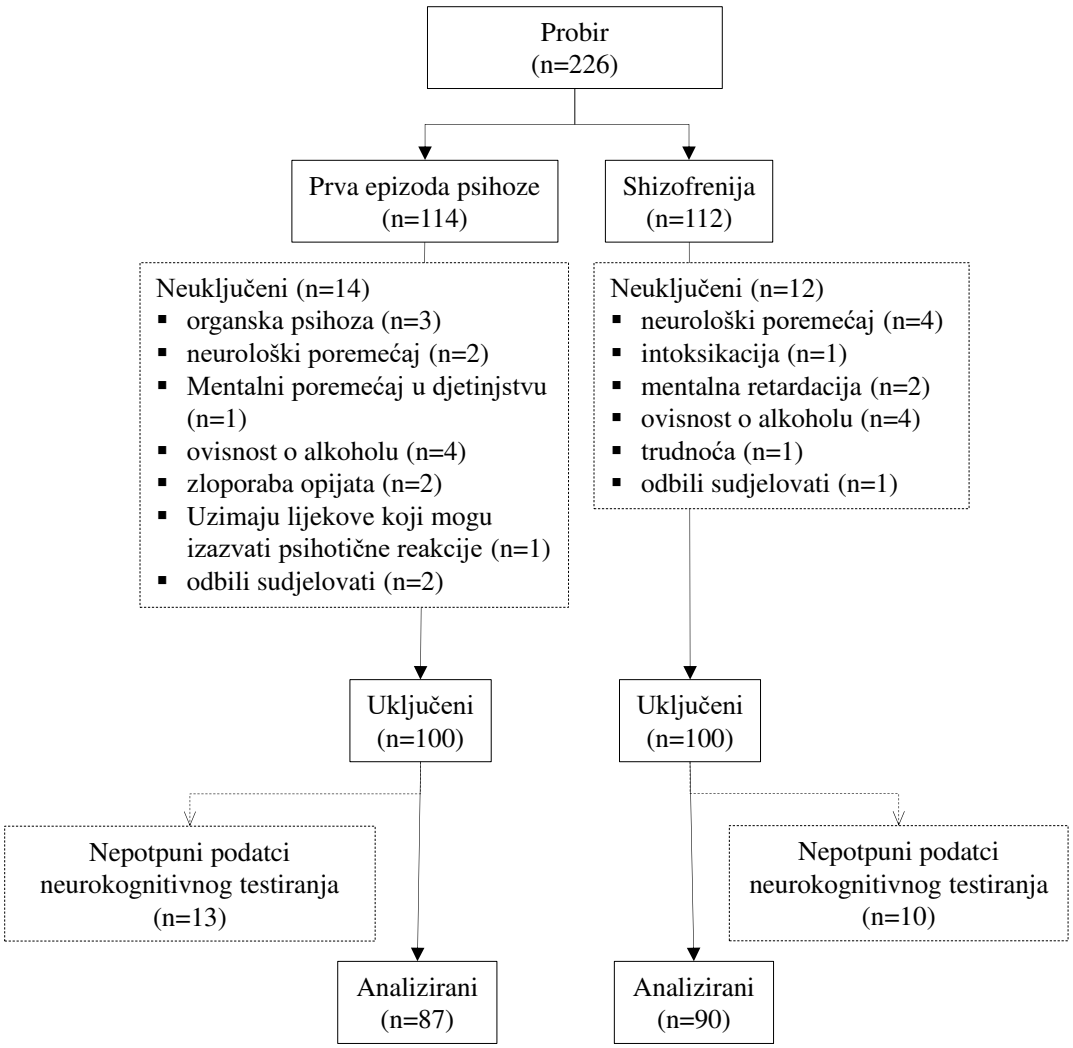
Analizu povezanosti latentnih profila domena neurokognitivnih funkcija s psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem proveli smo linearnom regresijskom analizom bivarijatno te uz prilagodbu za dob, spol i obrazovanje ispitanika.

Dvosmjernu razinu statističke značajnosti odredili smo na $p < 0,05$, a sve intervale pouzdanosti (IP) izračunali na 95%-tnoj razini. Statističke značajnosti korigirali smo za inflaciju lažno pozitivnih nalaza nastalu radi višestrukih testiranja Benjamini-Hochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića unaprijed određenu na SLO < 5%. Statističku značajnost odstupanja rezultata omjernih i intervalnih ljestvica od teorijske normalne raspodjele provjerili smo Shapiro-Francia W testom. Analizu podataka proveli smo pomoću programa StataCorp 2019 (Stata Statistical Software: Release 16.1. College Station, TX: StataCorp LLC), a samo BLRT u R u paketu tidyLPA, Rosenberg, J. M., van Lissa, C. J., Beymer, P. N., Anderson, D. J., Schell, M. J. & Schmidt, J. A. (2019). tidyLPA: Easily carry out Latent Profile Analysis (LPA) using open-source or commercial software [R package]. https://data-edu.github.io/tidyLPA/

4. REZULTATI

4.1. Uključivanje ispitanika

U probiru smo kontaktirali 226 bolesnika, njih 114 s PEP, a 112 s dijagnosticiranom shizofrenijom (Slika 1). Radi zadovoljenih kriterija neuključivanja, nije uključeno 14 bolesnika s PEP i 12 sa shizofrenijom, pa je završni uzorak uključenih bio 100 u svakoj skupini, kako je i planirano. Svi ispitanici uključeni su u akutnoj fazi bolesti tijekom prva tri tjedna liječenja. Nitko od uključenih ispitanika nije odustao tijekom neurokognitivnog testiranja niti tijekom psihijatrijskog intervjua i anketiranja. Zbog nepotpunih podataka završni analizirani uzorak bolesnika s PEP je bio 87, a sa shizofrenijom 90 čime je ostvarena ciljana veličina uzorka.



Slika 1. Tijek istraživanja

4.2. Opis uzoraka

4.2.1. Sociodemografske karakteristike i socijalna anamneza

Medijan dobi ispitanika s PEP bio je 14 godina niži od medijana dobi ispitanika sa shizofrenijom (Tablica 1). Ukupni raspon dobi bio je usporediv između dvije skupine. U ispitanika s PEP raspon je bio od 18 do 62 godine, a u ispitanika sa shizofrenijom od 20 do 69 godina. Sudionici s PEP češće su bili radno aktivne dobi, a rjeđe u starosnoj mirovini te češće bez djece.

Tablica 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika i socijalna anamneza; samo ispitanici sa svim rezultatima neurokognitivnih testova

	PEP (n = 87)	Shizofrenija (n = 90)	Δ
Dob (godine), medijan (IKR)	24 (21-33)	38 (31-45)	-14
Spol			
muški	53 (60,9)	47 (52,2)	8,7
ženski	34 (39,1)	43 (47,8)	-8,7
Obrazovanje			
osnovna škola	8 (9,2)	13 (14,4)	-5,2
srednja škola	50 (57,5)	63 (70,0)	-12,5
viša ili visoka škola	29 (33,3)	14 (15,6)	17,7
U stabilnom partnerstvu ili braku	18 (20,7)	20 (22,2)	-1,5
Radni status			
zaposleni	25 (28,7)	14 (15,6)	13,1
nezaposleni	59 (67,8)	48 (53,3)	14,5
u mirovini	3 (3,5)	28 (31,1)	-27,6
Broj djece			
bez djece	72 (82,8)	61 (67,8)	15
jedno	8 (9,2)	8 (8,9)	0,3
dvoje	5 (5,8)	12 (13,3)	-7,5
troje ili više	2 (2,3)	9 (10,0)	-7,7

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: PEP, prva epizoda psihoze; IKR, interkvartilni raspon; Δ, apsolutna razlika medijana ili postotnih bodova između ispitanika s PEP ili shizofrenijom

4.2.2. Kliničke karakteristike

Ne računajući psihopatološke karakteristike ili težinu psihotičnih simptoma, kliničke karakteristike u kojima su se dva uzorka razlikovali bile su broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, pokušaj suicida, liječenje monoterapijom antipsihoticima, liječenje drugom generacijom antipsihotika, liječenje antidepresivima i stabilizatorima raspoloženja (Tablica 2). U ostalim kliničkim karakteristikama dva su uzorka bili usporedivi.

Tablica 2. Kliničke karakteristike ispitanika; samo ispitanici sa svim rezultatima neurokognitivnih testova

	PEP (n = 87)	Shizofrenija (n = 90)	Δ
Dob prvog psihijatrijskog pregleda, medijan (IKR)	23 (20-28)	25 (22-32)	-2
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, medijan (IKR)	0 (0-0)	3 (2-5)	-3
Početak poremećaja (godine), medijan (IKR)	24 (20-33)	25 (22-33)	-1
Pozitivna obiteljska anamneza na mentalne poremećaje	37 (42,5)	39 (43,3)	-2
Mentalni poremećaj u obitelji			
nitko	50 (57,5)	51 (56,7)	0,8
majka ili otac	23 (26,4)	24 (26,7)	-0,3
braća ili sestre	4 (4,6)	8 (8,9)	-4,3
ostali članovi obitelji	10 (11,5)	7 (7,8)	3,7
Pokušaj suicida	10 (11,5)	24 (26,7)	-15,2
Antipsihotici			
monoterapija	45 (51,7)	36 (40,0)	11,7
kombinirana terapija	42 (48,3)	54 (60,0)	-11,7
Vrsta antipsihotika*			
1. generacija	31 (36,1)	32 (35,0)	1,1
2. generacija	82 (94,4)	65 (72,5)	21,9
Antidepresivi	4 (4,2)	18 (20,0)	-15,8
Anksiolitici	59 (68,1)	61 (67,5)	0,6
Stabilizatori raspoloženja	8 (9,7)	38 (42,5)	-32,8

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: PEP, prva epizoda psihoze; IKR, interkvartilni raspon; Δ, apsolutna razlika medijana, aritmetičke sredine ili postotnih bodova između ispitanika s PEP ili shizofrenijom

* Zbroj je veći od 100% radi kombinacija terapija.

4.2.3. Psihopatološke karakteristike

Sudionici iz uzorka s PEP imali su viši ukupni rezultat PANSS ljestvice te više rezultate na podljestvicama PANSS pozitivnih i generalnih simptoma, dok je rezultat na podljestvici negativnih simptoma bio usporediv (Tablica 3).

Tablica 3. Psihopatološke karakteristike ispitanika; samo ispitanici sa svim rezultatima neurokognitivnih testova

	PEP (n = 87)	Shizofrenija (n = 90)	Δ	(95% IP)	Δ%	g
PANSS, x̄ (SD)						
ukupni rezultat	104 (21,7)	94 (25,1)	10	(3; 17)	11	0,44
pozitivni simptomi	27 (8,1)	24 (9,5)	3	(1; 6)	13	0,37
negativni simptomi	25 (7,2)	26 (6,8)	-1	(-3; 1)	4	-0,12
generalni simptomi	52 (10,2)	44 (11,6)	8	(5; 11)	18	0,72
BIS-11, x̄ (SD)						
ukupni rezultat	66 (10,5)	64 (12,1)	2	(-1; 6)	3	0,22
Faktori II. reda						
pažnja	11 (1,9)	11 (3,4)	0	(-0; 1)	0	0,16
motorika	22 (4,5)	20 (4,9)	1	(-0; 3)	5	0,27
neplaniranje	28 (5,4)	26 (5,5)	1	(-0; 3)	4	0,25
Faktori I. reda						
pažnja	17 (3,0)	16 (4,8)	0	(-1; 2)	0	0,08
kognitivna nestabilnost	5,7 (1,77)	5,8 (2,00)	-0,1	(-0,7; 0,4)	2	-0,07
motorika	14 (3,3)	13 (4,4)	1	(-1; 2)	8	0,13
ustrajnost	8,0 (2,18)	7,2 (2,0)	0,8	(0,1; 1,4)	11	0,36
samokontrola	16 (3,3)	13 (3,4)	2	(1; 3)	15	0,66
kognitivna kompleksnost	12 (2,7)	13 (3,2)	-1	(-2; 0)	8	-0,29
Upitnik agresivnosti						
ukupni rezultat	74 (19,6)	74 (19,5)	-1	(-6; 5)	1	-0,03
fizička agresija	23 (6,1)	23 (7,0)	0	(-2; 2)	0	0,07
verbalna agresija	13 (4,4)	14 (4,2)	-1	(-2; 1)	7	-0,17
ljutnja	19 (5,9)	18 (5,1)	0	(-1; 2)	0	0,08
hostilnost	18 (7,4)	18 (7,5)	0	(-3; 1)	0	-0,10
CDSS*						
ukupni rezultat, x (SD)	18 (13,2)	23 (15,3)	-6	(-10; -1)	26	-0,39
ukupni rezultat, medijan (IKR)	14 (7-26)	22 (10-32)	-8	(-14; -2)	36	
GAF, x (SD)	25 (8,5)	50 (13,5)	-25	(-29; -22)	50	-2,23

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) ako nije drukčije označeno

Kratice: PEP, prva epizoda psihoze; Δ, apsolutna razlika aritmetičke sredine, medijana ili postotnih bodova između ispitanika s PEP ili shizofrenijom; g, Hedgesov g prikazan kao standardizirana mjera veličine razlike; IP, interval pouzdanosti; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); x̄, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (engl. *Global assessment of functioning*)

* Rezultat CDSS nedostajao je za 3/90 (3,3%) ispitanika sa shizofrenijom

4.2.4. Neurokognitivne funkcije

Rezultati svih upotrijebljenih testova neurokognitivnih funkcija bili su bolji u uzorku iz populacije s PEP nego u uzorku iz populacije sa shizofrenijom (Tablica 4).

Tablica 4. Rezultati neurokognitivnih testova

	PEP (n = 87)	Shizofrenija (n = 90)	Δ (95% IP)	Δ%	g
Verbalna memorija					
Reyev test auditivno verbalnog učenja A	39 (11,2)	30 (12,7)	9 (5; 12)	23	0,72
Reyev test auditivno verbalnog učenja B	5,7 (2,33)	4,6 (1,89)	1,1 (0,5; 1,8)	24	0,53
Reyev test auditivno verbalnog učenja A 30	25 (10,5)	18 (9,2)	7 (4; 10)	39	0,67
Wechslerov test pamćenja riječi 6	40 (7,1)	34 (11,0)	6 (3; 9)	18	0,66
Wechslerov test pamćenja riječi 30	6,9 (1,27)	6,1 (2,15)	0,8 (0,3; 1,3)	13	0,44
Test raspona znamenki F	11 (1,8)	10 (2,0)	1 (-1; 1)	10	0,26
Test raspona znamenki B	8,5 (2,74)	7,5 (3,13)	1,0 (1,0; 1,8)	13	0,33
Izvršne funkcije					
Test dizajna blokova	51 (13,1)	43 (18,2)	8 (4; 13)	19	0,53
Baterija za procjenu frontalnih funkcija	17 (1,7)	16 (2,7)	1 (0; 2)	6	0,37
STROOP 2 (boje)	337 (45,3)	306 (69,8)	31 (13; 48)	10	0,52
STROOP 3 (riječi-boje)	812 (54,1)	746 (154,1)	66 (32; 101)	9	0,57
Test utiranja puta B	369 (64,5)	337 (104,4)	32 (6; 58)	9	0,37
Test crtanja sata	9,2 (1,23)	7,6 (2,39)	1,6 (1,0; 2,2)	21	0,84
Pažnja i brzina procesiranja					
STROOP 1 (imena boja)	199 (38,8)	181 (48,5)	18 (5; 31)	10	0,40
Test utiranja puta A	284 (20,4)	253 (57,4)	31 (19; 44)	12	0,72
Test zamjene znamenki i simbola	39 (15,2)	31 (13,4)	8 (4; 12)	26	0,54
Vizualno-spacijalne sposobnosti					
Test složenog oblika	35 (2,7)	31 (8,3)	4 (2; 6)	13	0,66
Test složenog oblika 30	17 (8,2)	9 (7,3)	7 (5; 10)	78	0,96
Jezične funkcije					
Test semantičke fluentnosti	44 (12,1)	35 (11,0)	9 (5; 12)	26	0,75
Test fonemske fluentnosti	14 (5,3)	12 (5,0)	2 (1; 4)	17	0,42
Kratko ispitivanje mentalnog statusa	29 (1,4)	28 (2,6)	1 (0; 2)	4	0,52

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Kratice: PEP, prva epizoda psihoze; Δ, apsolutna razlika aritmetičke sredine između ispitanika s PEP i shizofrenijom; IP, interval pouzdanosti; Δ%, relativna razlika aritmetičke sredine kod PEP u odnosu na ispitanike sa shizofrenijom; p, statistička značajnost razlike izračunata Studentovim t-testom za neovisne uzorke; g, Hedgesov g prikazan kao standardizirana mjera veličine razlike

4.3. Provjera preduvjeta analize glavnih komponenata

Ozbiljnija odstupanja od linearnosti korelacija rezultata pojedinih neurokognitivnih testova uočili smo između oba Reyeva testa auditivnog verbalnog učenja i Wechslerova testa pamćenja riječi u uzorku iz populacije s PEP, između testa dizajna blokova i testa utiranja puta B u uzorku iz populacije sa shizofrenijom.

Bartlettov test sfericiteta kod svih je domena neurokognitivnih funkcija pokazao da su sve matrice interkorelacija statistički značajno različite od matrica identiteta i utoliko primjerene za analizu glavnih komponenata (Tablica 5).

Tablica 5. Bartlettov test sfericiteta

	D	X^2	ss	p
PEP (n = 87)				
Verbalna memorija	0,07	220	21	< 0,001
Izvršne funkcije	0,08	206	15	< 0,001
Pažnja i brzina procesiranja	0,62	40	3	< 0,001
Vizualno-spacijalne sposobnosti	0,86	13	1	< 0,001
Jezične funkcije	0,74	26	1	< 0,001
Shizofrenija (n = 90)				
Verbalna memorija	0,04	268	21	< 0,001
Izvršne funkcije	0,14	169	15	< 0,001
Pažnja i brzina procesiranja	0,55	52	3	< 0,001
Vizualno-spacijalne sposobnosti	0,87	13	1	< 0,001
Jezične funkcije	0,76	24	1	< 0,001
Cijeli uzorak (n = 177)				
Verbalna memorija	0,05	521	21	< 0,001
Izvršne funkcije	0,13	358	15	< 0,001
Pažnja i brzina procesiranja	0,59	93	3	< 0,001
Vizualno-spacijalne sposobnosti	0,83	32	1	< 0,001
Jezične funkcije	0,72	58	1	< 0,001

Kratice: D, determinanta matrice korelacija rezultata svih testova iz pojedine domene; X^2, hi-kvadrat; ss, stupnjevi slobode; p, statistička značajnost razlike empirijske matrice od matrice identiteta

KMO test indicirao je da su sve korelacije nultog reda bile zadovoljavajuće veće (> 0,50) od parcijalnih korelacija između rezultata pojedinih testova unutar svih domena (Tablica 6). KMO test nismo učinili za domene mjerene pomoću samo dva testa.

Tablica 6. Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) mjera primjerenosti uzorkovanja i kvadrirana višestruka korelacija svake varijable sa svima drugima unutar iste domene (R^2)

	PEP (n = 87)		Shizofrenija (n = 90)		Cijeli uzorak (n = 177)	
	KMO	R^2	KMO	R^2	KMO	R^2
Verbalna memorija	0,73		0,75		0,75	
Reyev test auditivno verbalnog učenja A	0,69	0,72	0,75	0,72	0,75	0,73
Reyev test auditivno verbalnog učenja B	0,89	0,38	0,76	0,44	0,90	0,40
Reyev test auditivno verbalnog učenja A 30	0,71	0,71	0,77	0,70	0,77	0,71
Wechslerov test pamćenja riječi 6	0,85	0,18	0,81	0,36	0,89	0,30
Wechslerov test pamćenja riječi 30	0,70	0,28	0,83	0,41	0,85	0,34
Test raspona znamenki F	0,68	0,31	0,70	0,34	0,71	0,33
Test raspona znamenki B	0,71	0,46	0,65	0,53	0,75	0,46
Izvršne funkcije	0,80		0,69		0,78	
Test dizajna blokova	0,90	0,41	0,74	0,19	0,85	0,26
Baterija za procjenu frontalnih funkcija	0,90	0,36	0,80	0,49	0,85	0,46
STROOP 2 (boje)	0,73	0,73	0,68	0,62	0,74	0,62
STROOP 3 (riječi-boje)	0,72	0,73	0,66	0,71	0,71	0,68
Test utiranja puta B	0,82	0,23	0,66	0,12	0,87	0,14
Test crtanja sata	0,94	0,13	0,58	0,18	0,78	0,19
Pažnja i brzina procesiranja	0,66		0,54		0,61	
STROOP 1 (imena boja)	0,68	0,23	0,55	0,25	0,63	0,24
Test utiranja puta A	0,67	0,24	0,55	0,27	0,64	0,23
Test zamjene znamenki i simbola	0,65	0,27	0,52	0,43	0,57	0,37
Vizualno-spacijalne sposobnosti						
Test složenog oblika		0,14		0,13		0,17
Test složenog oblika 30		0,14		0,13		0,17
Jezične funkcije						
Test semantičke fluentnosti		0,26		0,24		0,28
Test fonemske fluentnosti		0,26		0,24		0,28

4.4. Oblikovanje domena neurokognitivnih funkcija

4.4.1. Verbalna memorija

Hornovom paralelnom analizom na cijelom uzorku, kao i u uzorcima iz populacija s PEP i shizofrenijom utvrđena je samo po jedna glavna komponenta sa svojstvenom vrijednošću većom od prosječne svojstvene vrijednosti nastale na 100 slučajnih matrica korelacija. Prva glavna komponenta na cijelom je uzorku ukupno je objašnjavala 51% varijance sedam uključenih neurokognitivnih testova, u uzorku iz populacije s PEP 45% varijance, a u uzorku iz populacije sa shizofrenijom 50% varijance (Tablica 7).

Tablica 7. Zasićenja pojedinih testova za mjerenje verbalne memorije prvom glavnom komponentnom

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)			Cijeli uzorak (n = 177)		
	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$
Reyev test auditivno verbalnog učenja A*	0,85	0,72	0,28	0,86	0,74	0,26	0,87	0,76	0,24
Reyev test auditivno verbalnog učenja A 30	0,85	0,72	0,28	0,85	0,72	0,28	0,85	0,72	0,28
Reyev test auditivno verbalnog učenja B	0,70	0,49	0,51	0,65	0,42	0,58	0,69	0,48	0,52
Test raspona znamenki B	0,69	0,48	0,52	0,65	0,58	0,42	0,68	0,46	0,54
Wechslerov test pamćenja riječi 30	0,56	0,31	0,69	0,71	0,50	0,50	0,67	0,45	0,55
Wechslerov test pamćenja riječi 6	0,44	0,19	0,81	0,67	0,45	0,55	0,64	0,41	0,59
Test raspona znamenki F	0,48	0,23	0,77	0,51	0,26	0,74	0,51	0,26	0,74

Kratice: r, zasićenja testova glavnom komponentnom normalizirane na svojstvene vrijednosti tako da predstavljaju korelacije; r^2, proporcija varijance pojedinog testa objašnjena prvom glavnom komponentom; $1-r^2$, proporcija varijance pojedinog testa neobjašnjena prvom glavnom komponentnom

* Testovi su poredani prema postotku varijance objašnjene prvom glavnom komponentom u cijelom uzorku

4.4.2. Izvršne funkcije

Kod šest testova za mjerenje izvršnih funkcija paralelnom analizom utvrđena je po jedna glavna komponenta u cijelom uzorku te u uzorcima iz populacija s PEP i shizofrenijom (Tablica 8). U cijelom je uzorku objašnjavala 49% varijance šest testova, u uzorku iz populacije s PEP 53%, a u uzorku iz populacije sa shizofrenijom 45%.

Tablica 8. Zasićenja pojedinih testova za mjerenje izvršnih funkcija prvom glavnom komponentnom

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)			Cijeli uzorak (n = 177)		
	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$
STROOP 3 (riječi-boje)*	0,88	0,77	0,23	0,89	0,79	0,21	0,87	0,76	0,24
STROOP 2 (boje)	0,88	0,77	0,23	0,81	0,66	0,34	0,82	0,67	0,33
Baterija za procjenu frontalnih funkcija	0,73	0,53	0,47	0,82	0,67	0,33	0,79	0,62	0,38
Test dizajna blokova	0,76	0,58	0,42	0,51	0,26	0,74	0,64	0,41	0,59
Test crtanja sata	0,48	0,23	0,77	0,39	0,15	0,85	0,51	0,26	0,74
Test utiranja puta B	0,56	0,31	0,69	0,40	0,16	0,84	0,49	0,24	0,76

Kratice: r, zasićenja testova glavnom komponentnom normalizirane na svojstvene vrijednosti tako da predstavljaju korelacije; r^2, proporcija varijance pojedinog testa objašnjena prvom glavnom komponentom; $1-r^2$, proporcija varijance pojedinog testa neobjašnjena prvom glavnom komponentnom

* Testovi su poredani prema postotku varijance objašnjene prvom glavnom komponentom u cijelom uzorku

4.4.3. Pažnja i brzina procesiranja

Kod tri testa za mjerenje pažnje i brzine procesiranja paralelnom analizom utvrđena je po jedna glavna komponenta u cijelom uzorku te u uzorcima iz populacija s PEP i shizofrenijom (Tablica 9). U cijelom uzorku kao i u uzorcima iz populacije s PEP i sa shizofrenijom, prva glavna komponenta objašnjavala je po 61% varijance testova iz ove domene.

Tablica 9. Zasićenja pojedinih testova za mjerenje pažnje i brzine procesiranja prvom glavnom komponentnom

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)			Cijeli uzorak (n = 177)		
	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$
Test zamjene znamenki i simbola*	0,80	0,64	0,36	0,89	0,79	0,21	0,86	0,74	0,26
STROOP 1 (imena boja)	0,77	0,59	0,41	0,71	0,50	0,50	0,74	0,55	0,45
Test utiranja puta A	0,77	0,59	0,41	0,72	0,52	0,48	0,74	0,55	0,45

Kratice: r, zasićenja testova glavnom komponentnom normalizirane na svojstvene vrijednosti tako da predstavljaju korelacije; r^2, proporcija varijance pojedinog testa objašnjena prvom glavnom komponentom; $1-r^2$, proporcija varijance pojedinog testa neobjašnjena prvom glavnom komponentnom

* Testovi su poredani prema postotku varijance objašnjene prvom glavnom komponentom u cijelom uzorku

4.4.4. Vizualno-spacijalne sposobnosti

Prva glavna komponenta dva testa za mjerenje vizualno-spacijalnih sposobnosti objašnjavala je 69% varijance u uzorku iz populacije s PEP, 68% u uzorku iz populacije sa shizofrenijom te 71% u cijelom uzorku (Tablica 10).

Tablica 10. Zasićenja pojedinih testova za mjerenje vizualno-spacijalnih sposobnosti prvom glavnom komponentnom

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)			Cijeli uzorak (n = 177)		
	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$
Test složenog oblika*	0,83	0,69	0,31	0,83	0,69	0,31	0,84	0,71	0,29
Test složenog oblika 30†	0,83	0,69	0,31	0,83	0,69	0,31	0,84	0,71	0,29

Kratice: r, zasićenja testova glavnom komponentnom normalizirane na svojstvene vrijednosti tako da predstavljaju korelacije; r^2, proporcija varijance pojedinog testa objašnjena prvom glavnom komponentom; $1-r^2$, proporcija varijance pojedinog testa neobjašnjena prvom glavnom komponentnom

* Testovi su poredani prema postotku varijance objašnjene prvom glavnom komponentom u cijelom uzorku

† S obzirom da je ova domena mjerena pomoću samo dva testa, prikaz je redundantan

4.4.5. Jezične sposobnosti

Prva glavna komponenta dva testa za mjerenje jezičnih sposobnosti objašnjavala je 77% varijance u uzorku iz populacije s PEP, 76% u uzorku iz populacije sa shizofrenijom te 77% u cijelom uzorku (Tablica 10).

Tablica 11. Zasićenja pojedinih testova za mjerenje vizualno-spacijalnih sposobnosti prvom glavnom komponentnom

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)			Cijeli uzorak (n = 177)		
	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$	r	r^2	$1-r^2$
Test semantičke fluentnosti*	0,87	0,76	0,24	0,86	0,74	0,26	0,88	0,77	0,23
Test fonemske fluentnosti†	0,87	0,76	0,24	0,86	0,74	0,26	0,88	0,77	0,23

Kratice: r, zasićenja testova glavnom komponentnom normalizirane na svojstvene vrijednosti tako da predstavljaju korelacije; r^2, proporcija varijance pojedinog testa objašnjena prvom glavnom komponentom; $1-r^2$, proporcija varijance pojedinog testa neobjašnjena prvom glavnom komponentnom

* Testovi su poredani prema postotku varijance objašnjene prvom glavnom komponentom u cijelom uzorku

† S obzirom da je ova domena mjerena pomoću samo dva testa, prikaz je redundantan

4.5. Analiza latentnih profila domena neurokognitivnih testova

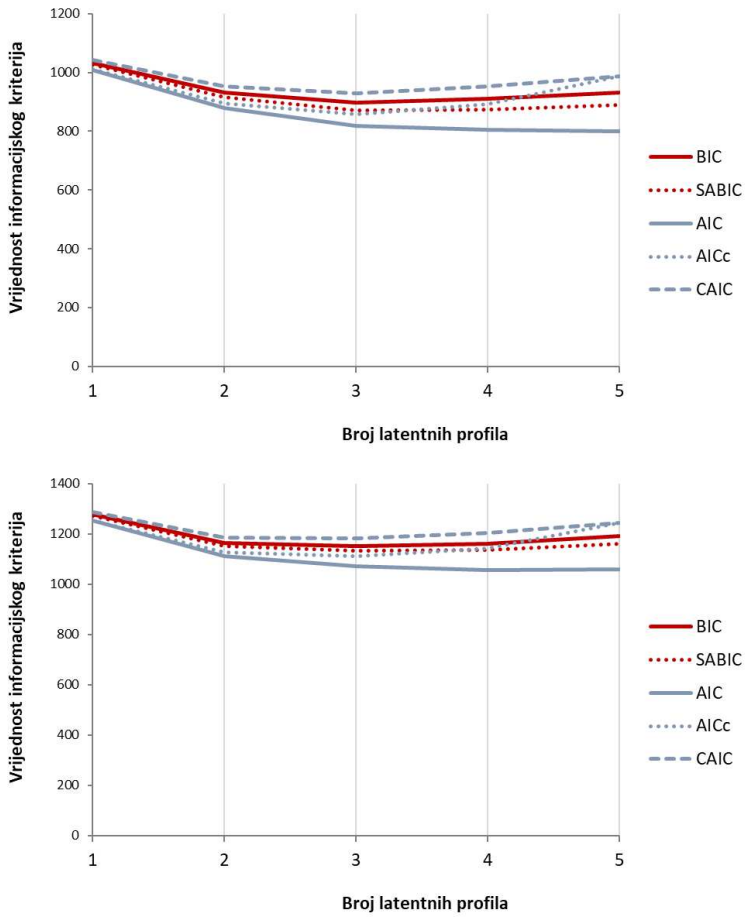
4.5.1. Broj latentnih profila (konfiguralna sličnost)

Svi modeli su u ≤ 30 iteracija pronašli stabilnu vrijednost najveće izglednosti (engl. *maximimum likelihood*) i niti jedan nije bio neidentificiran. Zasebne analize u uzorcima iz populacije s PEP i sa shizofrenijom ukazale su na jednak broj latentnih profila prvih glavnih komponenata upotrijebljenih testova neurokognitivnih domena (Tablica 12). Analiza konfiguralne sličnosti učinjena je na modelima bez bilo kakvih ograničenja, odnosno sa svim parametrima slobodnima varirati između latentnih profila i dva uzorka. U oba uzorka svi informacijski indeksi osim AIC ukazivali su da najbolje slaganje s empirijskim podatcima ima model s tri latentna profila. Najniža vrijednost AIC uočena je kod modela s četiri profila što s obzirom da AIC penalizira model samo za broj slobodnih parametara, odnosno složenost modela, a ne i za broj opažanja, odnosno veličinu uzorka, logično je da bira složeniji model, pa ovaj rezultat nije nekonzistentan (184). Međutim i prema VLMR i BLRT testovima model s četiri profila bio je prvi najsloženiji model još uvijek statistički značajno boljeg slaganja od prethodnog modela prema složenosti. Promjene vrijednosti informacijskih kriterija između modela s različitim brojem latentnih profila bile su u oba uzorka vrlo slične (Slika 2). Dva informacijska kriterija najveće kvalitete (CAIC i BIC) ukazivali su da model s tri latentna profila ima najbolje slaganje s empirijskim podatcima. Ovime je dovoljno uvjerljivo odbačena prva null hipoteza prema kojoj u uzorku pacijenata s PEP ne postoje podskupine pacijenata različitih latentnih profila domena neurokognitivnih funkcija, neovisno o tome je li za ciljanu populaciju najreprezentativniji model s tri ili četiri latentna profila. Slaganje rezultata informacijskih indeksa bilo je jednako dobro u uzorku iz populacije sa shizofrenijom (Slika 2) i svi oni osim AIC ukazivali su na najbolje slaganje s empirijskim podatcima također modela s tri latentna profila, kao i u populaciji s PEP (Tablica 12). Dodatni argument za izbor modela s tri umjesto s četiri latentna profila bilo je načelo parsimonije. Konačno, nakon modela s tri latentna profila, informacijski indeksi se dalje, osim AIC, nisu relevantno smanjivali (Slika 2). Kao i u uzorku iz populacije s PEP, ovom je analizom indicirano postojanje podskupina pacijenata sa shizofrenijom različitih latentnih profila domena neurokognitivnih funkcija. Kvaliteta klasifikacije na temelju tri latentna profila, mjerena indeksom entropije bila je 0,89 u uzorku iz populacije s PEP te 0,90 u uzorku iz populacije sa shizofrenijom, dakle vrlo dobra u oba slučaja. Usporedivošću broja latentnih profila koji su najbolje odgovarali empirijskim podatcima između uzoraka iz populacije s PEP i sa shizofrenijom indicirana je konfiguralna sličnost profila domena neurokognitivnih funkcija.

Tablica 12. Mjere slaganja empirijskih podataka s modelima različitog broja latentnih profila u uzorku iz populacije s PEP (n = 87) i shizofrenijom (n = 90)

	LL	Bp	AIC	AICc	CAIC	BIC	SABIC	VLMR	BLRT	BF	E
PEP (n = 87)											
1 profil	-494	10	1008	1011	1043	1033	1026	-	-	-	-
2 profila	-419	21	880	894	953	932	925	< 0,001	< 0,001	0,01	0,85
3 profila	-377	32	818	857	929	897	870	< 0,001	< 0,001	0,17	0,89
4 profila	-359	43	804	892	953	910	874	0,004	0,008	1,92	0,89
5 profila	-346	54	800	986	987	933	890	0,100	0,068	3,16	0,95
Shizofrenija (n = 90)											
1 profil	-616	10	1252	1255	1287	1277	1272	-		-	-
2 profila	-535	21	1112	1126	1185	1164	1152	< 0,001	< 0,001	0,00	0,85
3 profila	-504	32	1072	1111	1183	1151	1132	< 0,001	< 0,001	0,52	0,90
4 profila	-485	43	1056	1144	1205	1162	1137	< 0,001	0,010	1,73	0,83
5 profila	-475	54	1058	1244	1245	1191	1161	0,055	0,196	4,26	0,86

Kratice: LL, prirodni logaritam izglednosti (engl. *log likelihood)*; bp, broj procijenjenih parametara; AIC, Akaike informacijski kriterij; AICc, korigirani AIC; CAIC, konzistentni AIC; BIC, Bayesijanski informacijski kriterij; SABIC, BIC prilagođen za veličinu uzorka; VLMR, statistička značajnost Vuong-Lo-Mendell-Rubin testa omjera izglednosti između modela u tom retku i modela s jednim profilom manje; BLRT, boostrap test omjera izglednosti; BF, Bayesov faktor; E, indeks entropije; obojane su vrijednosti kriterija koje ukazuju na model s najboljim slaganjem s izmjerenim podatcima



Slika 2. Vrijednosti informacijskih kriterija u modelima s pojedinim brojem latentnih profila u uzorku iz populacije s PEP 87 na gornjoj i sa shizofrenijom (n = 90) na donjoj slici

4.5.2. Narav latentnih profila (strukturalna sličnost)

Nakon potvrde postojanja konfiguralne sličnosti, mogli smo prijeći na analizu naravi profila, analizu strukturalne sličnosti, odnosno sličnosti aritmetičkih sredina prvih glavnih komponenata testova pojedinih domena neurokognitivnih funkcija u pojedinim latentnim profilima između uzoraka iz populacija s PEP i sa shizofrenijom. To smo učinili ograničavajući aritmetičke sredine prvih glavnih komponenata testova pojedinih domena neurokognitivnih funkcija da budu jednake između uzorka s PEP i sa shizofrenijom unutar svakog od tri latentna profila. Većina informacijskih kriterija ukazivala je da je tako ograničeni model za ispitivanje strukturalne sličnosti bio bolje usklađen s empirijskim podatcima od posve neograničenog modela u kojem je samo broj profila bio jednak između dvije skupine (Model 2, Tablica 13). Indeks entropije ukazivao je na vrlo dobru kvalitetu klasifikacije ispitanika iz dva uzorka u tri, na opisani način ograničena, latentna profila (E = 0,90). Time je indicirana slična narav tri latentna profila, odnosno strukturalna sličnost tri latentna profila glavnih komponenata domena neurokognitivnih funkcija između uzorka s PEP i sa shizofrenijom.

4.5.3. Varijacije indikatora latentnih profila (varijacijska sličnost)

Nakon indicirane strukturalne sličnosti provjerili smo mjeru u kojoj je s izmjerenim, manifestnim, ulaznim podatcima usklađen model s ograničenim aritmetičkim sredinama indikatora latentnih profila te s ograničenim varijancama indikatora tako da budu jednake unutar latentnih profila i između uzoraka iz dvije ispitivane populacije (Model 3, Tablica 13). Informacijski indeksi ukazali su na lošiju usklađenost ovog modela s izmjerenim podatcima, odnosno na razlike u varijabilnosti pojedinih indikatora pojedinih latentnih profila u uzorku iz populacije s PEP i sa shizofrenijom.

4.5.4. Veličina ili prevalencija profila (distribucijska sličnost)

S obzirom da su potvrđene i konfiguralna i strukturalna sličnost, u slijedećem koraku ispitali smo distribucijsku sličnost, odnosno sličnost veličina ili prevalencija, odnosno uvjetnih vjerojatnosti pojedinih latentnih profila (Model 4, Tablica 13). Model u kojem su, kao u modelu 2, bile ograničene aritmetičke sredine indikatora da budu jednake između dvije populacije unutar svakog latentnog profila te dodatno prevalencije (uvjetne vjerojatnosti) pojedinih profila da budu jednake između dvije populacije bio je lošije usklađen s empirijskim podatcima nego posve

neograničeni model 1 i lošije nego model 2 u kojem su bile ograničene samo aritmetičke sredine indikatora. Ovo istraživanje indiciralo je razlike u veličina tri latentna profila između populacija s PEP i sa shizofrenijom.

Tablica 13. Analiza sličnosti tri latentna profila između uzorka iz populacije s PEP (n = 87) i sa shizofrenijom (n = 90)

Model	Opis ograničenja	LL	bp	AIC	AICc	CAIC	BIC	SABIC	E
Planirana analiza									
1	Potpuno neograničeni model	-881	64	1891	1965	2158	2094	2049	0,89
2	Aritmetičke sredine indikatora ograničene da budu jednake između dvije populacije unutar svakog latentnog profila	-909	49	1915	1954	2120	2071	2036	0,90
3	Dodatno ograničene varijance indikatora da budu jednake unutar latentnih profila i između dvije populacije	-1380	18	2797	2801	2872	2854	2847	0,51
4	Ograničene prevalencije (uvjetne vjerojatnosti) pojedinih profila da budu jednake između dvije populacije te aritmetičke sredine indikatora ograničene da budu jednake između dvije populacije unutar svakog latentnog profila; varijance nisu ograničene	-926	47	1946	1981	2142	2095	2062	0,88

Kratice: LL, logaritam izglednosti (engl. *log likelihood)*; bp, broj procijenjenih parametara; AIC, Akaike informacijski kriterij; AICc, korigirani AIC; CAIC, konzistentni AIC; BIC, Bayesijanski informacijski kriterij; SABIC, BIC prilagođen za veličinu uzorka; E, indeks entropije; obojane su vrijednosti kriterija koje ukazuju na model s najboljim slaganjem s izmjerenim podatcima

4.6. Opis latentnih profila

U završnom modelu s latentnim profilima usporedivima između dva uzorka na temelju aritmetičkih sredina prvih glavnih komponenata domena neurokognitivnih funkcija (Model 2) profile smo nazvali „najboljim“, „srednjim“ i „najlošijim“ neurokognitivnim funkcioniranjem (Tablica 14, Tablica 15, Slika 3). Profili su unutar sebe bili razmjerno homogeni. U prvom profilu, aritmetička sredina verbalne memorije bila je statistički značajno viša od aritmetičke sredine vizualno-spacijalnih sposobnosti, ali uz stopu lažnih otkrića preko planirane dopuštene razine (Waldov test; populacija s PEP: $X^2(1) = 4,99$; $p = 0,026$; SLO > 5%). U drugom („srednjem“) profilu, aritmetičke sredine izvršnih funkcija te vizualno-spacijalnih sposobnost bile su statistički značajno više od aritmetičke sredine jezičnih funkcija, također sa SLO > 5% (Waldov test; $X^2(1) = 4,77$; $p = 0,020$; SLO > 5% te $X^2(1) = 5,41$; $p = 0,020$; SLO > 5%, prema redoslijedu navođenja). U trećem („najlošijem“) profilu, aritmetička sredina izvršnih funkcija bila je statistički značajno viša od aritmetičke sredine verbalne memorije, ali s previsokom SLO (Waldov test; $X^2(1) = 6,91$; $p = 0,009$; SLO > 5%). Predviđene vrijednosti svih indikatora u bilo kojem profilu, bile su statistički značajno različite od predviđenih vrijednosti svih indikatora iz bilo kojeg drugog profila.

Profil 1, dakle, profil ispitanika najboljeg neurokognitivnog funkcioniranja određen je kao referentni. U odnosu na rizik pripadanja u taj profil, ispitanici iz populacije s PEP nisu imali statistički značajno različit rizik pripadanja u profil 2 („srednji“) (RR = 1,51; 95% IP 0,93; 2,46; $p = 0,092$; SLO > 5%), ali su imali statistički značajno manji rizik pripadanja u profil 3 („najlošiji“) (RR = 0,17; 95% IP 0,06; 0,43; $p < 0,001$; SLO < 5%) (Tablica 16). U uzorku iz populacije sa shizofrenijom relativni rizik pripadanja u profile 2 („srednji“) i 3 („najlošiji“) bio je statistički značajno i više od četiri puta veći od rizika pripadanja u profil 1 („najbolji“) (Tablica 16).

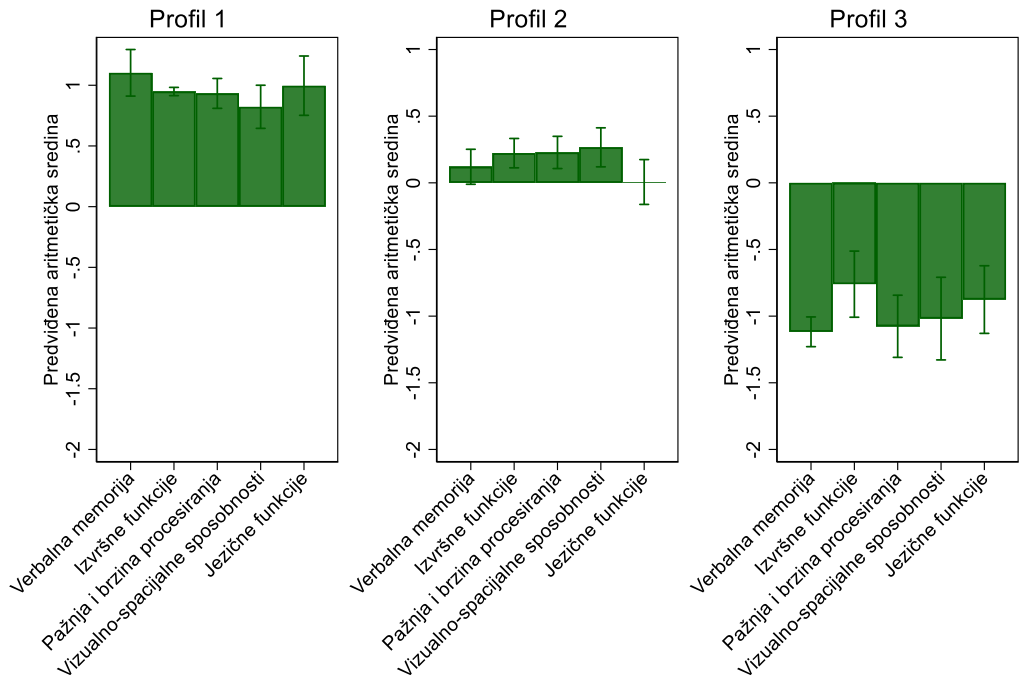
S obzirom na visok koeficijent entropije (0,90) pogreška uzorkovana klasifikacijom na temelju modalnih vjerojatnosti pripadanja pojedinim latentnim profilima bila je vrlo mala (Tablica 15). Sve razlike u predviđenim proporcijama na temelju modela, odnosno vjerojatnosti pripadanja u pojedini profil te klasifikacije na temelju modalnih vrijednosti tih vjerojatnosti, bile su unutar jednog postotka. To znači da je opravdana i analiza pomoću modalne klasifikacije, odnosno da će time zanemarene razlike u vjerojatnostima pripadanja pojedinom latentnom profilu biti prihvatljivo male. Multinomijalnom logističkom regresijom na modalno klasificiranim ispitanicima utvrdili smo da je omjer relativnih rizika za pripadanje u profile 2 („srednji“) i 3 („najlošiji“) bio statistički značajan, ukazujući na statistički značajno veći rizik u uzorku sa shizofrenijom u odnosu na rizik u uzorku s PEP, ali uz previsok rizik od lažno pozitivnog nalaza za profil 2 (za profil 2; ORR = 3,29; 95% IP 1,42; 7,64; $p = 0,006$; SLO > 5%; za profil 3; ORR = 27,13; 95% IP 8,26; 89,16; $p < 0,001$;

SLO < 5%). U treći („najlošiji“) latentni neurokognitivni profil klasificirano je 6% (95% IP 3-14%) ispitanika s PEP i 42% (95% IP 31-54%) ispitanika sa shizofrenijom (Tablica 15).

Tablica 14. Predviđene aritmetičke sredine pojedinih domena neurokognitivnih testova u tri latentna profila usporediva između obje populacije (n = 177)

	Latentni profili (Model 2)		
	Profil 1 („najbolji“)	Profil 2 („srednji“)	Profil 3 („najlošiji“)
1. Verbalna memorija	1,10 (0,91; 1,29)	0,12 (-0,01; 0,25)	-1,12 (-1,23; -1,01)
2. Izvršne funkcije	0,95 (0,91; 0,98)	0,22 (0,11; 0,33)	-0,76 (-1,01; -0,51)
3. Pažnja i brzina procesiranja	0,93 (0,81; 1,06)	0,23 (0,11; 0,35)	-1,08 (-1,31; -0,84)
4. Vizualno-spacijalne sposobnosti	0,81 (0,65; 1,00)	0,27 (0,12; 0,41)	-1,02 (-1,33; -0,71)
5. Jezične funkcije	1,00 (0,75; 1,24)	0,01 (-0,16; 0,17)	-0,88 (-1,13; -0,62)

Podaci su prikazani kao o profilu uvjetne aritmetičke sredine i njihovi 95%-tni intervali pouzdanosti



Slika 3. Profili domena (predviđene aritmetičke sredine i 95%-tni intervali pouzdanosti) neurokognitivnih funkcija usporedivi između obje populacije (n = 177)

Tablica 15. Uvjetne vjerojatnosti te veličine ili prevalencije pojedinih profila na temelju modalne klasifikacije pripadanja u pojedini profil, u uzorku iz populacije s PEP (n = 87) i shizofrenijom (n = 90)

	PEP (n = 87)	Shizofrenija (n = 90)
Uvjetne vjerojatnosti (95% IP)		
Profili 1 (najbolji)	0,37 (0,27; 0,49)	0,10 (0,05; 0,19)
Profil 2 (srednji)	0,56 (0,45; 0,67)	0,48 (0,37; 0,60)
Profil 3 (najlošiji)	0,06 (0,03; 0,14)	0,42 (0,31; 0,54)
Modalna klasifikacija, n (%)		
Profili 1 (najbolji)	33 (37,9)	9 (10,0)
Profil 2 (srednji)	49 (56,3)	44 (48,9)
Profil 3 (najlošiji)	5 (5,8)	37 (41,1)

Tablica 16. Relativni rizici pripadanja pojedinom latentnom profilu u odnosu na rizik pripadanja prvom („najboljem“) profilu u uzorcima iz populacije s PEP (n = 87) i shizofrenijom (n = 90)

	PEP (n = 87)			Shizofrenija (n = 90)		
	ORR	(95% IP)	p	ORR	(95% IP)	p
Profili 1 (najbolji)	1,00			1,00		
Profil 2 (srednji)	1,51	(0,93; 2,46)	0,092	4,95	(2,18; 11,13)	< 0,001*
Profil 3 (najlošiji)	0,17	(0,06; 0,43)	< 0,001*	4,26	(1,90; 9,58)	< 0,001*

Kratice: ORR, omjer relativnog rizika; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost razlike u odnosu na prvi profil izračunata multinomijalnom logističkom regresijom unutar samog modela 2, dakle respektirajući uvjetne vjerojatnosti pripadanja pojedinom profilu

* SLO < 5%

4.7. Povezanost latentnih profila s psihopatologijom i funkcioniranjem

4.7.1. Cijeli uzorak

S obzirom na pokazane visoke koeficijente entropije, analizu varijabli koje nisu uključene u oblikovanje latentnih profila proveli smo na modalno klasificiranim ispitanicima. S obzirom na dokazanu konfiguralnu i strukturalnu sličnost latentnih profila između uzorka s PEP i sa shizofrenijom, glavna analiza učinjena je na cijelom uzorku (n = 177).

U bivarijatnoj analizi samo su rezultati podljestvice PANSS negativnih simptoma i Calgary ljestvica depresije u shizofreniji bili statistički značajno povezani s tri latentna profila, ali samo su povezanosti s negativnim simptomima imale SLO < 5% (Tablica 17). Negativni simptomi bili su statistički značajno više izraženi u ispitanika s drugim („srednjim“) latentnim neurokognitivnim profilom u odnosu na one s prvim („najboljim“) profilom te statistički značajno više u < ispitanika s trećim („najlošijim“) profilom u odnosu na one s prvim („najboljim“). Rezultat Calgary ljestvice depresije u shizofreniji bio je statistički značajno nepovoljniji u ispitanika s trećim („najslabijim“) latentnim neurokognitivnim profilom u odnosu na ispitanike s prvim („najboljim“) profilom, ali je stopa rizika od lažno pozitivnih nalaza bila previsoka (Tablica 17).

Višestruka analiza uz prilagodbu za populaciju, dob, spol i obrazovanje pokazala je statistički značajnu povezanost latentnih profila s negativnim simptomima kako su mjereni pomoću PANSS podljestvice, ali i statistički značajno povišene pozitivne simptome u ispitanika s trećim („najslabijim“) latentnim profilom u odnosu na one s prvim („najboljim“), međutim sa SLO > 5% (Tablica 18). Nakon prilagodbe za populaciju, dob, spol i obrazovanje rezultat Calgary ljestvice depresije u shizofreniji nije više bio statistički značajno povezan s tri latentna neurokognitivna profila.

Tablica 17. Bivarijatna analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila; cijeli uzorak (n = 177)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 42)	Drugi profil („srednji“) (= 93)	Treći profil („najlošiji“) (n = 42)	b_2	p_2	b_3	p_3	R^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	95 (23,6)	101 (22,8)	99 (26,9)	6	0,160	4	0,408	0,01	0,372
pozitivni simptomi	25 (9,5)	26 (8,6)	27 (9,5)	1	0,527	2	0,316	0,01	0,602
negativni simptomi	22 (6,4)	26 (6,6)	27 (7,4)	4	0,001*	5	0,001*	0,07	< 0,001*
generalni simptomi	48 (11,8)	49 (11,0)	46 (12,6)	1	0,706	-3	0,288	0,00	0,272
BIS-11									
ukupni rezultat	66 (9,8)	65 (12,5)	63 (10,0)	-1	0,703	-3	0,183	0,00	0,364
Faktori II. reda									
pažnja	11 (1,9)	11 (2,9)	11 (3,2)	-0	0,651	-0	0,505	0,00	0,798
motorika	22 (4,6)	21 (4,9)	20 (4,5)	-1	0,199	-2	0,086	0,02	0,215
neplaniranje	27 (5,7)	28 (5,7)	26 (4,6)	1	0,484	-1	0,523	0,01	0,339
Faktori I. reda									
pažnja	17 (2,8)	17 (4,2)	16 (4,5)	-0	0,724	-0	0,724	0,00	0,924
kognitivna nestabilnost	6 (1,9)	6 (1,9)	6 (1,9)	-0	0,934	0	0,819	0,00	0,939
motorika	14 (3,7)	13 (3,8)	13 (4,4)	-1	0,117	-1	0,300	0,01	0,288
ustrajnost	8 (1,7)	8 (2,3)	7 (2,0)	0	0,988	-1	0,051	0,03	0,054
samokontrola	15 (3,6)	15 (3,7)	14 (2,8)	-0	0,805	-1	0,055	0,03	0,088
kognitivna kompleksnost	12 (2,9)	13 (2,9)	13 (3,2)	1	0,119	1	0,275	0,01	0,288
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	70 (17,5)	76 (18,5)	74 (23,3)	5	0,139	4	0,378	0,01	0,334
fizička agresija	23 (4,7)	24 (6,4)	23 (8,3)	1	0,504	-0	0,974	0,00	0,696
verbalna agresija	13 (3,7)	14 (4,2)	14 (5,0)	1	0,080	1	0,123	0,02	0,176
ljutnja	18 (5,3)	19 (5,6)	18 (5,6)	0	0,667	-0	0,708	0,00	0,676
hostilnost	16 (6,9)	19 (7,2)	18 (8,2)	2	0,096	2	0,206	0,02	0,234
CDSS†	16 (11,0)	21 (14,4)	24 (17,2)	5	0,065	7	0,023	0,03	0,061
GAF	30 (13,3)	36 (17,2)	48 (15,0)	7	0,022	18	< 0,001	0,14	< 0,001*

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata linearnom regresijom; R^2, koeficijent determinacije rezultata psihopatološke ljestvice trima latentnim profilima; p, statistička značajnost ukupnog učinka latentnih profila; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (engl. *Global assessment of functioning*)

* SLO < 5%

† Rezultat CDSS nedostajao je za 3/90 (3,3%) ispitanika sa shizofrenijom

Tablica 18. Višestruka analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila uz prilagodbu za populaciju, dob, spol i obrazovanje; cijeli uzorak (n = 177)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 42)	Drugi profil („srednji“) (= 93)	Treći profil („najlošiji“) (n = 42)	b_2	p_2	b_3	p_3	ΔR^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	91 (84; 99)	100 (96; 105)	105 (97; 113)	9	0,045	13	0,032	0,03	0,028
pozitivni simptomi	23 (21; 26)	26 (24; 27)	28 (25; 31)	2	0,236	5	0,041	0,02	0,042
negativni simptomi	22 (19; 24)	26 (25; 27)	27 (25; 29)	4	0,001*	5	0,003	0,05	0,002*
generalni simptomi	46 (43; 49)	49 (47; 51)	49 (45; 53)	3	0,212	3	0,285	0,01	0,265
BIS-11									
ukupni rezultat	65 (62; 69)	65 (63; 68)	63 (59; 67)	-0	0,980	-2	0,507	0,00	0,525
Faktori II. reda									
pažnja	11 (10; 12)	11 (10; 11)	11 (10; 12)	0	0,997	-0	0,979	0,00	0,980
motorika	22 (20; 23)	21 (20; 22)	21 (19; 22)	-1	0,399	-1	0,455	0,00	0,439
neplaniranje	27 (25; 28)	28 (27; 29)	26 (24; 28)	1	0,348	-0	0,770	0,00	0,831
Faktori I. reda									
pažnja	17 (15; 18)	17 (16; 17)	17 (15; 18)	-0	0,983	0	0,920	0,00	0,924
kognitivna nestabilnost	6 (5; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 6)	-0	0,961	0	0,801	0,00	0,812
motorika	14 (13; 15)	13 (12; 14)	13 (12; 15)	-1	0,188	-1	0,602	0,00	0,556
ustrajnost	8 (7; 8)	9 (7; 8)	7 (6; 8)	0	0,585	-0	0,474	0,00	0,519
samokontrola	14 (13; 15)	15 (14; 15)	14 (13; 15)	1	0,425	-0	0,956	0,00	0,998
kognitivna kompleksnost	12 (11; 13)	13 (12; 14)	12 (11; 13)	0	0,418	-0	0,639	0,00	0,696
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	70 (64; 77)	76 (72; 80)	73 (67; 80)	5	0,181	3	0,564	0,00	0,515
fizička agresija	23 (21; 25)	24 (22; 25)	23 (21; 25)	1	0,482	0	0,912	0,00	0,878
verbalna agresija	13 (11; 14)	14 (13; 15)	14 (13; 16)	1	0,138	1	0,228	0,01	0,210
ljutnja	19 (17; 20)	19 (18; 20)	18 (16; 20)	0	0,694	-1	0,550	0,00	0,587
hostilnost	16 (14; 19)	19 (17; 20)	18 (16; 21)	2	0,124	2	0,369	0,01	0,335
CDSS†	18 (13; 22)	21 (18; 24)	22 (17; 27)	4	0,176	4	0,291	0,01	0,265
GAF	36 (32; 40)	37 (35; 40)	39 (35; 43)	1	0,568	3	0,378	0,00	0,376

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina prilagođena za populaciju, dob, spol i obrazovanje (95% IP)

Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p_2 i p_3, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata višestrukom linearnom regresijom; ΔR^2, doprinos tri latentna profila koeficijentu determinacije rezultata psihopatološke ljestvice nakon prilagodbe za populaciju, dob, spol i obrazovanje; p, statistička značajnost razlike ΔR^2 od nule; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (egl. *Global assessment of functioning*)

* SLO < 5%

† Rezultat CDSS nedostajao je za 3/90 (3,3%) ispitanika sa shizofrenijom

4.8. Analiza stratificirana prema populaciji

4.8.1. PEP

U uzorku iz populacije s PEP bivarijatnom analizom utvrđene su statistički značajne povezanosti tri latentna profila s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice, ali sa SLO > 5% te podljestvice negativnih simptoma sa SLO < 5% (Tablica 19). U oba slučaja težina psihotičnih simptoma bila je najblaža u ispitanika s prvim latentnim neurokognitivnim profilom, a najteža u onih s trećim.

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, osim te dvije ljestvice psihotičnih simptoma, statistički je značajno različit bio i rezultat motoričke pod ljestvice 1. reda Barratove ljestvice impulzivnosti u ispitanika s trećim („najlošijim“) latentnim neurokognitivnim profilom, u odnosu na ispitanike s prvim („najboljim“) profilom, ali su SLO bile > 5% (Tablica 20).

Tablica 19. Bivarijatna analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila; uzorak iz populacije s PEP (n = 87)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 42)	Drugi profil („srednji“) (= 93)	Treći profil („najlošiji“) (n = 42)	b_2	p_2	b_3	p_3	R^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	98 (24,0)	108 (19,0)	118 (22,1)	10	0,042	20	0,048	0,07	0,044
pozitivni simptomi	25 (10,1)	28 (6,6)	30 (5,2)	3	0,112	5	0,203	0,04	0,195
negativni simptomi	21 (6,5)	26 (6,7)	31 (7,6)	5	0,001*	10	0,002*	0,16	< 0001*
generalni simptomi	51 (11,5)	53 (9,3)	56 (11,3)	2	0,395	5	0,278	0,02	0,471
BIS-11									
ukupni rezultat	67 (9,6)	66 (11,3)	63 (8,6)	-1	0,765	-4	0,414	0,01	0,712
Faktori II. reda									
pažnja	11 (1,5)	11 (2,2)	10 (1,1)	-0	0,490	-1	0,333	0,01	0,568
motorika	22 (4,6)	21 (4,5)	19 (4,4)	-1	0,442	-3	0,171	0,02	0,361
neplaniranje	28 (5,7)	28 (5,4)	27 (4,0)	0	0,725	-1	0,818	0,00	0,886
Faktori I. reda									
pažnja	17 (2,5)	17 (3,4)	16 (1,8)	-0	0,596	-1	0,697	0,00	0,841
kognitivna nestabilnost	6 (1,7)	6 (1,9)	6 (1,4)	-0	0,878	0	0,699	0,00	0,894
motorika	14 (3,6)	13 (3,0)	12 (3,1)	-1	0,153	-3	0,084	0,00	0,139
ustrajnost	8 81,8)	8 (2,5)	8 (2,2)	0	0,580	-0	0,815	0,01	0,790
samokontrola	16 (3,3)	16 (3,4)	15 (2,8)	0	0,839	-1	0,606	0,00	0,819
kognitivna kompleksnost	12 (2,9)	12 (2,7)	12 (2,3)	0	0,653	0	0,862	0,00	0,902
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	70 (18,3)	77 (20,5)	62 (12,6)	6	0,142	-8	0,367	0,05	0,136
fizička agresija	23 (5,0)	24 (6,8)	20 (5,2)	1	0,496	-3	0,320	0,02	0,371
verbalna agresija	13 (3,9)	14 (4,7)	14 (3,7)	2	0,132	2	0,464	0,03	0,304
ljutnja	19 (5,6)	19 (6,2)	15 (4,4)	1	0,674	-4	0,154	0,03	0,251
hostilnost	16 (6,6)	19 (7,9)	13 (4,5)	3	0,105	-3	0,395	0,05	0,109
CDSS†	17 (11,5)	19 (14,4)	13 (13,5)	2	0,461	-3	0,614	0,01	0,578
GAF	24 (7,4)	25 (9,5)	25 (7,9)	0	0,919	1	0,884	0,00	0,987

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata linearnom regresijom; p, statistička značajnost ukupnog učinka latentnih profila; R^2, koeficijent determinacije rezultata psihopatološke ljestvice trima latentnim profilima; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (engl. *Global assessment of functioning*)

* SLO < 5%

Tablica 20. Višestruka analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila uz prilagodbu za dob, spol i obrazovanje; uzorak iz populacije s PEP (n = 87)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 33)	Drugi profil („srednji“) (= 49)	Treći profil („najlošiji“) (n = 5)	b_2	p_2	b_3	p_3	ΔR^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	94 (86; 101)	101 (96; 105)	102 (94; 110)	9	0,074	18	0,091	0,05	0,033
pozitivni simptomi	24 (21; 27)	26 (24; 27)	27 (24; 30)	3	0,144	4	0,279	0,03	0,115
negativni simptomi	22 (20; 24)	26 (25; 27)	27 (25; 29)	5	0,003	10	0,005	0,14	< 0,001*
generalni simptomi	48 (44; 51)	49 (47; 51)	47 (44; 51)	1	0,547	4	0,437	0,01	0,397
BIS-11									
ukupni rezultat	66 (62; 60)	65 (63; 68)	63 (59; 67)	-0	0,986	-4	0,400	0,00	0,610
Faktori II. reda									
pažnja	11 (10; 12)	11 (10; 11)	11 (10; 12)	-0	0,483	-1	0,262	0,02	0,265
motorika	22 (20; 23)	21 (20; 22)	20 (19; 22)	-1	0,454	-3	0,128	0,02	0,168
neplaniranje	27 (25; 29)	28 (27; 29)	26 (24; 28)	1	0,360	0	0,966	0,00	0,540
Faktori I. reda									
pažnja	17 (15; 18)	17 (16; 17)	17 (15; 18)	-0	0,565	-1	0,475	0,01	0,428
kognitivna nestabilnost	6 (5; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 7)	-0	0,835	0	0,982	0,00	0,905
motorika	14 (13; 15)	13 (12; 14)	13 (12; 15)	-1	0,096	-3	0,038	0,06	0,022
ustrajnost	8 (7; 8)	8 (7; 8)	7 (6; 8)	1	0,350	-0	0,960	0,00	0,570
samokontrola	15 (14; 16)	15 (14; 16)	14 (13; 15)	1	0,407	-0	0,823	0,00	0,691
kognitivna kompleksnost	12 (11; 13)	13 (12; 13)	12 (11; 13)	1	0,423	0	0,721	0,01	0,468
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	71 (64; 77)	76 (72; 80)	73 (67; 80)	6	0,190	-10	0,309	0,00	0,815
fizička agresija	23 (21; 25)	24 (22; 25)	23 (21; 25)	1	0,487	-3	0,321	0,00	0,887
verbalna agresija	13 (11; 14)	14 (13; 15)	14 (13; 16)	1	0,160	1	0,613	0,02	0,231
ljutnja	19 (17; 20)	19 (18; 20)	17 (16; 19)	1	0,729	-4	0,151	0,01	0,532
hostilnost	16 (14; 19)	19 (17; 20)	18 (16; 21)	3	0,104	-3	0,352	0,00	0,628
CDSS*	17 (12; 22)	21 (18; 24)	23 (18; 27)	3	0,284	-0	0,968	0,01	0,508
GAF	32 (27; 37)	37 (34; 40)	44 (39; 50)	2	0,422	3	0,432	0,01	0,327

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina prilagođena za dob, spol i obrazovanje (95% IP)

Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p_2 i p_3, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata multivarijabilnom linearnom regresijom; ΔR^2, doprinos tri latentna profila koeficijentu determinacije rezultata psihopatološke ljestvice nakon prilagodbe za populaciju, dob, spol i obrazovanje; p, statistička značajnost razlike ΔR^2 od nule; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (egl. *Global assessment of functioning*)

* SLO < 5%

4.8.2. Shizofrenija

U uzorku iz populacije sa shizofrenijom, niti jedna upotrijebljena ljestvica psihopatoloških simptoma nije bila statistički značajno povezana s tri profila neurokognitivnih funkcija, ni u bivarijatnoj (Tablica 21) niti u višestrukoj analizi s prilagodbom za dob, spol i obrazovanje (Tablica 22).

Tablica 21. Bivarijatna analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila; uzorak iz populacije sa shizofrenijom (n = 90)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 42)	Drugi profil („srednji“) (= 93)	Treći profil („najlošiji“) (n = 42)	b_2	p_2	b_3	p_3	R^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	85 (20,0)	94 (24,7)	96 (26,7)	9	0,305	12	0,204	0,02	0,445
pozitivni simptomi	22 (6,6)	23 (9,6)	26 (9,9)	1	0,790	4	0,234	0,03	0,240
negativni simptomi	23 (6,2)	26 (6,5)	26 (7,3)	3	0,223	3	0,186	0,02	0,403
generalni simptomi	40 (9,1)	45 (11,6)	44 (12,2)	6	0,200	4	0,318	0,02	0,436
BIS-11									
ukupni rezultat	63 (10,7)	64 (13,8)	63 (10,2)	1	0,826	-1	0,894	0,00	0,842
Faktori II. reda									
pažnja	10 (2,8)	11 (3,6)	11 (3,3)	0	0,727	0	0,706	0,00	0,929
motorika	21 (4,8)	20 (5,3)	20 (4,6)	-1	0,635	-1	0,693	0,00	0,893
neplaniranje	24 (5,7)	27 (6,0)	26 (4,7)	3	0,170	2	0,429	0,03	0,328
Faktori I. reda									
pažnja	16 (4,0)	16 (5,0)	17 (4,8)	0	0,856	0	0,834	0,00	0,978
kognitivna nestabilnost	6 (2,6)	6 (1,9)	6 (2,0)	-0	0,876	-0	0,889	0,00	0,988
motorika	13 (4,0)	13 (4,4)	14 (4,5)	-1	0,678	0	0,939	0,00	0,706
ustrajnost	8 (1,6)	8 (2,2)	7 (1,9)	-0	0,798	-1	0,257	0,03	0,268
samokontrola	13 (3,8)	14 (3,8)	14 (2,8)	1	0,229	1	0,544	0,01	0,603
kognitivna kompleksnost	12 (3,2)	14 (3,1)	13 (3,3)	2	0,184	1	0,481	0,03	0,330
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	69 (15,2)	74 (16,0)	76 (24,0)	5	0,490	7	0,372	0,01	0,669
fizička agresija	22 (3,5)	23 (6,0)	23 (8,6)	1	0,581	1	0,605	0,00	0,852
verbalna agresija	13 (2,9)	14 (3,6)	14 (5,2)	1	0,629	1	0,666	0,00	0,887
ljutnja	17 (4,4)	18 (4,9)	18 (5,6)	1	0,602	1	0,617	0,00	0,865
hostilnost	16 (8,2)	18 (6,5)	19 (8,4)	2	0,514	3	0,353	0,01	0,637
CDSS†	15 (9,2)	24 (14,2)	25 (17,3)	9	0,102	10	0,073	0,04	0,190
GAF	48 (13,7)	49 (14,2)	51 (13,5)	1	0,826	3	0,588	0,00	0,801

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)
Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata linearnom regresijom; R^2, koeficijent determinacije rezultata psihopatološke ljestvice trima latentnim profilima; p, statistička značajnost ukupnog učinka latentnih profila; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (engl. *Global assessment of functioning*)
* SLO < 5%
† Rezultat CDSS nedostajao je za 3/90 (3,3%) ispitanika

Tablica 22. Višestruka analiza povezanosti rezultata ljestvica psihopatoloških karakteristika s tri latentna profila uz prilagodbu za dob, spol i obrazovanje; uzorak iz populacije sa shizofrenijom (n = 90)

	Prvi profil („najbolji“) (n = 33)	Drugi profil („srednji“) (= 49)	Treći profil („najlošiji“) (n = 5)	b_2	p_2	b_3	p_3	ΔR^2	p
PANSS									
ukupni rezultat	94 (86; 101)	101 (96; 105)	102 (94; 110)	8	0,360	12	0,219	0,02	0,237
pozitivni simptomi	24 (21; 27)	26 (24; 27)	27 (24; 30)	0	0,918	4	0,309	0,02	0,165
negativni simptomi	22 (20; 24)	26 (25; 27)	27 (25; 20)	3	0,270	3	0,234	0,01	0,315
generalni simptomi	48 (44; 51)	49 (47; 51)	47 (44; 51)	5	0,216	5	0,262	0,01	0,413
BIS-11									
ukupni rezultat	66 (62; 69)	65 (63; 68)	63 (59; 67)	1	0,893	-2	0,700	0,01	0,519
Faktori II. reda									
pažnja	11 (10; 12)	11 (10; 11)	11 (10; 12)	1	0,678	1	0,630	0,00	0,670
motorika	22 (20; 23)	21 (20; 22)	20 (19; 22)	-1	0,723	-0	0,860	0,00	0,981
neplaniranje	27 25; 29)	28 (27; 29)	26 (24; 28)	2	0,309	-1	0,712	0,02	0,239
Faktori I. reda									
pažnja	17 (15; 18)	17 (16; 17)	17 (15; 18)	0	0,796	1	0,704	0,00	0,703
kognitivna nestabilnost	6 (5; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 7)	-0	0,930	0	0,932	0,00	0,856
motorika	14 (13; 15)	13 (12; 14)	13 (12; 15)	-0	0,790	1	0,684	0,01	0,446
ustrajnost	8 (7; 8)	8 (7; 8)	7 (6; 8)	-0	0,774	-1	0,186	0,03	0,085
samokontrola	15 (14; 16)	15 (14; 16)	14 (13; 15)	1	0,466	-0	0,813	0,01	0,417
kognitivna kompleksnost	12 (11; 13)	13 (12; 13)	12 (11; 13)	1	0,339	-0	0,707	0,01	0,251
Upitnik agresivnosti									
ukupni rezultat	71 (64; 77)	76 (72; 80)	73 (67; 80)	4	0,569	5	0,493	0,00	0,533
fizička agresija	23 (21; 25)	24 (22; 25)	23 (21; 25)	1	0,647	1	0,627	0,00	0,687
verbalna agresija	13 (11; 14)	14 (13; 15)	14 (13; 16)	1	0,675	1	0,543	0,00	0,544
ljutnja	19 (17; 20)	19 (18; 20)	17 (16; 20)	1	0,726	-0	0,940	0,00	0,736
hostilnost	16 (14; 19)	19 (17; 20)	18 (16; 21)	2	0,580	2	0,471	0,00	0,495
CDSS*	17 (12; 22)	21 (18; 24)	23 (18; 27)	8	0,149	7	0,258	0,01	0,480
GAF	32 (27; 36)	37 (34; 40)	45 (39; 50)	1	0,821	1	0,828	0,00	0,868

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina prilagođena za dob, spol i obrazovanje (95% IP)

Kratice: b_2, nestandardizirani regresijski koeficijent drugog profila u odnosu na prvi; b3, nestandardizirani regresijski koeficijent trećeg profila u odnosu na prvi; p_2 i p_3, statistička značajnost različitosti regresijskih koeficijenata od nule izračunata višestrukom linearnom regresijom; ΔR^2, doprinos tri latentna profila koeficijentu determinacije rezultata psihopatološke ljestvice nakon prilagodbe za populaciju, dob, spol i obrazovanje; p, statistička značajnost razlike ΔR^2 od nule; PANSS, Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*); BIS, Barrattova ljestvica impulzivnosti-11 (engl. *The Barratt Impulsiveness Scale-11*); CDSS, Calgary ljestvica depresije u shizofreniji (engl. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*); GAF, globalna procjena funkcioniranja (egl. *Global assessment of functioning*)

* SLO < 5%

† Rezultat CDSS nedostajao je za 3/90 (3,3%) ispitanika

5. RASPRAVA

5.1. Pregled najvažnijih rezultata i usporedba s drugim istraživanjima

5.1.1. Detekcija podskupina prema različitim latentnim neurokognitivnim profilima

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da uzorak pacijenata s PEP nije homogen već da unutar njega postoje podskupine koje čine pacijenti s različitim latentnim neurokognitivnim profilma. Drugim riječima, na temelju ovog istraživanja može se zadovoljavajuće valjano i pouzdano tvrditi da unutar uzorka PEP postoje skupine pacijenata između kojih su razlike u prosječnom funkcioniranju u pojedinim neurokognitivnim domenama veće nego razlike između pojedinih osoba unutar tih skupina. Na temelju rezultata ovog istraživanja identificirali smo tri takve podskupine, odnosno tri različita latentna neurokognitivna profila koji se razlikuju prema izraženosti kognitivnih deficita. Ta tri izolirana profila su razmjerno homogeni, osim što je u „najboljem" profilu verbalna memorija bolja nego vizualno-spacijalne sposobnosti, što su u „srednjem" profilu vizualno-spacijalne sposobnosti bolje od jezičnih funkcija te što su u trećem, „najlošijem" profilu izvršne funkcije bolje od verbalne memorije. Na temelju ovog istraživanja ne može se tvrditi kako su prevalencije dva najbolja profila različite u uzorku pacijenata s PEP, ali je dokazano kako je treći, najlošiji profil, u uzorku s PEP oko 80% manje zastupljen no prvi, najbolji profil.

Ovakav obrazac kognitivnih deficita unutar uzorka s PEP govori u prilog kontinuuma kognitivnog funkcioniranja, karakteriziranog kvantitativnim razlikama kognitivnih sposobnosti. U skladu s našim rezultatima, prijašnja istraživanja su pokazala da postoje razlike u razini neurokognitivnog funkcioniranja unutar pacijenata s PEP, odnosno postojanje podskupina pacijenata s PEP s različitim razinama kognitivnog funkcioniranja (165). Međutim, literatura je prilično nedosljedna kada je u pitanju prepoznavanje broja podskupina temeljenih na profilima, odnosno tipa deficita na razini specifične neurokognitivne domene unutar profila, pogotovo u populaciji s PEP. Neka istraživanja su pronašla dvije, a druga čak četiri podskupine različitih razina neurokognitivnog funkcioniranja kod pacijenata s PEP (167,185–188). Primjerice Wenzel i suradnici su u svojem istraživanju prepoznali dvije podskupine pacijenata koje su se razlikovale u kognitivnim sposobnostima, prema kliničkoj slici, ali i prema neuroanatomskim obilježjima poput promjena u nekoliko fronto-temporalno-parijetalnih područja mozga, uključujući bazalne ganglije i cerebelum (189). Rezultati tog istraživanja pokazali su neurokognitivne deficite u različitim domenama, izraženije u brzini procesuiranja, radnoj memoriji, izvršnom funkcioniranju, pažnji te

vizualno-spacijalnim funkcijama što zapravo odgovara i prijašnjim spoznajama o prisutnosti deficita određenih neurokognitivnih domena u PEP što je zabilježeno i u našem istraživanju. Za razliku od Wenzela i suradnika, Uren i suradnici su prikazali tri podskupine unutar uzorka pacijenata s PEP (n = 133) i zdrave kontrolne skupine (n = 46) (165). Podskupine su se razlikovale prema intenzitetu deficita (značajni generalizirani deficit, umjereni deficit, bez ispada) odnosno kvantitativno, a ne kvalitativno što je u skladu i s našim rezultatima. Iako je u tom istraživanju kontrolna skupina bila zdrava, bez psihijatrijskih poremećaja te su korištene drukčije metode obrade podataka, zajedničko s našim istraživanjem jest najveća zastupljenost podskupine pacijenata s PEP s umjerenim neurokognitivnim deficitima, a najmanja zastupljenost one sa značajnim generaliziranim deficitom što bi moglo odgovarati našem profilu najlošijeg neurokognitivnog funkcioniranja. Slične rezultate dobili su Rodriguez i suradnici u istraživanju u kojem su prepoznali tri podskupine različite razine neurokognitivnog funkcioniranja, odnosno podskupine s umjerenim, blagim i generaliziranim deficitom (190). I u ovome istraživanju kod pacijenata s PEP najmanja je bila zastupljenost podskupine s generaliziranim i teškim deficitima neurokognitivnog funkcioniranja što je jednako tako u skladu i s našim rezultatima. Nadalje, manja zastupljenost PEP podskupine sa najlošijim latentnim neurokognitivnim profilom u našem istraživanju, u skladu je s nekim prijašnjim longitudinalnim istraživanjima koja govore u prilog prisutnosti blagih i umjerenih neurokognitivnih deficita kod pacijenata s PEP, ali i progresiji odnosno pogoršanju istih kod pacijenata sa shizofrenijom (191). Isti broj podskupina temeljenih na neurokognitivnim profilima otkrili su i Ilonen i suradnici, no različite naravi od onih prepoznatih u našem i drugim spomenutim istraživanjima: podskupine s generaliziranim deficitom, s normalnom inteligencijom i umjerenim deficitom te s mentalnom retardacijom s izraženim deficitima memorije (192). To je istraživanje, međutim, rađeno na vrlo malom uzorku pacijentata (n = 27), a metoda klasifikacije i prepoznavanja podskupina bila je u nezanemarivoj mjeri proizvoljna. U istraživanju Resera i suradnika cluster analizom prepoznate su četiri podskupine unutar pacijenata s PEP, odnosno četiri neurokognitivna profila različite razine oštećenja neurokognitivnog funkcioniranja (167). Četvrti profil bio je najlošiji te je kod te podskupine zabilježeno difuzno oštećenje kognitivnih funkcija u većoj mjeri u odnosu na treći profil. Razlike između prvog i drugog profila zamijećene su na razini određenih domena neurokognitivnih funkcija poput pažnje, radne memorije te vizualno-spacijalnih funkcija što su autori interpretirali kao specifične obrasce deficita unutar tih podskupina (167).

Iako su latentni neurokognitivni profili prepoznati u našem istraživanju razmjerno homogeni, neke njihove karakteristike usporedive su s rezultatima drugih istraživanja kod pacijenata sa shizofrenijom i PEP, posebice spomenutog istraživanja Resera i suradnika (167). Tako je u našem prvom "najboljem" profilu verbalna memorija bila bolja nego vizualno-spacijalne

sposobnosti, što je usporedivo sa prvim profilom prepoznatim u istraživanju Resear i suradnika u kojem su rezultati testa raspona znamenki (verbalna memorija) bili bolji od rezultata testa složenog oblika (vizualno-spacijalne sposobnosti). Naš drugi „srednji“ profil tek je djelomično usporediv sa drugim profilom prepoznatim u istraživanju Resera i suradnika u vidu vizualno-spacijalnih sposobnosti koje su bolje od jezičnih funkcija. Naši rezultati u uzorku pacijenata sa shizofrenijom usporedivi su s rezultatima istraživanja Gilberta i suradnika u kojem je u uzorku pacijenata sa shizofrenijom u profilu selektivno oštećenih neurokognitivnih funkcija zapažena relativno normalna funkcija verbalne memorije uz deficite vizualno-spacijalne sposobnosti (193). U našem trećem „najlošijem“ profilu, izvršne funkcije bile su bolje od verbalne memorije što je zabilježeno i u istraživanju Zanellija i suradnika u pacijenata sa shizofrenijom; propadanje verbalne memorije u odnosu na izvršne funkcije (191).

Iako su u našem, ali i u svim prethodno navedenim istraživanjima u ciljanom uzorku pacijenata otkriveni neurokognitivni profili, kao i specifični deficiti zabilježeni unutar određenih kognitivnih domena, njihov broj i struktura nisu konzistentni. Prikazane razlike u rezultatima istraživanja mogu biti posljedica korištenja različitih protokola prikupljanja podataka, definicije ciljane populacije (PEP ili shizofrenija, faza bolesti, duljina trajanja bolesti, duljina neliječenja bolesti), korištenih testova za mjerenje neurokognitivnih funkcija, dodatnih varijabli korištenih prilikom formiranja profila (npr. uporabe neuroanatomskih obilježja), različitih statističkih metoda, čimbenika koji mogu indirektno utjecati na neurokognitivne funkcije (npr. komorbiditeti, životni stil, socijalne okolnosti (162,163)), ali i heterogenošću neurokognitivnog funkcioniranja unutar populacije s PEP (194).

Unatoč nezanemarivim razlikama između pojedinih istraživanja, svima je zajedničko prepoznavanje heterogenosti u neurokognitivnim profilima unutar pacijenata s PEP. Prepoznavanje podskupina različitih profila neurokognitivnog funkcioniranja višestruko je klinički važno. Kako bi se lakše proučio karakter heterogenog poremećaja korisno je prepoznati skupine veće homogenosti. Takva grupiranja mogu ubrzati razvoj individualiziranih pristupa liječenju, uključujući kognitivnu remedijaciju prilagođenu specifičnim kognitivnim profilima pacijenata što može dovesti do boljeg funkcionalnog ishoda (195). Učinak antipsihotika druge i treće generacije na neurokognitivne funkcije kontroverzna je tema s različitim, ponekad i suprotnim zaključcima različitih istraživanja (196,197), iako je općenito prihvaćeno da su dostupni antipsihotici relativno neučinkoviti u liječenju neurokognitivnih smetnji, osim posredno svojim učinkom na pozitivne i negativne simptome. Jedan od uzroka slabije učinkovitosti antipsihotične terapije na neurokognitivne simptome psihoze mogla bi biti i njihova primjena prema algoritmima koji pacijente s PEP i shizofrenijom tretiraju homogenom po pitanju kognitivnih deficita. Time bi dijelom bilo moguće

objasniti i razlike u rezultatima istraživanja učinkovitosti antipsihotika koja možda može biti povezana i s udjelima pojedinih podskupina različitih neurokognitivnih profila u uzorcima biranima bez kontrole te heterogenosti. Na temelju rezultata ovog istraživanja opravdano je postaviti hipotezu kako je učinak antipsihotične farmakoterapije različit u pacijenata s različitim latentnim neurokognitivnim profilima.

5.1.2. Razlike latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom

U uzorku pacijenata sa shizofrenijom ovo je istraživanje također indiciralo postojanje više podskupina pacijenata s različitim latentnim neurokognitivnim profilima. Kao i u uzorku pacijenata s PEP najvjerojatnije je postojanje tri latentna profila i utoliko je dokazana konfiguralna sličnost, odnosno usporediv je broj latentnih profila u ova dva uzorka. Štoviše, kvaliteta klasifikacije na temelju tri latentna profila, bila je vrlo visoka i usporediva u uzorcima. Analiza strukturalne sličnosti nije ukazala na razlike u naravi tih latentnih profila. Međutim, eksplorativna analiza djelomičnih strukturalnih sličnosti ukazala je na tek nešto slabije slaganje modela u kojima su pojedini indikatori te cijeli treći profil bili ostavljeni slobodnima varirati između dva uzorka. Zato je vjerojatno pravilno pretpostaviti kako je ponovljivost rezultata o strukturalnoj sličnosti latentnih profila između dva uzorka manja nego primjerice ponovljivost rezultata o heterogenosti uzorka pacijenata s PEP. Ovo je istraživanje indiciralo razlike u prevalencijama pojedinih latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i pacijenata sa shizofrenijom, što su nalazi u prilog alternativne druge hipoteze. Možemo zaključi kako je druga hipoteza djelomično opovrgnuta, a djelomično prihvaćena te kako su nužna daljnja istraživanja ovog problema.

Iako u ovome istraživanju nismo uspjeli pouzdano prikazati kako se broj i narav latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom razlikuju, uspjeli smo potvrditi postojanje više podskupina različitog neurokognitivnog funkcioniranja u uzorku pacijenata sa shizofrenijom te razliku u prevalenciji pojedinih latentnih neurokognitivnih profila između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom. U uzorku pacijenata sa shizofrenijom relativni rizik pripadanja u drugi („srednji“) i treći profil („najlošiji“) bio je statistički značajno i više od četiri puta veći od rizika pripadanja u prvi profil („najbolji“).

Prema dostupnim prethodnim istraživanjima vidljivo je kako unutar pacijenata sa shizofrenijom postoje barem tri podskupine različitih neurokognitivnih profila, odnosno skupine s manjim, umjerenim i globalnim deficitima što je u skladu i s našim rezultatima (156–158). Iako su istraživanja ovog područja u populaciji sa shizofrenijom brojnija u odnosu na ona koja istražuju

PEP i među njima je prisutno dosta nedosljednosti kako u broju određenih profila, tako i u mjerenim kognitivnim domenama, ali i u samoj prirodi oštećenja među pojedinim podskupinama. Kao što je prethodno već navedeno, značajna metodološka varijabilnost i vrste neurokognitivnih procjena korištenih u prethodnim istraživanjima mogle su utjecati na broj zapaženih profila. Nadalje u dostupnim istraživanjima prilikom formiranja profila najčešće je korištena klaster analiza za razliku od našeg istraživanja u kojem je korištena analiza latentnih profila (156).

U literaturi smo pronašli svega jedno istraživanje koje je metodologijom posve usporedivom s našom istražilo sličnosti i razlike latentnih neurokognitivnih profila između različitih psihotičnih poremećaja (158). Prvi rezultat tog istraživanja potvrđuje i naše nalaze o postojanju tri kvantitativno različita latentna profila u bolesnika sa shizofrenijom. Dodatno, to je istraživanje pokazalo sličnost takvog modela između uzoraka iz populacija sa shizofrenijom, shizoafektivnim poremećajem i bipolarnim afektivnim poremećajem.

Sauve i suradnici su u svojem istraživanju usporedili neurokognitivno funkcioniranje između pacijenata s PEP (n = 80) i pacijenata s više epizoda psihoze (n = 121) (166). Iako se ovo istraživanje metodološki razlikovalo od našega, prije svega određenjem drugog ciljanog uzorka, pacijenata s više epizoda psihoze za razliku od shizofrenije u nas, razlikama u upotrijebljenim indikatorima neurokognitivnog funkcioniranja te različitom strategijom i metodama statističke analize (hijerarhijska te *k-means* klaster analiza u odnosu na analizu latentnih profila u nas), prepoznati optimalni broj profila, odnosno klastera bio je jednak našem i slične naravi: profil bez kognitivnog deficita, profil s generaliziranim kognitivnim deficitom, profil s umjerenim kognitivnim deficitom. U istom istraživanju zabilježena je značajno veća učestalost profila s generaliziranim deficitom u pacijenata s više epizoda psihoze, koji prema intenzitetu može odgovarati našem "najlošijem" latentnom neurokognitivnom profilu, a značajno veća učestalost profila odnosno klastera bez relevantnih neurokognitivnih oštećenja, određenih kao rezultat > -1 standardnu devijaciju u odnosu na rezultat psihijatrijski zdrave populacije. U našem istraživanju nije postojao uzorak iz zdrave populacije, pa ne možemo provjeriti koliko ovom klasteru iz istraživanja Sauve i suradnika odgovara naš latentni profil s najboljim neurokognitivnim funkcioniranjem. Moguće je, naime, da je razina neurokognitivnog funkcioniranja i u našem latentnom neurokognitivnom profilu najmanjih oštećenja („najboljem") bilo relevantno lošije nego u populaciji bez mentalnih poremećaja. Razlika u kontrolnom uzorku mogla je biti uzrokom još jednoj razlici između naših i rezultata istraživanja Sauve i suradnika. Naime, u oba istraživanja dva klastera/latentna profila boljeg neurokognitivnog funkcioniranja bili su unutar sebe homogeni s obzirom na vrijednosti upotrijebljenih indikatora, iako smo i u prva dva profila dobili nekoliko statistički značajnih razlika, ali veće razlike su se pojavile u klasteru/latentnom profilu najlošijeg

neurokognitivnog funkcioniranja. Štoviše, u istraživanju Sauve i suradnika čini se kako je varijabilnost rezultata pojedinih domena visoko povezana s redoslijedom klastera prema težini neurokognitivnih disfunkcija. U našem istraživanju to nije tako očito. Do te manje razlike moglo je doći i zato što su svi indikatori u istraživanju Sauve i suradnika bili standardizirani prema vrijednostima neurokognitivnih testova i domena u populaciji bez mentalnih poremećaja, a u nas prema rezultatima bolesnika s dijagnosticiranom psihozom. Još je jedan važan nalaz Sauve i suradnika usporediv s rezultatom testiranja druge hipoteze u našem istraživanju. Naime, Sauve i suradnici nisu uočili razlike između bolesnika s prvom i s ponovljenim epizodama psihoze unutar istih klastera oblikovanih na temelju neurokognitivnog funkcioniranja. Sukladno tome, u našem istraživanju najbolje slaganje s empirijskim podatcima pokazao je djelomično ograničeni model („Model 2“) u kojem su aritmetičke sredine indikatora bile jednake između dva uzorka unutar svakog latentnog profila. Drukčije rečeno, u našoj glavnoj analizi druge hipoteze nismo uočili relevantne razlike između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom unutar pojedinih latentnih profila. S obzirom da je naša eksplorativna analiza djelomičnih strukturalnih sličnosti ukazala na tek nešto slabije slaganje modela u kojem su pojedini indikatori i cijeli treći profil najslabijeg neurokognitivnog funkcioniranja bili ostavljeni slobodnima razlikovati se između dva uzorka, zaključili smo da je ponovljivost rezultata o strukturalnoj sličnosti slaba. Rezultati Sauve i suradnika ukazuju na suprotno i potkrepljuju zaključak da razlike u strukturi pojedinih latentnih profila doista ne postoje u uzorcima.

Istraživanje sa statističkom analizom usporedivom s našom proveli su Lim i suradnici (198). Na razmjerno velikom uzorku bolesnika sa shizofrenijom (n = 767) proveli su analizu latentnih profila kognitivnog funkcioniranja te mjerenje stabilnosti tih profila tijekom vremena. U tom su istraživanju prepoznata četiri profila: profil manjih oštećenja, dva profila srednje razine oštećenja koji su se razlikovali prema rezultatima testova izvršnih funkcija te profil s generaliziranim deficitom. Zanimljivo zapažanje bilo je da je veliki broj pacijenata klasificiran u kognitivni latentni profil manjih oštećenja te profil sa „srednjom razinom oštećenja“. Ovakvu raspodjelu autori su objasnili relativno niskom razinom negativnih simptoma (aritmetička sredina rezultata podljestvice PANSS negativnih simptoma kod profila s generaliziranim deficitom iznosila je 17) što je moglo biti povezano s relativno dobrim neurokognitivnim funkcioniranjem, ali i naglašavaju da je kod „manje oštećenog“ kognitivnog profila i dalje bilo prisutno kognitivno oštećenje u odnosu na zdravu populaciju. Ovi rezultati se razlikuju od naših, u kojima je prepoznata veća zastupljenost srednjeg i najlošijeg profila, u odnosu na najbolji profil u uzorku pacijenata sa shizofrenijom što je i u skladu sa sustavnim pregledom napravljenim od strane Carruthersa i suradnika prema kojem skupini značajne kognitivne deterioracije pripada 44% ukupnog uzorka u osam studija (n = 2220)

(157). Iako je jasno da se radi o heterogenom poremećaju, ovakva razlika u dobivenim rezultatima doista bi se mogla objasniti i prisutnošću i varijabilnosti negativnih simptoma unutar ispitivanih populacija. U našem profilu najlošijeg neurokognitivnog funkcioniranja, aritmetička sredina podljestvice PANSS negativnih simptoma iznosila je 27, a prema originalnoj publikaciji PANSS ljestvice koju su njezini autori, Kay i suradnici testirali na pacijentima sa shizofrenijom, aritmetička sredina podljestvice PANSS negativnih simptoma bila je 21 (178). Spomenuto istraživanje Lim i suradnika rađeno je na uzorku iz populacije bolesnika sa shizofrenijom manje težine simptoma što se vidi i razmjerno niskim ukupnim rezultatima PANSS pri uključivanju. Naime, taj je uzorak osim u bolnicama, biran iz populacije liječene u rehabilitacijskim centrima, domovima zdravlja i vanjskim ambulantama bolnica, a jedan od kriterija uključivanja bio je završenih barem šest razreda osnovne škole (199). Na taj je način biran prigodni uzorak iz populacije s blažim psihotičnim simptomima nego u našem istraživanju čiju su ciljanu populaciju činili bolesnici liječeni u tercijarnim, specijaliziranim psihijatrijskim ustanovama.

Rezultati našeg i većine prethodno spomenutih istraživanja pokazuju da je razlika u latentnim neurokognitivnim profilima kod pacijenata s PEP i sa shizofrenijom više kvantitativne nego kvalitativne naravi, što indirektno upućuje na kliničku relevantnost tzv. „staging“ modela shizofrenije (200). Čini se da je veća vjerojatnost kako tijekom trajanja psihotičnog poremećaja dolazi samo do kvantitativnih, a ne i do kvalitativnih promjena u latentnim profilima, klasterima ili podskupinama različitog neurokognitivnog funkcioniranja. Te podskupine, kako smo pokazali, doista jesu zasebne, međusobno različite, a unutar sebe razmjerno homogene skupine pacijenata, no njihove promjene tijekom trajanja psihotičnog poremećaja prije su samo kvantitativne naravi. U našem je istraživanju, u kojem je trajanje psihotičnog poremećaja operacionalizirano razlikom PEP/shizofrenija, takav zaključak djelomično potvrđen, a takav je zaključak i većeg broja drugih istraživanja (166,198). Potrebna su dodatna istraživanja i danas još nije moguće zaključiti taj istraživački problem zadovoljavajućom razinom dokaza, ali za sada se čini vjerojatnijim da tijekom trajanja psihotičnog poremećaja, odnosno tijekom današnjeg standardnog liječenja dolazi do daljnjeg propadanja neurokognitivnih funkcija koje je usporedive težine u različitim neurokognitivnim domenama. Iako su neka istraživanja pronašla manje poremećaje neurokognitivnih funkcija u pacijenata s PEP nego u pacijenata sa shizofrenijom (201–203) ipak većina studija ukazuje na razmjerno stabilan tijek pogoršanja neurokognitivnih funkcija od PEP u shizofreniju odnosno pogoršanje tijekom trajanja bolesti (99,134,204). Dakle, čini se da se najčešće radi o pogoršanju, a ne stagnaciji ili poboljšanju te da su te promjene kvantitativne, a ne kvalitativne ili strukturne.

Ako bi opisana hipoteza o primarno kvantitativnim promjenama bila točna, to bi možda dijelom bilo u skladu s neurorazvojnim i neurodegenerativnim teorijama shizofrenije prema kojima bi neurokognitivni simptomi predstavljali poremećaj tijekom razvoja mozga ili pak posljedicu neurodegenerativnih procesa s početkom i prije pojave prvih psihotičnih simptoma (131,143). I doista, veći broj istraživanja nalazi kako su blagi neurokognitivni poremećaji prisutni u osoba s visokim rizikom za razvoj psihoze, kako su ti poremećaji neurokognitivnih funkcija češći i teži u usporedbi sa populacijom s niskim rizikom ili bez rizika za razvoj psihoze (76,205), ali i da su slabijeg intenziteta u usporedbi s osobama s razvijenim psihotičnim poremećajem (134). Štoviše, čini se kako je struktura poremećaja neurokognitivnih funkcija slična u bolesnika kojima se psihoza prvi puta javila u različitoj kronološkoj dobi, osim u podskupini s izrazito kasnim nastankom poremećaja, primjerice u pacijenata koji su PEP doživjeli u dobi > 60 godina kada na neurokognitivne funkcije mogu početi djelovati nepovoljni čimbenici neovisni o psihozi, primjerice početak demencije (206).

5.1.3. Povezanost latentnih neurokognitivnih profila sa psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem

Najkonzistentniji rezultat dobiven istraživanjem povezanosti latentnih neurokognitivnih profila i psihopatologije je statistički značajna i klinički relevantna povezanost rezultata PANSS podljestvice negativnih simptoma s tri latentna profila u uzorku iz populacije s PEP. U uzorku pacijenata s PEP, težina negativnih psihotičnih simptoma bila je najblaža u ispitanika s prvim latentnim neurokognitivnim profilom („najboljim“), a najteža u onih s trećim („najlošijim“). Druge upotrijebljene mjere težine psihopatologije ili nisu bile statistički značajno povezane s tri latentna profila (pozitivni i generalni psihotični simptomi, impulzivnost, depresija, agresivnost) ili su te povezanosti bile vrlo slabe i ispod razine kliničke relevantnosti (ukupna težina psihotičnih simptoma). U uzorku pacijenata sa shizofrenijom, rezultati niti jedne ljestvice psihopatologije nisu bili statistički značajno povezani s tri latentna neurokognitivna profila. U ovom istraživanju nismo dobili statistički značajnu povezanost latentnih neurokognitivnih profila i općeg funkcioniranja u dva ispitivana uzorka.

Povezanost psihotičnih simptoma i kognitivnog funkcioniranja u populaciji s PEP zapažena je u više ranijih istraživanja (166,190,207,208). Iako se metodološki radi o različitim istraživanjima, naši rezultati su u skladu sa dosadašnjim spoznajama prema kojima su izraženi negativni psihotični simptomi prisutni u PEP podskupinama sa većim kognitivnim deficitima (189,190). Zajednička osnova ovih obilježja bolesti mogla bi objasniti povezanost profila i negativnih simptoma čemu govori u prilog i naš rezultat prema kojem je težina negativnih psihotičnih simptoma najblaža u ispitanika s prvim latentnim neurokognitivnim profilom („najboljim“), a najteža u onih s trećim („najlošijim“) profilom (198). Dokazano je da su negativni simptomi snažno povezani s neurokognicijom i socijalnom kognicijom kod pacijenata s PEP (209), odnosno da difuzno kognitivno oštećenje može biti prediktivni faktor kontinuiteta i intenziteta negativnih simptoma tijekom prvih godina liječenja ove skupine pacijenata što ima i negativan utjecaj na ishod liječenja (210). Prisutnost oštećenja specifičnih domena, poput verbalne memorije zabilježeno je u istraživanju Zanellija i suradnika, što je u skladu i s našim rezultatima (191). Moguće objašnjenje ovog rezultata, odnosno različito oštećenje pojedinih neurokognitivnih domena, u ovome slučaju verbalne memorije, može se povezati s negativnim simptomima bolesti. Naime i u prijašnjim istraživanjima uočena je povezanost negativnih simptoma s lošijom verbalnom memorijom u PEP (208). Pokazalo se da alogija (poteškoće s govorom), koja predstavlja bitni negativni simptom bolesti ima značajnu inverznu povezanost s verbalnom memorijom. U tome smislu, određivanje podskupina na temelju kognitivnih deficita uzimajući u obzir i negativne simptome bolesti, moglo bi biti osobito korisno za identifikaciju pojedinaca sa lošijim kognitivnim sposobnostima (primjerice naš treći „najlošiji“ profil) jer bi nam to omogućilo individualiziranu terapiju sa ciljem poboljšanja kognitivnih sposobnosti, redukciji negativnih simptoma i posljedično boljeg funkcionalnog ishoda (198).

U većem broju istraživanja zabilježena je povezanost pozitivnih, negativnih i generalnih psihotičnih simptoma s kognitivnim deficitima i u uzorku pacijenata sa shizofrenijom (211–214). Neka presječna istraživanja su pokazala povezanost između kognitivnih deficita i negativnih simptoma, posebice u domenama izvršnih funkcija, verbalne memorije i vizualno-spacijalnih sposobnosti (215–217). Međutim, druga istraživanja su prikazala suprotno. Rubin i suradnici su izvijestili o korelaciji između pozitivnih simptoma i kognitivnih deficita, a nisu pronašli poveznicu između negativnih simptoma i kognitivnih deficita (218). Ovakva nekonzistentnost rezultata mogla bi se objasniti izborom različitih neurokognitivnih testova, različitog kliničkog stadija bolesti, veličinom uzorka, ali i objektivnom heterogenošću simptoma u bolesnika sa shizofrenijom.

Moguće je više objašnjenja za izostanak takve povezanosti u našem uzorku pacijenata sa shizofrenijom. U našem istraživanju uzorak PEP je skupina ispitanika akutnih, dotad neliječenih

pacijenata, s početno višom razinom pozitivne, negativne i generalne psihopatologije u odnosu na pacijente sa shizofrenijom. S druge strane uzorak pacijenata sa shizofrenijom može na neki način biti i više heterogen, s obzirom na trajanje bolesti, različitog stupnja ukupnih psihotičnih simptoma, broju dosadašnjih epizoda epizoda, životnog stila, komorbiditeta, socioekonomskog statusa i funkcionalnog oštećenja kroz vrijeme što može smanjiti statističku snagu uzorka (162,163). Možemo pretpostaviti da homogeniji uzorak, kao što je PEP, sa sličnim trajanjem bolesti, sličnim specifičnostima psihopatologije, kraćim trajanjem liječenja, manjim brojem komorbiditeta i sličnim životnim stilovima može proizvesti pouzdanije rezultate po pitanju utjecaja specifičnih psihotičnih simptoma na neurokognitivno funkcioniranje.

Unatoč nedosljednosti prethodno spomenutih istraživanja, kao i u slučaju pacijenata s PEP različiti modeli su naglasili da negativni simptomi bolesti mogu imati prediktivnu vrijednost funkcionalnog ishoda u shizofreniji (219,220). Intenzitet i specifične kombinacije pojedinih negativnih simptoma (npr. gubitak motivacije i socijalno povlačenje) te kognitivnih deficita mogu imati značajan utjecaj na funkcioniranje u bolesnika sa shizofrenijom (221).

U našem istraživanju nismo pronašli poveznicu između neurokognitivnih profila i pozitivnih simptoma niti u jednoj skupini ispitanika. Usporedive rezultate prikazali su Peng i suradnici u svojem istraživanju u kojem su potvrdili da su negativni simptomi negativno povezani sa određenim kognitivnim domenama, ali nisu pronašli poveznicu sa pozitivnim simptomima (207). Rezultat istraživanja Sauve i suradnika prema kojem između dva prepoznata klastera lošijeg neurokognitivnog funkcioniranja ne postoje razlike u intenzitetu halucinacija niti - što može biti posredan, surogat pokazatelj istoga - između preporučenih doza antipsihotika, u skladu je s našim rezultatom o nepostojanju statistički značajne niti klinički relevantne povezanosti tri latentna neurokognitivna profila s rezultatom podljestvice PANSS težine pozitivnih simptoma (166). Taj rezultat, međutim, nije jednoznačno u skladu s rezultatima istraživanja Sauve i suradnika, jer su u tom istraživanju u dvoklasterskoj soluciji postojale statistički značajne razlike u težini pozitivnih simptoma i preporučenim dozama antipsihotika. U tom su istraživanju kao i u još nekima (198), a za razliku od našega uočene razlike u rezultatima PANSS i dozama antipsihotika između krajnjih latentnih profila ili klastera, dakle onih s najboljim i s najlošijim neurokognitivnim funkcioniranjem. Prvi izbor terapije koji se koristi u liječenju shizofrenije su antipsihotici. Iako su vrlo efikasni u reduciranju pozitivnih simptoma, antipsihotici su se pokazali slabije uspješnim u liječenju negativnih simptoma, a neuspješnim u tretmanu kognitivnih simptoma. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da latentni neurokognitivni profili nisu povezani s pozitivnim simptomima bolesti, što bi moglo govoriti u prilog različite patogeneze te biti glavni uzrok ograničenog učinka antipsihotika na kognitivne funkcije.

Rezultati našeg istraživanja nisu pronašli statistički značajnu povezanost između latentnih neurokognitivnih profila i svakodnevnog funkcioniranja. Mogući razlog ovih rezultata može biti povezan i sa korištenom ljestvicom za procjenu funkcioniranja u ovome istraživanju. Prema dostupnoj literaturi, neki autori navode da je GAF ljestvica možda nedovoljno precizna za procjenu socijalnog funkcioniranja. Naime ista se interpretira kao ukupna vrijednost, bez uključivanja zasebnih domena funkcioniranja poput funkcioniranja unutar određenih uloga (npr. na poslu), vještina potrebnih za samostalni život ili međuljudskih odnosa (222). Povezanost između neurokognicije i funkcionalnog ishoda pronađena je u presječnim i prospektivnim istraživanjima provedenim na oboljelim od shizofrenije, PEP i u skupini sa ultra visokim rizikom (149,223,224). Međutim, istraživanja su pokazala da je predviđanje uz pomoć neurokognitivnog funkcioniranja znatno jednostavnije za one koji će imati loš ishod u odnosu na predviđanje onih koji će se oporaviti (225,226). Iako u ovome istraživanju nije pronađena značajna povezanost između neurokognicije (neurokognitivnih profila) i svakodnevnog funkcioniranja, razinu svakodnevnog funkcioniranja nikako ne treba zanemariti pošto se ona može smatrati konačnim ciljem liječenja (postizanje funkcionalne remisije).

U našem istraživanju nismo pronašli povezanost s drugim upotrijebljenim mjerama težine psihopatologije poput impulzivnosti, agresivnosti i depresije. Prema podacima iz dosadašnje literature kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima pronađena je povezanost između kognitivnih funkcija, agresivnosti i impulzivnosti. Primjerice, prema Barkataki i suradnicima (227) pacijenti sa shizofrenijom kod kojih je prezentirano nasilno ponašanje su imali lošije rezultate mjerenja izvršnih funkcija. Izvršne funkcije spadaju u kognitivne procese koji su potrebni za usmjeravanje ponašanja prilikom ostvarenja određenog cilja. Povezanost izvršnih funkcija i nasilnog ponašanja zabilježeno je i u istraživanju od Lamsma i suradnika (228). Osim izvršnih funkcija u tome istraživanju sa nasilnim ponašanjem povezuje se i teorija uma. Budući da su izvršne funkcije i teorija uma ključni elementi za socijalnu prilagodbu, očekivano je da oštećenja ovih kognitivnih funkcija mogu biti u osnovi nasilnog ponašanja. U drugim istraživanjima nije pronađena povezanost lošijih rezultata neuropsihologijskog testiranja i nasilnog ponašanja kod pacijenata sa shizofrenijom (229).

Kao što je prethodno navedeno, u našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnu povezanost sa impulzivnim i agresivnim simptomima. Naime, prilikom interpretacije rezultata vezanih i uz impulzivnost i uz agresivnost potreban je oprez s obzirom da isti mogu biti pod utjecajem pristranosti odgovora. Ovi su simptomi u našem istraživanju procjenjivani pomoću samoocjenskih upitnika koje su ispunjavali pacijenti u akutnoj fazi bolesti što je za realnu posljedicu moglo dovesti do reducirane objektivnosti dobivenih odgovora/rezultata, posebice kod pacijenata sa shizofrenijom (s obzirom na trajanje bolesti i prisutna neurokognitivna oštećenja).

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu korelaciju između latentnih neurokognitivnih profila i depresivnih simptoma. Razlog izostanka povezanost između latentnih neurokognitivnih profila i depresivnih simptoma u ovom istraživanju može biti i u razini intenziteta simptoma u naših ispitanika koja potencijalno nije bila dovoljna da bismo uspjeli dobiti značajne korelacije. Izostanak takve povezanosti mogao je nastupiti zbog dobi pacijenata uključenih u naše istraživanje koja je ipak manja u odnosu na dob u kojoj se češće kod pacijenata sa shizofrenijom javlja depresija. Naime depresija može nastupiti u bilo kojoj dobi kod pacijenata sa shizofrenijom, no ipak se do 75 % učestalije javlja u starijih (230). Depresija se češće javlja u kroničnih pacijenata sa shizofrenijom iz nekoliko razloga; Depresivni simptomi su povezani s uvidom i negativnom percepcijom bolesti što je često prisutno kod pacijenata sa shizofrenijom, a izostaje kod pacijenata s PEP. Nadalje, pacijenti s kroničnom shizofrenijom nakon prekida uzimanja terapije mogu razviti sekundarne depresivne simptome. Različite upalne promjene u mozgu zabilježene u pacijenata s kroničnom shizofrenijom mogu smanjiti aktivnost u ventralnom striatumu te posljedično dovesti do razvoja depresije (230).

5.2. Kvalitete istraživanja

S obzirom da su informacijski kriteriji, kao i BLRT i test omjera izglednosti za testiranje mjerene invarijantnosti latentnih profila između grupa osjetljivi na razlike u veličinama uzoraka iz uspoređivanih populacija (231), kvaliteti ovog istraživanja doprinijela je činjenica da su uzorci iz populacije s PEP i sa shizofrenijom bili usporedive veličine. Nadalje, ovo istraživanje je provedeno na relativno velikom i homogenom uzorku ispitanika sa relativno opsežnom baterijom neurokognitivnih testova. Strogi uključujući i isključujući kriteriji doprinjeli su homogenosti uzorka.

5.3. Ograničenja istraživanja

Odabirom susljednog uzorka dobiveni rezultati ne mogu se smatrati reprezentativnim za opću populaciju pacijenata s PEP i sa shizofrenijom u Republici Hrvatskoj. Rijetko provodljivo rješenje bilo bi umjesto susljednoga birati sustavni uzorak s nešto većim korakom između dva uključena ispitanika. Međutim, s obzirom na veličinu raspoložive populacije sa shizofrenijom takav bi postupak uključivanje sudionika možda produžio preko prihvatljive razine. Susljedni uzorak je osjetljiv na sezonalnost. Međutim, uključivanje sudionika u ovom je istraživanju trajalo dvije godine i mogući nepovoljni učinak bi razdoblje uključivanja moglo imati isključivo u slučaju cikličnosti duže od dvije godine.

U ovakvom, presječnom istraživanju, nemoguće je znati hoće li profili domena neurokognitivnih funkcija u uzorku iz populacije s PEP biti reprezentativni za tu istu populaciju nakon nekog vremena, kao ni jesu li latentni profili prepoznati u uzorku iz populacije sa shizofrenijom reprezentativni za tu istu populaciju u vrijeme PEP. Jedino valjano rješenje ovog problema bila bi studija prospektivnog ustroja u kojoj bi analiza latentnih profila bila učinjena više puta tijekom dužeg vremena.

Impulzivnost i agresivnost ispitivali smo ljestvicama za samostalno ispunjavanje koje može imati različite metrijske kvalitete ili mjernu invarijantnost između uzorka iz populacije s PEP i one sa shizofrenijom. Naime rezultati ovakvih upitnika za samoprocjenu mogu biti pod utjecajem pristranosti odgovora.

5.4. Buduća istraživanja

Ovo je istraživanje provedeno na uzorku pacijenata s PEP u akutnoj fazi bolesti do tri tjedna nakon primitka na liječenje odnosno neposredno nakon postizanja inicijalne suradljivosti. Sukladno tome, istraživanje je na uzorku pacijenata sa shizofrenijom provedeno u akutnoj fazi bolesti, također do tri tjedna nakon primitka na liječenje. Međutim, između prodromalne faze u pacijenata s izrazito visokim rizikom za razvoj psihoze, PEP, aktivne i rezidualne faze vjerojatno postoje značajne razlike u neurokognivnom funkcioniranju, kako globalno, tako i po pojedinim domenama (232,233). Budućim istraživanjima svakako bi trebalo obuhvatiti i te druge faze bolesti, te selektirati homogene skupine pacijenata po fazama bolesti što bi potencijalno omogućilo dodatno razumijevanje problema neurokognitivnog funkcioniranja u pacijenata s PEP što je bio predmet ovog istraživanja. Nadalje, osim specifične faze i samo trajanje bolesti može utjecati na neurokognitivno funcioniranje i samim time na razlike u latentnim neurokognitivnim profilima te u povezanosti tih profila s psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem (134).

Glavnu slabost unutarnje valjanosti u dijelu ovog istraživanja koji se bavi usporedbom uzoraka pacijenata s PEP i onih sa shizofrenijom moglo bi se pokušati riješiti prospektivnom kohortnom studijom u kojoj bi pacijenti bili uključeni u akutnoj fazi PEP nakon postizanja inicijalne suradljivosti, a zatim praćeni određeni vremenski period. Time bi bila omogućena usporedba latentnih profila domena neurokognitivnih funkcija u istih pacijenata u vrijeme PEP te kasnije sa shizofrenijom što bi nam pružilo dodatne spoznaje o samoj dinamici neurokognitivnih funkcija tijekom više faza bolesti.

Radi povećavanja vanjske valjanosti, odnosno smanjivanja ograničenja uzorka prema susljednom tipu, buduća istraživanja trebalo bi provesti na nacionalnoj razini, uključujući ostale psihijatrijske bolnice, klinike, opće odjele, kao i različite službe gdje se pacijenti s psihozom mogu liječiti (ambulantno, dnevnobolnički). Iako vrlo zahtjevno, takvo bi istraživanje omogućilo zaključke na razini populacije pacijenata s psihozom i shizofrenijom.

Budućim istraživanjima trebalo bi provjeriti hipotezu o strukturalnim razlikama, odnosno hipotezu prema kojoj je barem jedan latentni profil domena neurokognitivnih funkcija različite naravi između populacija s PEP i shizofrenijom. Valjalo bi, dakle, provjeriti hipoteze o razlikama između dviju podskupina: one s dobrim vizualno-spacijalnim, a lošim jezičnim funkcijama u pacijenata s PEP te one s dobrim jezičnim funkcijama u bolesnika sa shizofrenijom. Specifične

strukturalne razlike zapažene su u našem, ali i u prethodno citiranim istraživanjima te bi potencijalno i one mogle predstavljati specifična obilježja ovih skupina bolesnika (167).

S obzirom na težinu psihopatologije, u budućim istraživanjima posebnu bi pažnju valjalo posvetiti negativnim simptomima. U ovom su istraživanju oni mjereni podljestvicom PANSS, i dalje najčešće upotrebljavanom mjerom negativnih simptoma shizofrenije. Međutim, faktorska struktura podljestvice negativnih simptoma PANSS ne odgovara stručnom konsenzusu Kolaboracije za unaprjeđenje mjerenja negativnih simptoma u shizofreniji (engl. *Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia; CANSAS*) te rezultatima velikog broja istraživanja koja potvrđuju kroskulturno invarijantnu petodimenzonalnu strukturu negativnih simptoma shizofrenije: zaravnjeni afekt, alogia, avolicija, anhedonija i asocijalnost (70,234–236). Ovo se istraživanje bavilo samo ukupnom težinom negativnih simptoma i upotrijebljena podljestvica PANSS je za tu svrhu upotrebljiv instrument, međutim, na temelju dobivenih rezultata ovog istraživanja, u budućim bi istraživanjima valjalo testirati hipotezu o razlikama u povezanosti latentnih profila domena neurokognitivnih funkcija s pojedinim dimenzijama negativnih simptoma, primjerice verbalne memorije s alogijom (208). Zato bi u budućim istraživanjima osim podljestvice PANSS trebalo upotrijebiti i jednu od slijedeće dvije ljestvice: Kratku ljestvicu negativnih simptoma (engl. *Brief Negative Symptom Scale; BNSS*) (237) ili Klinički intervju za procjenu negativnih simptoma (engl. *The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; CAINS*) (238,239).

Budućim istraživanjima trebalo bi nastaviti proučavati kognitivnu heterogenost pacijenata s PEP odnosno pokušati replicirati naše rezultate o prisutnosti različitih latentnih neurokognitivnih profila. Naime, svrstavanje pacijenata u određene podskupine na temelju neurokognitivnog funkcioniranja može dati više klinički bitnih informacija od postavljanja same dijagnoze. Diskretne kognitivne deficite nije moguće prepoznati temeljem prezentirane kliničke slike, već je potrebno provesti adekvatno psihologijsko testiranje. Određivanje latentnih neurokognitivnih profila može doprinijeti ranom prepoznavanju shizofrenije u mladih, s obzirom da se prvi neurokognitivni deficiti kod djece roditelja oboljelih od shizofrenije i koja su pod rizikom od kasnijeg razvoja psihoze prema razvojnom modelu shizofrenije (240) mogu javiti već u dobi od 7 godina (241). Također neurokognitivni profili mogu biti pokazatelj težine trenutnog stanja, ponuditi nam uvid u individualni profil deficita oboljele osobe te nam pružiti dobar temelj za planiranje individualiziranog tretmana (242). Već sada postoje određene terapijske metode poput kognitivne remedijacije koje su prikladne za ciljanje specifičnih kognitivnih deficita, no ista se zbog manjka podataka o prisutnim kognitivnim deficitima još uvijek široko ne primjenjuje (243). Krajnji cilj bi trebala biti mogućnost predviđanja razvoja budućih psihotičnih poremećaja kod pojedinih osoba,

kao i prognoziranje budućih funkcionalnih ishoda kod već oboljelih na temelju pripadnosti određenom latentnom profilu domena neurokognitivnih funkcija.

6. ZAKLJUČCI

1) Dokazali smo nehomogenost u uzorku pacijenata s PEP, odnosno postojanje tri latentna neurokognitivna profila u tom uzorku. Tri latentna profila se međusobno razlikuju samo kvantitativno, a ne kvalitativno.
2) Između uzorka pacijenata s PEP i sa shizofrenijom ne postoje razlike u broju niti naravi latentnih neurokognitivnih profila, ali postoje razlike u varijabilnostima pojedinih latentnih profila, u njihovim veličinama, odnosno prevalencijama te u njihovoj povezanosti s težinom negativnih psihotičnih simptoma.
3) U uzorku pacijenata s PEP negativni psihotični simptomi izraženiji su u bolesnika sa „najlošijim“ latentnim neurokognitivnim profilom.
4) Na temelju ovog istraživanja nije moguće tvrditi kako su latentni neurokognitivni profili povezani s impulzivnošću, agresivnošću, depresivnošću i općim funkcioniranjem pacijenata s PEP i sa shizofrenijom.

7. LITERATURA

1. Silva RDDC, Albuquerque SGC, Muniz AD V., Filho PPR, Ribeiro S, Pinheiro PR, i ostali. Reducing the Schizophrenia Stigma: A New Approach Based on Augmented Reality. Comput Intell Neurosci. 2017;2017:1–10.
2. van den Heuvel LL. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th edition). J Child Adolesc Ment Heal. 2014;26(2):157–8.
3. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441–9.
4. Harvey PD, Heaton RK, Carpenter WT, Green MF, Gold JM, Schoenbaum M. Functional impairment in people with schizophrenia: Focus on employability and eligibility for disability compensation. Schizophr Res. 2012;140(1–3):1–8.
5. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2017;4(4):295–301.
6. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: An educational overview. Medicina (B Aires). 2019;55(7):361.
7. Kugathasan P, Stubbs B, Aagaard J, Jensen SE, Munk Laursen T, Nielsen RE. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study. Acta Psychiatr Scand. 2019;140(4):340–8.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, i ostali. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. 2017;16(2):163–80.
9. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2018;191:234–58.
10. Scheewe TW, Jörg F, Takken T, Deenik J, Vancampfort D, Backx FJG, i ostali. Low physical activity and cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A comparison with matched healthy controls and associations with mental and physical health. Front Psychiatry. 2019;10.
11. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression

and bipolar disorder. World Psychiatry. 2015;14(2):119–36.

12. Wander C. Schizophrenia: Opportunities to improve outcomes and reduce economic burden through managed care. Am J Manag Care. 2020;26(3):62–8.
13. World Health Organization. Schizophrenia. 2018.; Dostupno na: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mentalni poremećaji u RH [Internet]. 2018. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Bilten-mentalne.pdf
15. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. J Epidemiol Community Health. 1992;46(3):248–55.
16. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016.godinu. Regist za psihoze Hrvat zavod za javno Zdr. 2017. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf
17. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1470 str.
18. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. Psychiatr Clin North Am. 2007;30(3):323–38.
19. Mitchell J. Siblings: Thinking Theory. Psychoanal Study Child. 2013;67(1):14–34.
20. Ruffalo ML. Understanding Schizophrenia: Toward a Unified Biological and Psychodynamic Approach. Psychoanal Soc Work. 2019;26(2):185–200.
21. Corradi RB. Schizophrenia as a human process. J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry. 2011.;
22. Beck AT, Rector NA. Cognitive approaches to schizophrenia: Theory and therapy. Annu Rev Clin Psychol. 2005;1(1):577–606.
23. Corcoran R, Frith CD. Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. Cogn Neuropsychiatry. 1996;1(4):305–18.
24. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(6):547–52.
25. Asarnow JR, Tompson M, Woo S, Cantwell DP. Is expressed emotion a specific risk factor for depression or a nonspecific correlate of psychopathology? J Abnorm Child Psychol. 2001;29(6):573–83.
26. Amaresha AC, Venkatasubramanian G. Expressed Emotion in Schizophrenia: An Overview. Indian J Psychol Med. 2012;34(1):12–20.

27. Bateson G, Jackson DD, Haley J, Weakland J. Toward a theory of schizophrenia. Behav Sci. 2007;1(4):251–64.
28. Gejman P V., Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2010;33(1):35–66.
29. Maier W, Zobel A, Kühn KU. Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2006;8(1):79–84.
30. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. Schizophr Bull. 2012;38(5):904–7.
31. Bleuler M, Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. Br J Psychiatry. 1986;149(5):661–4.
32. Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, i ostali. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. World J Biol Psychiatry. 2017;18(7):492–505.
33. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. Int Rev Psychiatry. 2004;16(4):260–83.
34. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, i ostali. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. Mol Psychiatry. 2015;20(5):555–62.
35. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. Curr Opin Pharmacol. 2014.;14:97–102.
36. Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: The widening gap between basic and clinical neuroscience. Transl Psychiatry. 2018;8(1):30.
37. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, i ostali. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. Biol Psychiatry. 2013;74(2):106–12.
38. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin MC, i ostali. Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: A multimodal imaging study. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(7):683.
39. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin MC, i ostali. Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. Mol Psychiatry. 2011;16(1):67–75.
40. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, i ostali. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. Frontiers in Psychiatry. 2014;5.

41. Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and mental disorders: A concise review on molecular neuroimaging evidence. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2014;12(3):196–202.
42. Jacobs BL, Fornal CA. Serotonin and behaviour: a general hypothesis, in Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ, urednici. New York: NY:Raven; 1995. 461–470 p.
43. Olivier B. Serotonin: A never-ending story. Eur J Pharmacol. 2015;753:2–18.
44. Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, Arnold PD. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2017;80:372–81.
45. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2014;45:233–45.
46. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. Curr Opin Pharmacol. 2011;11(1):59–67.
47. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(5):204–15.
48. Lim J, Lee SA, Lam M, Rapisarda A, Kraus M, Keefe RSE, i ostali. The relationship between negative symptom subdomains and cognition. Psychol Med. 2016;46(10):2169–77.
49. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? Biochem Pharmacol. 2004;68(8):1507–14.
50. Kang JI, Park HJ, Kim SJ, Kim KR, Lee SY, Lee E, i ostali. Reduced binding potential of GABA-A/benzodiazepine receptors in individuals at ultra-high risk for psychosis: An [18F]-fluoroflumazenil positron emission tomography study. Schizophr Bull. 2014;40(3):548–57.
51. Weinberger DR. Future of Days Past: Neurodevelopment and Schizophrenia. Schizophr Bull. 2017;43(6):1164–8.
52. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. 2014;38:72–93.
53. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, i ostali. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. Neurosci Biobehav Rev. 2016;65:185–94.
54. Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, Calabrò G, Cerminara G, Sampogna G, i ostali. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. Psychiatry Res. 2019;271:23–30.
55. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia

and autism. Dev Neurobiol. 2012;72(10):1272–6.

56. Ursini G, Punzi G, Chen Q, Marenco S, Robinson JF, Porcelli A, i ostali. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. Nat Med. 2018;24(6):792–801.
57. Zheng W, Zhang QE, Cai D Bin, Ng CH, Ungvari GS, Ning YP, i ostali. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: A meta-analysis. J Psychiatr Res. 2018;103:38–45.
58. Jeste D V., Wolkowitz OM, Palmer BW. Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. Schizophr Bull. 2011;37(3):451–5.
59. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: White matter at the center stage. Schizophr Bull. 2014;40(4):721–8.
60. Bohlken MM, Brouwer RM, Mandl RCW, Van Den Heuvel MP, Hedman AM, De Hert M, i ostali. Structural brain connectivity as a genetic marker for schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016;73(1):11.
61. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. Aust New Zeal J Psychiatry. 2017;51(5):500–8.
62. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: What is happening in the schizophrenic brain? Arch Gen Psychiatry. 2002;59(6):553.
63. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for Neuropathology: Gliosis in Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011;69(2):134–9.
64. Gispen-De Wied CC. Stress in schizophrenia: An integrative view. Eur J Pharmacol. 2000;405(1–3):375–84.
65. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2008;4(1):189–216.
66. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. Neurosci Biobehav Rev. 2017;73:191–218.
67. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, i ostali. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. The Lancet Psychiatry. 2019;6(5):427–36.
68. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol.

1977;86(2):103–26.

69. Karlović D, Silić A. Psihopatologija. U: Shizofrenije. 2019.
70. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020;16:519–34.
71. Hettige NC, Bani-Fatemi A, Sakinofsky I, De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia. CNS Spectr. 2018;23(4):253–63.
72. Morrissette DA, Stahl SM. Affective symptoms in schizophrenia. Drug Discov Today Ther Strateg. 2011;8(1–2):3–9.
73. Pompili M, Fiorillo A. Aggression and impulsivity in schizophrenia. Psychiatr Times. 2015;32(7).
74. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ, Sidorenkov G, Boezen HM, Bruggeman R, i ostali. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. Transl Psychiatry. 2020;10(1):244
75. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive deficits in schizophrenia: Understanding the biological correlates and remediation strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018;16(1):7–17..
76. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, i ostali. Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2006;59(9):863–71.
77. Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja MKB-10. Deseta rev. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
78. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. U: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
79. Wells R, Swaminathan V, Sundram S, Weinberg D, Bruggemann J, Jacomb I, i ostali. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: Cognitive, symptom, and functional outcomes. npj Schizophr. 2015;1(1):15043.
80. Bucci P, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, i ostali. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. Acta Psychiatr Scand. 2018;138(3):253–66.
81. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? Schizophr Bull. 2015;41(4):795–800.
82. Althwanay A, AlZamil NA, Almukhadhib OY, Alkhunaizi S, Althwanay R. Risks and Protective Factors of the Prodromal Stage of Psychosis: A Literature Review. Cureus. 2020;12(6):e8639.

83. Chen Y, Farooq S, Edwards J, Chew-Graham CA, Shiers D, Frisher M, i ostali. Patterns of symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: A latent class analysis of UK primary care electronic health records. BMC Med. 2019;17(1):227.
84. Ellis JK, Walker EF, Goldsmith DR. Selective Review of Neuroimaging Findings in Youth at Clinical High Risk for Psychosis: On the Path to Biomarkers for Conversion. Front Psychiatry. 2020;11.
85. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, i ostali. Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis: A Meta-analysisCognitive Functioning in Prodromal Psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(6):562–71.
86. Gonçalves AMN, Dantas C de R, Banzato CEM, Oda AMGR. A historical account of schizophrenia proneness categories from DSM-I to DSM-5 (1952-2013). Rev Latinoam Psicopatol Fundam. 2018;21(4):798–828.
87. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1992;149(9):1183–8.
88. Hanssen MSS, Bijl R V., Vollebergh W, Van Os J. Self-reported psychotic experiences in the general population: A valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders? Acta Psychiatr Scand. 2003;107(5):369–77.
89. Xu LH, Zhang TH, Zheng LN, Li HJ, Tang YY, Luo XG, i ostali. Psychometric properties of prodromal uestionnaire-brief version among Chinese help-seeking individuals. PLoS One. 2016;11(2):e0148935.
90. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, i ostali. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(1):28.
91. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, i ostali. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. Eur Psychiatry. 2015;30(3):405–16.
92. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, i ostali. Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):241.
93. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. Schizophr Res. 2014;154(1–3):100–6.
94. Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. Course of

clinical high-risk states for psychosis beyond conversion. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018;268(1):39–48.

95. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, i ostali. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. Psychiatr Q. 1999;70(4):273–87.
96. Yung AR, McGorry PO. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 1996;22(2):353–70.
97. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).
98. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th izd. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
99. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V., Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. Neuropsychology. 2009;23(3):315–36.
100. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, i ostali. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Clin Psychol Rev. 2017;58:59–75.
101. Weiden PJ, Buckley PF, Grody M. Understanding and treating „first-episode" schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2007;30(3):481–510.
102. Breitborde NJ, Moe AM, Ered A, Ellman LM, Bell EK. Optimizing psychosocial interventions in first-episode psychosis: current perspectives and future directions. Psychol Res Behav Manag. 2017;10:119–28.
103. Álvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the second episode: A systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. Schizophr Bull. 2011;37(3):619–30.
104. Brown E, Bedi G, McGorry P, O'Donoghue B. Rates and Predictors of Relapse in First-Episode Psychosis: An Australian Cohort Study. Schizophr Bull Open. 2020;1(1).
105. Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. Sv. 24, Harvard Review of Psychiatry. 2016;24(2):118–28.
106. Somberg J. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Am J Ther. 2007;14(4):418.
107. Üçok A, Kara İA. Relapse rates following antipsychotic discontinuation in the maintenance phase after first-episode of schizophrenia: Results of a long-term follow-up study. Schizophr Res. 2020;225:31–8.
108. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P

T. 2014;39(9):638–45.

109. Thompson A, Winsper C, Marwaha S, Haynes J, Alvarez-Jimenez M, Hetrick S, i ostali. Maintenance antipsychotic treatment versus discontinuation strategies following remission from first episode psychosis: systematic review. BJPsych Open. 2018;4(4):215–25.
110. Kishi T, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, i ostali. Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. Psychol Med. 2019;49(5):772–9.
111. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, Hegelstad W ten V, Joa I, i ostali. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. Schizophr Bull. 2015;42(1):sbv083.
112. Skonieczna-Żydecka K, Łoniewski I, Stachowska E, Marlicz W, Correll CU. Current and novel approaches to mitigate cardiometabolic adverse effects of second-generation antipsychotics. Int J Neuropsychopharmacol. 2020;23(8):491–5.
113. Jenkins JA, Kontos N. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th ed. J Clin Psychiatry. 2016;77(4):469.
114. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. Mol Neuropsychiatry. 2019;5(2):75–83.
115. Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review. Neuropsychobiology. 2020;79(6):384–96.
116. Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, Adams CE. Antipsychotic combinations for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2017.;2017(10).
117. Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, i ostali. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis. JAMA Psychiatry. 2018;75(6):555.
118. Ventriglio A, Ricci F, Magnifico G, Chumakov E, Torales J, Watson C, i ostali. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. Int J Soc Psychiatry. 2020;66(8):735–47.
119. Palha AP, Esteves MF. The origin of dementia praecox. Schizophr Res. 1997;28(2–3):99–103.
120. Garety PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusions: A critical review of theories and evidence. Br J Clin Psychol. 1999;38(2):113–54.
121. Jakšić N, Akrap L. Uloga neurokognitivnih deficita kod shizofrenije - istraživanja i klinička

praksa. Soc Psihijatr. 2016;44(1):0–13.

122. Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: Neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. Mt Sinai J Med. 2006;73(7):931–40.
123. Toulopoulou T, Picchioni M, Rijsdijk F, Hua-Hall M, Ettinger U, Sham P, i ostali. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: Genetic modeling in twin samples. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(12):1348.
124. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. Neuropsychology. 1998;12(3):426–45.
125. Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2005;57(6):688–91.
126. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, i ostali. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res. 1992;6(3):209–23.
127. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry. 2019;18(2):146–61.
128. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. Schizophr Res. 2013;150(1):42–50.
129. Keefe RSE. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? World Psychiatry. 2008;7(1):22–8.
130. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. Schizophr Res. 2004;72(1):21–8.
131. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? Schizophr Bull. 2014;40(4):744–55.
132. Eisenacher S, Rausch F, Ainser F, Englisch S, Becker A, Mier D, i ostali. Early cognitive basic symptoms are accompanied by neurocognitive impairment in patients with an „at-risk mental state“ for psychosis. Early Interv Psychiatry. 2018;12(4):586–95.
133. Seidman LJ, Shapiro DI, Stone WS, Woodberry KA, Ronzio A, Cornblatt BA, i ostali. Association of neurocognition with transition to psychosis: Baseline functioning in the second phase of the north American prodrome longitudinal study. JAMA Psychiatry. 2016;73(12):1239.
134. Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, i ostali. Neurocognition in schizophrenia: From prodrome to multi-episode illness. Psychiatry Res.

2014;220(1–2):129–34.

135. Trampush JW, Lencz T, Derosse P, John M, Gallego JA, Petrides G, i ostali. Relationship of Cognition to Clinical Response in First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders. Schizophr Bull. 2015;41(6):1237–47.
136. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett AK, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. Neurosci Biobehav Rev. 2019;105:212–9.
137. Helldin L, Mohn C, Olsson AK, Hjärthag F. Neurocognitive variability in schizophrenia spectrum disorders: relationship to real-world functioning. Schizophr Res Cogn. 2020;20:100172.
138. Chen L, Zhao Y, Tang J, Jin G, Liu Y, Zhao X, i ostali. The burden, support and needs of primary family caregivers of people experiencing schizophrenia in Beijing communities: A qualitative study. BMC Psychiatry. 2019;19(1):75.
139. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, i ostali. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2013;143(1):125–31.
140. Allott K, Liu P, Proffitt T-M, Killackey E. Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. Schizophr Res. 2011;125(2–3):221–35.
141. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, i ostali. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(10):1638–48.
142. Pu C, Qiu Y, Zhou T, Yang F, Lu Z, Wang C, i ostali. Gender differences of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia in China. Compr Psychiatry. 2019;95:152132.
143. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. Psychol Med. 2015;45(1):1–9.
144. Yin Y, Tong J, Huang J, Tian B, Chen S, Cui Y, i ostali. Suicidal ideation, suicide attempts, and neurocognitive dysfunctions among patients with first-episode schizophrenia. Suicide Life-Threatening Behav. 2020;50(6):1181–8.
145. Grover S, Sahoo S, Nehra R, Chakrabarti S, Avasthi A. Association of neurocognitive deficits and insight in schizophrenia. Asian J Psychiatr. 2018.;
146. On ZX, Cotton S, Farhall J, Killackey E, Allott K. Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis.

Schizophr Res. 2016;176(2–3):529–32.

147. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Tiedemann T v., Pechler S, Drießlein D, i ostali. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 15-year follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020;270(6):689–98.

148. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, i ostali. Neurocognitive development in first episode psychosis 5years follow-up: Associations between illness severity and cognitive course. Schizophr Res. 2013;149(1–3):63–9.

149. Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantam D, Huddy A, i ostali. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. Schizophr Res. 2003;65(2–3):75–86.

150. Oie M, Sundet K, Rund BR. Neurocognitive Decline in Early-Onset Schizophrenia Compared With ADHD and Normal Controls: Evidence From a 13-Year Follow-up Study. Schizophr Bull. 2010;36(3):557–65.

151. Zhang H, Wang Y, Hu Y, Zhu Y, Zhang T, Wang J, i ostali. Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. Gen Psychiatry. 2019;32(3):e100043.

152. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, i ostali. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. Am J Psychiatry. 2008;165(2):203–13.

153. Mohn C, Lystad JU, Ueland T, Falkum E, Rund BR. Factor analyzing the Norwegian MATRICS Consensus Cognitive Battery. Psychiatry Clin Neurosci. 2017;71(5):336–45.

154. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, i ostali. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. Am J Psychiatry. 2016;173(4):373–84.

155. Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, Patschurek-Kliche K, Scheuerecker J, Decker P, i ostali. Early recognition and disease prediction in the at-risk mental states for psychosis using neurocognitive pattern classification. Schizophr Bull. 2012;38(6):1200–15.

156. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, Watkeys O, Quidé Y. A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. Neuropsychol Rev. 2020;30(4):446–60.

157. Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich C, Sumner PJ, Rossell SL. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. Neurosci Biobehav Rev. 2019;107:252–78.

158. Smucny J, Iosif A-M, Eaton NR, Lesh TA, Ragland JD, Barch DM, i ostali. Latent Profiles of Cognitive Control, Episodic Memory, and Visual Perception Across Psychiatric Disorders Reveal a Dimensional Structure. Schizophr Bull. 2020;46(1):154–62.
159. Sánchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, i ostali. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018;268(7):699–711.
160. Lewandowski KE, Baker JT, McCarthy JM, Norris LA, Öngür D. Reproducibility of Cognitive Profiles in Psychosis Using Cluster Analysis. J Int Neuropsychol Soc. 2018;24(4):382–90.
161. Crouse JJ, Moustafa AA, Bogaty SER, Hickie IB, Hermens DF. Parcellating cognitive heterogeneity in early psychosis-spectrum illnesses: A cluster analysis. Schizophr Res. 2018;202:91–8.
162. Adamowicz K, Kucharska-Mazur J. Dietary Behaviors and Metabolic Syndrome in Schizophrenia Patients. J Clin Med. 2020.;9(2):537.
163. Czepielewski LS, Alliende LM, Castañeda CP, Castro M, Guinjoan SM, Massuda R, i ostali. Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia: results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. Psychol Med. 2021.;1–12.
164. Lambert M, Holzbach R, Moritz S, Postel N, Krausz M, Naber D. Objective and subjective efficacy as well as tolerability of olanzapine in the acute treatment of 120 patients with schizophrenia spectrum disorders. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18(5):251–60.
165. Uren J, Cotton SM, Killackey E, Saling MM, Allott K. Cognitive clusters in first-episode psychosis: Overlap with healthy controls and relationship to concurrent and prospective symptoms and functioning. Neuropsychology. 2017;31(7):787–97.
166. Sauvé G, Malla A, Joober R, Brodeur MB, Lepage M. Comparing cognitive clusters across first- and multiple-episode of psychosis. Psychiatry Res. 2018;269:707–18.
167. Reser MP, Allott KA, Killackey E, Farhall J, Cotton SM. Exploring cognitive heterogeneity in first-episode psychosis: What cluster analysis can reveal. Psychiatry Res. 2015;229(3):819–27.
168. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–4.
169. Schmidt, M Los Angeles CWPS. Rey Auditory Verbal Learning Test: A handbook. Los Angeles: CA: Western Psychological Services.; 1996.
170. Wechsler D. Wechsler memory scale. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation; 1945.

171. Lichtenberger E, Kaufman AS. Essentials of WAIS-IV assessment. New Jersey: John Wiley & Sons; 2009.
172. Hutt ML. The Kohs block-design tests. A revision for clinical practice. J Appl Psychol. 1932;16(3):298–307.
173. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000;55(11):1621–6.
174. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis DC. Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis. Oxford University Press. 1994. 1–179 str.
175. Golden CJ. Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. J Clin Psychol. 1976;32(3):654–8.
176. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19(2):203–14.
177. Fastenau PS, Denburg NL, Hufford BJ. Adult Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for Supplemental Recognition and Matching Trials from the Extended Complex Figure Test. Clin Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect D). 1999;13(1):30–47.
178. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261–76.
179. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary depression scale. Br J Psychiatry. 1993;163(22):39–44.
180. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol. 1995;51(6):768–74.
181. Buss AH, Perry M. The aggression questionnaire. J Pers Soc Psychol. 1992;63(3):452–9.
182. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th revised edition. DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR. 2000.
183. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–98.
184. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermiin LS. Sensitivity and specificity of information criteria. Brief Bioinform. 2020;21(2):553–65.
185. Green MJ, Cairns MJ, Wu J, Dragovic M, Jablensky A, Tooney PA, i ostali. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2013;18(7):774–80.
186. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Ongür D. Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. Psychol Med. 2014;44(15):3239–48.

187. Van Rheenen TE, Cropley V, Zalesky A, Bousman C, Wells R, Bruggemann J, i ostali. Widespread Volumetric Reductions in Schizophrenia and Schizoaffective Patients Displaying Compromised Cognitive Abilities. Schizophr Bull. 2018;44(3):560–74.
188. Dickinson D, Zaidman SR, Giangrande EJ, Eisenberg DP, Gregory MD, Berman KF. Distinct Polygenic Score Profiles in Schizophrenia Subgroups With Different Trajectories of Cognitive Development. Am J Psychiatry. 2020;177(4):298–307.
189. Wenzel J, Haas SS, Dwyer DB, Ruef A, Oeztuerk OF, Antonucci LA, i ostali. Cognitive subtypes in recent onset psychosis: distinct neurobiological fingerprints? Neuropsychopharmacology. 2021;46(8):1475–83.
190. Rodriguez M, Zaytseva Y, Cvrčková A, Dvořaček B, Dorazilová A, Jonáš J, i ostali. Cognitive Profiles and Functional Connectivity in First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders – Linking Behavioral and Neuronal Data. Front Psychol. 2019.;10.
191. Zanelli J, Mollon J, Sandin S, Morgan C, Dazzan P, Pilecka I, i ostali. Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. Am J Psychiatry. 2019;176(10):811–9.
192. Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen K-M, Wallenius E, i ostali. Neuropsychological subtyping of schizophrenia. Psychiatry Res. 2004;129(2):191–9.
193. Gilbert E, Mérette C, Jomphe V, Émond C, Rouleau N, Bouchard R-H, i ostali. Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014;264(4):333–43.
194. Gotra MY, Khalid E, Dykins MM, Hill SK. A-8 Developmental Cognitive Phenotypes in First-Episode Psychosis and Longitudinal Cognitive Change Following Antipsychotic Treatment. Arch Clin Neuropsychol. 2021;36(6):1030–1030.
195. Miley K, Hadidi N, Kaas M, Yu F. Cognitive Training and Remediation in First-Episode Psychosis: A Literature Review. J Am Psychiatr Nurses Assoc. 2020;26(6):542–54.
196. Takeuchi H, Thiyanavadivel S, Fervaha G, Remington G. Neurocognitive Benefits of Second-Generation Antipsychotics Versus Placebo. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(2):274–6.
197. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Psychiatr Scand. 2015;131(3):185–96.
198. Lim K, Smucny J, Barch DM, Lam M, Keefe RSE, Lee J. Cognitive Subtyping in Schizophrenia: A Latent Profile Analysis. Schizophr Bull. 2021;47(3):712–21.

199. Lam M, Collinson SL, Eng GK, Rapisarda A, Kraus M, Lee J, i ostali. Refining the latent structure of neuropsychological performance in schizophrenia. Psychol Med. 2014;44(16):3557–70.
200. Tedja A, Velthorst E, van Tricht M, de Haan L. Preliminary validation of a clinical staging model in schizophrenia and related disorders. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2017.;(aop):CSRP.ATEV.071317.
201. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2002;27(3):188–92.
202. Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, Ratzoni G, Gal G, Harari H, i ostali. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. Schizophr Bull. 2008;34(3):544–54.
203. Townsend LA, Norman RMG. Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. Expert Rev Neurother. 2004;4(1):61–8.
204. McCleery A, Ventura J, Kern RS, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Green MF, i ostali. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. Schizophr Res. 2014;157(1–3):33–9.
205. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, i ostali. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(6):562–71.
206. Hanssen M, van der Werf M, Verkaaik M, Arts B, Myin-Germeys I, van Os J, i ostali. Comparative Study of Clinical and Neuropsychological Characteristics Between Early-, Late and Very-Late-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders. Am J Geriatr Psychiatry. 2015;23(8):852–62.
207. Peng X-J, Hei G-R, Yang Y, Liu C-C, Xiao J-M, Long Y-J, i ostali. The Association Between Cognitive Deficits and Clinical Characteristic in First-Episode Drug Naïve Patients With Schizophrenia. Front Psychiatry. 2021;12.
208. Hovington CL, Bodnar M, Joober R, Malla AK, Lepage M. Impairment in verbal memory observed in first episode psychosis patients with persistent negative symptoms. Schizophr Res. 201.;147(2–3):223–9.
209. Lee EHM, Hui CLM, Chan KPK, Chan PY, Law EYL, Chong CSY, i ostali. The role of symptoms and insight in mediating cognition and functioning in first episode psychosis. Schizophr Res. 2019;206:251–6.
210. Chang WC, Ho RWH, Tang JYM, Wong CSM, Hui CLM, Chan SKW, i ostali. Early-Stage Negative Symptom Trajectories and Relationships With 13-Year Outcomes in First-Episode

Nonaffective Psychosis. Schizophr Bull. 2019;45(3):610–9.
211. Keefe RSE. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(6):633.
212. Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midbøe LJ, Opjordsmoen S, i ostali. Neurocognitive Dysfunction in First-Episode Psychosis: Correlates With Symptoms, Premorbid Adjustment, and Duration of Untreated Psychosis. Am J Psychiatry. 2004;161(3):466–72.
213. Chang WC, Hui CLM, Chan SKW, Lee EHM, Wong GHY, Chen EYH. Relationship between diminished expression and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study. Schizophr Res. 2014;152(1):146–51.
214. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdekens M, Davidson M. Treatment of Cognitive Impairment in Early Psychosis: A Comparison of Risperidone and Haloperidol in a Large Long-Term Trial. Am J Psychiatry. 2005;162(10):1888–95.
215. Bagney A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Santos JL, Jimenez-Arriero MA, i ostali. Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration? Psychopathology. 2013;46(4):241–8.
216. McDowd J, Tang T-C, Tsai P-C, Wang S-Y, Su C-Y. The association between verbal memory, processing speed, negative symptoms and functional capacity in schizophrenia. Psychiatry Res. 2011;187(3):329–34.
217. Bodapati AS, Jenkins LM, Sharma RP, Rosen C. Visual memory uniquely predicts anhedonia in schizophrenia but not bipolar disorder. J Neuropsychol. 2019;13(1):136–46.
218. Rubin P, Holm A, Møller-Madsen S, Videbech P, Hertel C, Povlsen UJ, i ostali. Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. Acta Psychiatr Scand. 1995;92(1):35–43.
219. Rector NA, Beck AT, Stolar N. The Negative Symptoms of Schizophrenia: A Cognitive Perspective. Can J Psychiatry. 2005;50(5):247–57.
220. Ventura J, Hellemann GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Res. 2009;113(2–3):189–99.
221. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2014;29(7):449–55.
222. Cornblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, Bearden CE, i ostali. Preliminary Findings for Two New Measures of Social and Role Functioning in the Prodromal Phase of Schizophrenia. Schizophr Bull. 2007;33(3):688–702.
223. Allott K, Liu P, Proffitt T-M, Killackey E. Cognition at illness onset as a predictor of later

functional outcome in early psychosis: Systematic review and methodological critique. Schizophr Res. 2011;125(2–3):221–35.

224. Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, i ostali. Prediction of Functional Outcome in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. JAMA Psychiatry. 2013;70(11):1133.
225. Faber G, Smid HGOM, Van Gool AR, Wunderink L, Wiersma D, van den Bosch RJ. Neurocognition and recovery in first episode psychosis. Psychiatry Res. 2011;188(1):1–6.
226. González-Blanch C, Perez-Iglesias R, Pardo-García G, Rodríguez-Sánchez JM, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL, i ostali. Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. Psychol Med. 2010;40(6):935–44.
227. Barkataki I, Kumari V, Das M, Hill M, Morris R, Oconnell P, i ostali. A neuropsychological investigation into violence and mental illness. Schizophr Res. 2005;74(1):1–13.
228. Lamsma J, Cahn W, Fazel S. Cognition and violent behavior in psychotic disorders: A nationwide case-control study. Schizophr Res Cogn. 2020;19:100166.
229. Silver H, Goodman C, Knoll G, Isakov V, Modai I. Schizophrenia Patients With a History of Severe Violence Differ From Nonviolent Schizophrenia Patients in Perception of Emotions but Not Cognitive Function. J Clin Psychiatry. 2005;66(03):300–8.
230. Chen Y, Wei L. Prevalence, Influencing Factors, and Cognitive Characteristics of Depressive Symptoms in Elderly Patients with Schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:3645–54.
231. Olivera-Aguilar M, Rikoon SH. Assessing Measurement Invariance in Multiple-Group Latent Profile Analysis. Struct Equ Model A Multidiscip J. 2018;25(3):439–52.
232. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. Psychol Med. 2018;48(3):392–403.
233. Mollon J, David AS, Zammit S, Lewis G, Reichenberg A. Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. JAMA Psychiatry. 2018;75(3):270.
234. Strauss GP, Esfahlani FZ, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Bucci P, i ostali. Network Analysis Reveals the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2019.;45(5):1033–41.
235. Strauss GP, Nuñez A, Ahmed AO, Barchard KA, Granholm E, Kirkpatrick B, i ostali. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2018;75(12):1271.
236. Strauss GP, Ahmed AO, Young JW, Kirkpatrick B. Reconsidering the Latent Structure of

Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. Schizophr Bull. 2019;45(4):725–9.

237. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. Schizophr Bull. 2006;32(2):214–9.
238. Forbes C, Blanchard JJ, Bennett M, Horan WP, Kring A, Gur R. Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). Schizophr Res. 2010;124(1–3):36–42.
239. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. Am J Psychiatry. 2013;170(2):165–72.
240. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. World Psychiatry. 2018;17(2):133–42.
241. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A, Christiani C, Ellersgaard D, Spang KS, i ostali. Assessment of Neurocognitive Functions in 7-Year-Old Children at Familial High Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder. JAMA Psychiatry. 2018;75(8):844.
242. Velthorst E, Meyer EC, Giuliano AJ, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, i ostali. Neurocognitive profiles in the prodrome to psychosis in NAPLS-1. Schizophr Res. 2019;204:311–9.
243. Bowie CR, Bell MD, Fiszdon JM, Johannesen JK, Lindenmayer J-P, McGurk SR, i ostali. Cognitive remediation for schizophrenia: An expert working group white paper on core techniques. Schizophr Res. 2020;215:49–53.

8. SAŽETAK

Kod pacijenata s PEP i shizofrenijom postoje oštećenja neurokognitivnog funkcioniranja. Međutim, postoje neusuglašenosti oko prevalencije i težine oštećenja specifičnih neurokognitivnih funkcija i domena te oko njihovih odnosa. Te nekonzistencije moguće je dijelom objasniti i heterogenošću ciljanih uzorka, odnosno postojanjem podskupina s različitim neurokognitivnim profilima i njihovim različitim povezanostima s drugim parametrima poremećaja te ishodima liječenja. Stoga smo u ovom istraživanju provjerili hipotezu o heterogenosti uzorka pacijenata s PEP i shizofrenijom s obzirom na latentne neurokognitivne profile, istražili razlike PEP i shizofrenije te istražili povezanost tih profila s psihopatologijom i svakodnevnim funkcioniranjem. Potvrdili smo postojanje tri razmjerno homogena profila kod pacijenata s PEP i shizofrenijom. Pokazali smo da se oni strukturalno ne razlikuju, ali da postoji značajna statistička mogućnost pripadanju određenome profilu. Pokazali smo i povezanost psihopatologije, negativnih simptoma sa neurokognitivnim profilima u PEP. Zaključno, svrstavanje pacijenata sa PEP i shizofrenijom u određene profile na temelju kognitivnog funkcioniranja moglo bi biti od važnosti u određivanju fenotipa, specifičnih bioloških mehanizama u pozadini bolesti te određivanju individualiziranog terapijskog pristupa s ciljem boljeg ishoda liječenja.

9. SUMMARY

Patients with first episode psychosis (FEP) and schizophrenia have impaired neurocognitive functioning. However, there are inconsistencies about the prevalence and severity of impairment of specific neurocognitive functions and domains and relationships between this two groups. These inconsistencies can be partly explained by the heterogeneity of this populations, ie the existence of subgroups with different domains of neurocognitive functions and their different relationships with other parameters of the disorder and treatment outcomes. Therefore, in this study, we tested the hypothesis of heterogeneity of populations of patients with FEP and schizophrenia with respect to latent domain profiles of neurocognitive functions. We investigated the differences between FEP and schizophrenia, and investigated the association of these profiles with psychopathology and everyday functioning. We confirmed the existence of three relatively homogeneous profiles in patients with FEP and schizophrenia. We have shown that they do not differ structurally, but that there is a significant statistical possibility of belonging to a certain profile. We also showed the association of psychopathology, more precise negative symptoms with neurocognitive profiles in FEP. In conclusion, classifying patients with FEP and schizophrenia into specific profiles based on cognitive functioning could be important in determining phenotype, specific biological mechanisms underlying the disease, and tailoring an individualized therapeutic approach for better treatment outcome.

10. ŽIVOTOPIS

Porin Makarić rođen je 12. srpnja 1987. godine u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2012. Nakon diplomiranja i odrađenog pripravničkog staža u Klinici za psihijatriju Vrapče, 2014. godine započinje specijalizaciju iz psihijatrije za istu instituciju. Za vrijeme specijalizacije sudjelovao je u sklopu Europske federacije specijalizanata u programu razmjene specijalizanata u Engleskoj, Bristolu. Godine 2015. upisuje Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Pohađao je 2018. godine edukaciju pod pokroviteljstvom Europske psihijatrijske asocijacije o osnovama različitih psihoterapijskih pravaca održanu u Strasbourgu. U edukaciji je iz Kognitivno bihevioralne terapije od 2018. godine, a 2020. godine završio je edukaciju iz seksualne psihoterapije i trening iz ACT-a (terapija prihvaćanja i posvećenosti). U lipnju 2019. godine završava specijalizaciju iz psihijatrije od kada radi u Zavodu za afektivne poremećaje. Dosadašnji znanstveni rad očituje se autorstvom i suautorstvom u više indeksiranih publikacija te znanstvenih projekata. Aktivno je sudjelovao na više europskih i svjetskih kongresa na kojima je prezentirao veći broj znanstvenih radova.