

Uloga neurokognitivnih deficita kod shizofrenije – istraživanja i klinička praksa

/ The role of neurocognitive deficits in schizophrenia – studies and clinical practice

Leonida Akrap, Nenad Jakšić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

University Hospital Centre Zagreb, Department of Psychiatry, Zagreb, Croatia

Shizofrenija je kronična psihijatrijska bolest koju, osim pozitivne i negativne simptomatike, karakterizira deficitarno kognitivno funkcioniranje. U ovom preglednom radu opisali smo opće intelektualne, kao i specifične kognitivne sposobnosti tipično narušene kod pacijenata sa shizofrenijom. Pokušali smo odgovoriti na pitanja vezana uz njihovu učestalost, dijagnostičku specifičnost, odnos s ostalim simptomima bolesti, longitudinalni tijek i neuroanatomsku podlogu. Navedene kliničke implikacije ovih istraživanja odnose se na upotrebu standardne neuropsihologijske dijagnostike te provođenje nefarmakoloških oblika tretmana, poput kognitivne remedijacije i kognitivne rehabilitacije. Podrobnije je opisan relativno noviji oblik terapije - tzv. metakognitivni trening (MKT) za shizofreniju - pri čemu provedene empirijske studije ukazuju na obećavajuću tretmamsku učinkovitost. Općenito govoreći, relevantnost istraživanja kognitivnih deficita leži u potencijalnim mogućnostima predviđanja razvoja budućih psihotičnih poremećaja kod pojedinih osoba, kao i u prognoziranju funkcionalnih ishoda kod već oboljelih.

/ Schizophrenia is a chronic psychiatric disease characterized by deficient cognitive functioning, along with positive and negative symptomatology. In this review we describe the general intellectual as well as the specific cognitive abilities typically impaired in patients with schizophrenia. We also tried to answer questions regarding prevalence, diagnostic specificity, relations to other disease symptoms, longitudinal course, and neuroanatomical underpinnings. The clinical implications of these questions are related to the use of standard neuropsychological diagnostics and nonpharmacological treatment options, such as cognitive remediation and cognitive rehabilitation. We provided a more detailed description of a recently devised therapeutic modality – metacognitive training (MCT) for schizophrenia – with empirical studies suggesting promising treatment efficacy. In general, the relevance of research into cognitive deficits lies in the potential ability to predict future psychotic disorders among certain individuals, as well as in anticipating functional outcomes among those already suffering from this illness.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Nenad Jakšić, mag. psih.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za psihijatriju
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nenad_jaksic@yahoo.com

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:

shizofrenija / *schizophrenia*
neurokognitivni deficiti / *neurocognitive deficits*
neuropsihologijska dijagnostika / *neuropsychological diagnostics*
kognitivna rehabilitacija / *cognitive rehabilitation*
metakognitivni trening / *metacognitive training*

Premda su pioniri proučavanja shizofrenije, poput Kraepelina i Bleulera, kognitivne (intelektualne) deficite opisali kao temeljne manifestacije bolesti, do početka 90-tih godina prošlog stoljeća prevladavalo je shvaćanje kognitivnih deficita kao sporednih pojava, epifenomena drugih karakteristika, tj. pozitivnih i negativnih simptoma bolesti (1,2). Iako do sada nisu uvedeni u DSM i MKB klasifikacijske sustave kao dijagnostički kriteriji za shizofreniju, za što ima argumenata i zagovornika (3), dosljedno *suвременoj konceptualizaciji shizofrenije kao bolesti mozga*, posljednjih 20-ak godina dolazi do promjene istraživačke paradigme i „promocije“ kognitivnih deficita iz sekundarnih u *fundamentalne simptome, direktne manifestacije neuropatologije shizofrenije* (4). Dijelom i zbog relativne mjerljivosti, tj. lakoće njihova operacionaliziranja (zadacima i testovima), kognitivni deficiti postali su ključne varijable u istraživanjima etiologije, tijekom i ishoda shizofrenije, ujedno i predmet i sredstvo istraživanja funkcioniranja mozga.

Porast interesa za kogniciju shizofrenih pacijenata paralelan je s razvojem kognitivne neuroznanosti i tehnologije slikovnog prikazivanja funkcioniranja mozga (5). Iz tog zajedništva dijelom dolazi i poticaj za dodavanje prefiksa neurokognitivni kojim se ističe kako su u centru pažnje cerebralne reprezentacije spoznajnih funkcija. Također, novom terminologijom nastoji se razlikovati kognitivne deficite od drugih promjena kognicije, npr. sadržajnih poremećaja mišljenja u shizofreniji. Doista, ako bismo kogniciju shvatili široko, kao spoznaju sebe i realiteta, shizofreniju bi se u cjelini moglo nazvati „velikim kognitivnim poremećajem“. Uobičajeno je ipak (neuro)kognitivne deficite definirati uže: *kao privremene ili trajne poremetnje mentalnih sposobnosti, počevši od nižih razina procesiranja informacija (pažnje, percepcije) do najsloženijih intelektualnih funkcija (apstraktnog mišljenja, pamće-*

nja, učenja i opće inteligencije), koje registramo i kvantificiramo (neuro)psihologijskim testovima i zadacima. Opći cilj neurokognitivnog pristupa jest usporediti obrazac učinka shizofrenih pacijenata s obrascem pacijenata s ozljedama mozga na standardiziranim testovima i zadacima, kako bi se analogno mogle identificirati mozgovne abnormalnosti koje karakteriziraju shizofreniju (6,7).

TEMELJNA I KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

Stručni i znanstveni radovi o kogniciji shizofrenih pacijenata broje se u tisućama. Opći im je cilj omogućiti uvid u prirodu i etiologiju shizofrenije, ali i poboljšanje dijagnostike, prognoze i tretmana oboljelih (8). Po osnovnoj metodologiji najčešće se radi o interdisciplinarnim istraživanjima s manjim brojem ispitanika koja koriste funkcionalne snimke mozga pri izvođenju određenog kognitivnog zadatka, obično kompjuterski prezentiranog u laboratorijskim uvjetima (više ili manje eksperimentalni nacrti) ili kliničkim istraživanjima koja pretežno uspoređuju rezultate dobivene u standardiziranim baterijama testova i zadataka poznatih skupina pacijenata (npr. shizofreni pacijenti vs. normalni ispitanici vs. druge kliničke skupine) (9).

Metodološki problemi

U „šumi“ mnogobrojnih i često kontradiktornih podataka iz literature nije se lako snaći. Nestrupljiviji lako mogu steći dojam da je u shizofreniji ometeno gotovo sve i ništa posebno. Zato je važno procijeniti metodološku kvalitetu studija odnosno izvore ograničenja generalizacije rezultata. Primjerice, često nije moguće komparirati rezultate studija koje koriste nazgled ili nominalno slične zadatke, ali koji nisu normativno usklađeni prema varijanci, diskriminativnosti („težini“), senzornom modalitetu i slično (10). Također, pitanje veličine uzorka

nije rješivo samo povećanjem broja ispitanika jer se tako nužno povećava heterogenost obuhvaćenih shizofrenih fenomena; ujednačavanje uzoraka po inteligenciji i obrazovanju može rezultirati uzorkom koji se sistematski razlikuje od stvarne populacije shizofrenih. Snalaženje u podacima otežano je i zbog terminološke zbrke. Primjerice, ista se kognitivna funkcija naziva različitim terminima i mjeri raznolikim zadacima, ili se pak isti zadatak koristi za operacionalizaciju različitih funkcija (5).

Ohrabrujuća su nastojanja oko unaprjeđenja metodologije istraživanja koje poduzima FBIRN (engl. *Functional Imaging Biomedical Informatics Research Network*), istraživački multicentrički projekt započet 2005. u SAD-u (10). U svim uključenim centrima pokušavaju se ujednačiti tehničke karakteristike snimanja MR-om i fMR-om, kriterije postavljanja dijagnoze i selekcije ispitanika, trening procjenjivača, izbor i tehnike prezentacije kognitivnih zadataka, i slično. Provode se koordinirana istraživanja na jedinstvenom, dosad najvećem uzorku shizofrenih pacijenata koji je ikada ispitivan standardiziranom metodologijom (125 pacijenata i isto toliko kontrolnih ispitanika). Slično, inicijativa CNTRICS (engl. *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition*) izrasla 2007. iz MATRICS-a (engl. *Measurement And Treatment Research To Improve Cognition In Schizophrenia*), pokrenuta je s ciljem razvoja novih lijekova koji će direktno ciljati na ublažavanje kognitivnih deficita kod shizofrenih osoba (11). U okviru projekta čini se selekciju kognitivnih zadataka za svaku od ciljanih funkcija po jasno definiranim kriterijima (konstruktna validnost, dobre psihometrijske karakteristike, diferencira shizofrene od drugih skupina, primjenjivost na animalne modele, jasnoća veze s funkcionalnim ishodom shizofrenije, itd.). Ovaj proces rezultirao je konstrukcijom baterije zadataka koji ukupno traju svega 60 minuta, postoje alternativne forme zadataka, te su prikupljeni i normativni podatci (12,13).

Ipak, koliko god izgledaju znanstveno, ni metode manipulacije mozgom niti metode za procjenu bihevioralnih manifestacija tih manipulacija nisu potpuno selektivne. Ne postoji ni jedna metoda utjecanja na mozak koja bi aktivirala samo jedan aspekt mozgovnog funkcioniranja, niti postoji mjera ponašanja (zadatak) koja odražava samo jedan psihološki proces. Uvid u funkcioniranje mozga shizofrenih osoba može se dobiti samo konvergentnim i strpljivim prikupljanjem podataka iz više istraživačkih pristupa i metoda.

Rezultati istraživanja

Konkretna pitanja na koja istraživanja nastoje odgovoriti sažimaju se u sljedećim temama.

Kakav je profil (vrsta i izrazitost) neurokognitivnih deficita od shizofrenih bolesnika?

Kao skupina, shizofreni pacijenti postižu znatno slabije rezultate od normalnih ispitanika u većini neurokognitivnih zadataka i u pravilu pokazuju tzv. *generaliziranu disfunkcionalnost* koja se konzistentno uočava u gotovo svim provedenim studijama, neovisno o kulturalnoj pripadnosti pacijenata (7,14). Usprkos napretku u farmakoterapiji i mogućnostima ispitivanja vrlo specifičnih mentalnih funkcija, ova generalizirana disfunkcionalnost još uvijek je najkonzistentnija odlika učinka shizofrenih pacijenata na neuropsihologijskim testovima. Ipak, identificiraju se funkcije koje su nešto jače, *diferencijalno* ometene (15,16), a među njima najčešće se navode sljedeće:

- *selektivna/kompleksna pažnja* (što su zadatci složeniji i dulje traju, koriste „šum“, više simultanih podražaja, interferenciju ili zahtijevaju tzv. paralelno funkcioniranje - to učinak shizofrenih više zaostaje za zdravima)
- *brzina procesiranja informacija* (uključujući jednostavne i složene zadatke)
- *radno pamćenje*
- *kratkoročno i odgođeno pamćenje* (ponajviše je deficitarno verbalno pamćenje, ali i

pamćenje neverbalnog materijala pokazuje značajno zaostajanje)

- *izvršne (egzekutivne) funkcije*, povezane s funkcioniranjem prefrontalnog korteksa, a uključuju funkcije poput rješavanja problema, apstraktnog rezoniranja, planiranja, te mentalne fleksibilnosti (moguće je da su deficiti pažnje, radnog pamćenja i brzine procesiranja primarni, a zaostajanje ostalih funkcija posljedica je njihova prijenosa na višu kognitivnu razinu)
- *socijalna inteligencija*, proširena novijim konceptima socijalne metakognicije, samomotrenja i teorije uma (17).

U odnosu na gore navedene kognitivne sposobnosti, funkcije poput jezika i motoričkih sposobnosti su relativno očuvanije u shizofrenih bolesnika (iako su i one deficitarne u odnosu na zdravu populaciju) (18,19).

Koja im je učestalost i dijagnostička specifičnost, javljaju li se slični deficiti i kod drugih psihijatrijskih poremećaja?

Većina shizofrenih osoba (oko 75 %) pokazuje neke neurokognitivne deficite, ali ih i do 50 % u pojedinim zadatcima postiže rezultate u okviru prosjeka (15,20). Unutar skupina shizofrenih velika je varijabilnost obrazaca deficita (vjerojatno bitno ovise i o premorbidnoj razini i strukturi sposobnosti) pa nisu dovoljno diferencijalno-dijagnostički validni. Dapače, vrlo slične deficite pokazuju teže depresivni pacijenti.

Zanimljivo, neka istraživanja pokazuju da muški shizofreni pacijenti imaju slabije kognitivno funkcioniranje u odnosu na pacijentice (21,22), što se dovodi u vezu s ranije poznatom činjenicom o lošijem ishodu ove bolesti u muškaraca (23,24).

Kakav je longitudinalni tijek neurokognitivnih odstupanja u shizofreniji?

Registriraju se kod djece pod rizikom od obolijevanja (25). Roditelji i braća kasnije oboljele djece u prosjeku postižu nešto slabije rezultate u mjerama intelektualnih sposobnosti (atenu-

irani kognitivni deficiti) u odnosu na zdrave pojedince (18), a neka istraživanja pokazala su slične nalaze na daljim rođacima te djece (26). Velika longitudinalna epidemiološka istraživanja pokazuju da su, uz socijalno izbjegavanje (shizoidne crte), neurokognitivni deficiti najraniji znak ili korelat kasnijeg razvoja shizofrenije (27). Procjenjuje se da oko 15. godine života dolazi do ubrzanja zaostajanja opće intelektualne sposobnosti za zdravima. Iako pogađa osobe u cijelom rasponu inteligencije, čini se da kasnije oboljeli u prosjeku imaju premorbidno niži kvocijent inteligencije u odnosu na zdrave pojedince, i to u prosjeku 8 IQ jedinica dok su još djeca (28). Izvještava se da premorbidno niski IQ povećava rizik od obolijevanja od shizofrenije 3-13 puta. Nažalost, ovi podatci još uvijek nisu od dovoljne koristi za predikciju razvoja bolesti, s obzirom da su slični rezultati pronađeni i kod pacijenata s depresijom (29). Buduća prospektivna istraživanja usmjerit će se na premorbidno ispitivanje specifičnih kognitivnih funkcija kao potencijalnih diferencijalnih prediktora razvoja psihotičnih poremećaja. Primjerice, jedna nedavna longitudinalna studija ukazala je na ulogu primarno deficitarnog odgođenog pamćenja u predviđanju razvoja psihotičnog poremećaja kod zdravih i rizičnih ispitanika (30).

Kognitivni deficiti se pojačavaju u prodromalnoj fazi bolesti, umjereno variraju s težinom i akutnošću psihotičnih simptoma, ublažavaju se, ali ne nestaju potpuno ni u dobroj remisiji (31,32). Ne pokazuju značajniju progresiju tijekom trajanja bolesti, uglavnom su statični tijekom dugih razdoblja (16,33). Ipak, do 20 % shizofrenih bolesnika ipak pokazuje progresivno propadanje kognitivnih sposobnosti. Također, težina kognitivnih deficita povezana je s dobi pojave bolesti, u smislu da raniji početak bolesti obično znači i veću kognitivnu deterioraciju (14).

U kakvom su odnosu sa psihotičnim (pozitivnim i negativnim) simptomima?

Većina kognitivnih deficita samo je djelomično simptomatski ovisna, odnosno tek

su umjereno povezani s težinom simptoma (34,35). Nešto veće kovariranje sa simptomima, tj. veću izraženost u akutnoj fazi bolesti pokazuju deficiti pažnje i neposrednog pamćenja dok su deficiti izvršnih funkcija trajniji. Neurokognitivni deficiti, pogotovo oni u domeni izvršnih funkcija, značajno više koreliraju s negativnim nego s pozitivnim simptomima (15,34,36), dijelom možda zbog sličnosti u njihovim definicijama. S pozitivnim simptomima (slušnim halucinacijama) donekle je povezana auditivna radna memorija. Ima i radikalnih interpretacija ovih nalaza - da temeljni simptomi shizofrenije zapravo proizlaze iz kognitivnih deficita. Ipak, čak i ako je povezanost kognitivnih deficita i težina simptoma neupitna, shizofreni pacijenti s niskom razinom simptoma bolesti pokazuju ozbiljna kognitivna odstupanja (37).

Postoji li povezanost neurokognitivnih deficita i funkcionalnog ishoda shizofrenije?

Kognitivno funkcioniranje u cjelini, a osobito deficiti radnog pamćenja, pažnje i izvršnih funkcija, u odnosu na simptomatske i kliničke varijable, najbolji su pojedinačni prediktor funkcionalnog ishoda shizofrenije (38,39). Najjasnije su povezani s mjerama socijalnog funkcioniranja (40,41). Pozitivna veza s ishodom ostvaruje se i preko korelacija verbalnog pamćenja i izvršnih funkcija s uvidom u bolest (indirektno utječu na suradljivost pacijenta u liječenju). Povoljan prognostički faktor je i viši globalni kvocijent inteligencije.

Koje su neuroanatomske strukture involvirane u shizofreniji?

Radi se o širokoj cerebralnoj disfunkciji, poremećajima u većem broju neuroanatomskih regija i funkcionalnih sustava (7). Najčešće se spominje prefrontalni korteks, osobito (DLPFC), temporalni režanj, hipokampus, te bazalni gangliji. Zanimljiv nalaz ukazuje da umjesto dugo prisutne ideje o „hipofrontalnosti“, rezultati upućuju na disregulaciju veza DLPFC koja se može manifestirati i hiper- i hipoaktivnošću

(u odnosu na normalne), ovisno o vrsti zadatka koji se obavlja (42).

Može li se na kognitivne deficite djelovati lijekovima ili edukativno-terapijskim tretmanima?

Uglavnom se smatraju terapijski refrakternima. Ima izvještaja o blagom povoljnom djelovanju treninga vještina, ali s ograničenim prijenosom u svakodnevni život. Smatra se da klasični antipsihotici imaju nepovoljne učinke na kogniciju (43), dok se novim generacijama antipsihotika pripisuje indirektan povoljan, ali nezadovoljavajući učinak (44). Neliječeni bolesnici ipak pokazuju vrlo sličan obrazac deficita kao i oni liječeni.

Identifikacijom cerebralnih reprezentacija deficita pokušava se odrediti potencijalne mete za razvijanje novih lijekova koji bi umjesto na simptome, direktno djelovali na poboljšanje kognicije shizofrenih. „Liječenje“ neurokognitivnih deficita neki autori smatraju najvažnijim izazovom za psihijatriju u 21. stoljeću.

IMPLIKACIJE ZA KLINIČKU PRAKSU

(Neuro)psihologijska dijagnostika

(Neuro)psihologijsko ispitivanje superiorna je metoda za utvrđivanje kognitivnih sposobnosti i deficita neke osobe. Objektivnije je i preciznije od bilo koje kliničke ili anamnestičke procjene stručnjaka, parcijalnih i prigodnih ljestvica i zadataka, samoprocjene pacijenta ili članova njegove obitelji. Kliničkom psihologijskom obradom primarno se promatra ponašanje pojedinca, koje, za razliku od nalaza slikovnog prikazivanja rada mozga, ima direktnije implikacije za svakodnevno funkcioniranje osobe. Ponekad se može otkriti funkcionalne deficite koji tehnikama snimanja mozga (još) nisu detektibilni.

Klinički psihodijagnostički postupci su nešto neprecizniji, ali obuhvatniji, realističniji i flek-

sibilniji nego li situacije eksperimentalnih i laboratorijskih mjerenja koji minuciozno analiziraju pojedinačne funkcije u strogo kontroliranim uvjetima. Zahvaćanjem većih segmenata ponašanja pružaju se veće mogućnosti predikcije ponašanja pojedinca u svakodnevici.

Važno je podsjetiti da se ne radi o mehaničkom, „psihotehničkom“ postupku „testiranja“, već sveobuhvatnoj proceduri koja sjedinjuje kliničke i psihometrijske metode, prati interakciju kognitivnih i emocionalnih aspekata ponašanja, integrira podatke o pacijentu iz svih dostupnih izvora. Psihodijagnostički pristup koji koristi samo 1 test odbačen je još 50-tih godina prošlog stoljeća, a umjesto ispitivanja pacijenta jednom standardiziranom baterijom zadatka, suvremeni pristup testiranju svih kliničkih skupina zahtijeva primjenu „baterije“ različitih tehnika i metoda prilagođenih pojedincu.

Za razliku od opsežnih, standardiziranih neuropsihologijskih baterija testova u užem smislu (namijenjene dijagnostici cerebralnih bolesti i oštećenja poput *baterije testova Halstead-Reitan* ili *Luria-Nebraska*; uključuju zadatke za procjenu npr. afazija, agnozija..., a daju i globalne „indekse organiteta“), u procjeni psihotičnog pacijenta češće se koristi kompozit različitih prigodno kombiniranih tehnika koje nisu normativno ujednačene. Može se reći da je, u kontekstu naše teme, cilj kliničke psihodijagnostike utvrditi *individualni profil očuvanih i insuficijentnih kognitivnih funkcija* shizofrenog bolesnika uzimajući u obzir brojne aspekte i izvore podataka (anamnezu, opaženo ponašanje, fazu bolesti, somatsko stanje, faktore ličnosti, raspoloženja i motivacije, pacijentova shvaćanja svrhe ispitivanja itd.).

Podatci o kognitivnim sposobnostima dobiveni ovakvim psihodijagnostičkim postupcima

1. Pomažu u diferencijalnoj dijagnostici shizofrenije. Osobito doprinose ranom prepoznavanju shizofrenije u mladima, kod kojih su smetnje učenja i koncentracije jedan

od najčešćih prodromalnih ili ranih znakova bolesti. Mogu doprinjeti diferenciranju shizofrenije od sumanutog poremećaja.

2. Koristan su pokazatelj težine trenutnog stanja, odnosno disfunkcionalnosti pacijenta. Što je stanje pacijenta regresivnije, zbog disimulacije i konfuznosti, manja je pouzdanost njegovih iskaza u tehnikama za ispitivanje ličnosti pa nam učinak u kognitivnim zadacima postaje „krunski svjedok“ za procjenu tipa i težine psihopatologije (npr. ispodprosječna intelektualna efikasnost nekog studenta pouzdaniji je znak psihoze nego bilo koje odstupanje u upitnicima ličnosti).
3. Uvid u individualni profil deficita, odnosno očuvanih funkcija doprinosi razumijevanju prirode kognitivnih smetnji (subjektivni doživljaj ili objektivni deficit, disfunkcija ili trajno oštećenje, i slično).
4. Pruža osnovu za planiranje tretmana općenito, eventualno i kognitivne rehabilitacije, temelj je za procjenu koliko pacijent može profitirati od određenog tipa liječenja.
5. Koriste u procjeni „organiteta“, kako kod trijaže pacijenata koje treba uputiti na slikanje mozga, tako i kod procjene komorbiditeta, npr. u kroničnih pacijenata kod sumnje na razvoj demencije.
6. U procjeni adaptacijskih mogućnosti i prognozi funkcioniranja u svakodnevnom životu pa tako olakšavaju donošenje s tim povezanih administrativnih odluka (npr. procjenu preostale radne sposobnosti).
7. (Neuro)psihologijska obrada može biti i sastavni dio kontinuiranog praćenja efekata psiholoških tretmana i učinka lijekova.

Svaka (neuro)psihologijska procjena obavezno uključuje, često i započinje *testom opće inteligencije*, koji služi kao temeljna, ključ za procjenu validnosti i značenja svih ostalih ispitanikovih rezultata, uključujući i one iz domene ličnosti i emocija.

U kliničkoj obradi, osobito teže ometenih osoba, preferiraju se *multifaktorski testovi inteligencije* poput *Wechslerove ljestvice inteligencije za odrasle (WAIS, WAIS-R i WAIS III)* koji uključuje 10-ak podljestvica, različitih zadataka od kojih mnogi zahvaćaju radno pamćenje, pažnju, brzinu procesiranja, izvršne funkcije itd. Prema dobivenim rezultatima psiholog postavlja i testira dijagnostičke hipoteze te dograđuje bateriju testova (npr. uočava da pacijent slabo pamti pa nadopunjuje ispitivanje specifičnim tehnikama za pamćenje poput *AVLT-a (Auditory Verbal Learning Test)* ili *Wechslerove ljestvice pamćenja*.

Mnogo više od brojčanog rezultata govori analiza strukture (varijabilnosti) učinka u višefaktorskim testovima intelektualnih/kognitivnih sposobnosti. Iako ne postoji jednoznačan, stabilan i tipičan profil kognitivnih deficita koji se očekuje u svakog shizofrenog pacijenta (na individualnoj razini saznanja iz temeljnih istraživanja samo ugrubo pokazuju gdje da ih tražimo), raspršenje rezultata oko „osobnog prosjeka“ dobar je indikator težine patologije. Što su disproporcije ili oscilacije učinka u različitim zadacima veće, veća je vjerojatnost da je na djelu neki patološki faktor.

Analiza varijabiliteta rezultata bitna je i za razlikovanje *primarne* ili *premorbidne razine* intelektualnih sposobnosti, očuvanosti *intelektualnog kapaciteta* i aktualne *učinkovitosti* ispitanika. Od pomoći je usporedba učinka ispitanika u testovima stabilnih funkcija (npr. rječnika, opće informiranosti) ili u tzv. *testovima snage* (vremenski neograničeni) s *testovima brzine* (vremenski ograničeni, osjetljivi na distrakcije pažnje, poput **revidirane serije beta**). Usporedba test-retest također može razjasniti je li neki deficit reverzibilan, situacijski uvjetovan ili jednostavno netočno izmjeren. Nadalje, za konačnu procjenu pacijentova funkcioniranja *kvalitativna analiza* načina rješavanja zadatka, razumijevanje upotrijebljenih kognitivnih strategija ili razlo-

ga zatajivanja u nekoj aktivnosti, može biti i važnija od samog testnog postignuća. U konačnoj interpretaciji rezultata i zaključcima o pacijentu psiholog uzima u obzir cjelokupni kontekst, sva saznanja o pacijentu i sve faktore, uključujući i one nekognitivne prirode, koji su mogli utjecati na postignuće (obrazovanje, raspoloženje, razinu stresa, motivaciju, meta-komunikaciju itd.). Razumije se da je kontrola svih ovih činilaca još delikatniji zadatak kad se radi o psihotičnom bolesniku.

Tretman

Saznanja o važnosti kognitivnih deficita, osobito o njihovoj povezanosti s funkcionalnim ishodom shizofrenije, potiču promjene „filozofije“ i „tehnologije“ tretmana psihoza. Još od 70-tih (sporadično), a intenzivno od početka 90-tih godina prošlog stoljeća istražuju se mogućnosti direktnog djelovanja na kognitivne deficite, njihova „liječenja“ i ublažavanja vježbanjem. Razvijaju se metode tzv. *kognitivne remedijacije*, grupni i individualni tretmani koji pokušavaju djelovati direktno na kogniciju, a indirektno na poboljšanje učinkovitosti i kvalitete svakodnevnog života shizofrenih pacijenata (45). Primjenjuju se različite varijante klasične *kognitivne rehabilitacije* (tehnikе vježbanja i kompenzacije oštećenih kognitivnih funkcija kod osoba s ozljedama ili bolestima mozga), često podržane kompjuteriziranim programima sa zadacima za pojedine intelektualne funkcije (npr. *CogPack*, *CogLab*, i slično) (46). Direktni trening specifičnih kognitivnih funkcija rješavanjem nekog tipa zadatka kombinira se s učenjem verbalnih instrukcija, kompenzatornih strategija i mnemotehnika, vježbanjem metakognicije, te socijalnih vještina. Vrlo često su ove metode uklopljene u šire psihosocijalne i psihoedukativne programe (dominantno kognitivno-bihevioralnog pristupa). Jedan od prvih, možda i danas najobuhvatniji standardizirani program ovog tipa - *IPT (Integrated Psychological Therapy)*, razvijen početkom

90-tih (47) u sukcesivnim koracima integrira trening deficitarnih neurokognitivnih funkcija, socijalne kognicije, socijalnih vještina i rješavanja problema.

Rezultati prvih evaluacijskih studija kognitivnih tretmana u shizofreniji bili su skromni, no relativno novije meta-analize ukazuju na umjerene pozitivne učinke ovih tretmana na kognitivne sposobnosti, socijalne vještine, čak i na simptomatska poboljšanja (48). Primjerice, dokumentirani su povoljni učinci na globalne kognitivne sposobnosti, kao i pojedine funkcije poput pažnje, psihomotorne brzine i radnog pamćenja (46). Nisu zanemarivi ni nespecifični učinci poput povećanja samopouzdanja ili dobre prihvaćenosti ovih metoda kod samih pacijenata. Učinci tretmana bolji su kod mlađih pacijenata, tj. kod kraćeg trajanja psihoze te ako su uklopljeni u šire psihijatrijske i psihosocijalne intervencije (45,49). Manje su optimistični dokazi o prijenosu, generalizaciji i trajnosti pozitivnih učinaka na svakodnevno funkcioniranje pacijenata. Ipak, malobrojne longitudinalne studije izvještavaju o trajanju povoljnih učinaka, uključujući faktore socijalne prilagođenosti, i do 12 mjeseci nakon tretmana (46,49). Zanimljiv je podatak kako su se kompjuterizirani programi pokazali jednako učinkovitim kao i oni provedeni od kliničara (50), što je posebice relevantno s obzirom na praktičnost uporabe kompjuterskih programa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Recentniji modeli tzv. *metakognitivnog treninga* (MKT) (51) usmjereni su pretežno na korekciju deficita sposobnosti metareprezentacije i disfunkcionalnih kognitivnih stilova (npr. prebrzog zaključivanja, pristranih kauzalnih atribucija, odbacivanja podvrgavajućih dokaza) kod pacijenata s nekom od dijagnoza iz shizofrenog spektra. U svrhu osvještavanja i korekcije kognitivnih pristranosti kod ovih pacijenata, MKT koristi elemente iz klasičnih psihoedukativnih tretmana, kognitivne remedijacije i kognitivno-bihevioralne terapije. Sam

program sastoji se od 10 modula, pri čemu svaki od modula ima uvodni dio i vježbe, kao i zaključke sa ciljevima učenja. Kao oblik grupnog tretmana shizofrenih bolesnika na Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb od kraja 2011. godine primjenjuje se metakognitivni trening prema modelu S. Moritza i sur. sa Sveučilišta u Hamburgu (52). S vremenom se ovaj oblik tretmana počeo koristiti i u drugim psihijatrijskim ustanovama u Hrvatskoj (npr. Psihijatrijska bolnica „Sv. Ivan“, Klinika za psihijatriju „Vrapče“).

Nekoliko istraživanja bavilo se ispitivanjem provedivosti, sigurnosti i učinkovitosti metakognitivnog treninga. Preliminarna studija potvrdila je izvrsnu tretmansku adherentnost (53). Pacijenti su subjektivnu učinkovitost i relevantnost za svakodnevni život procijenili znatno boljima u odnosu na aktivni kontrolni tretman. Također, jedna je studija (54) pokazala srednju veličinu učinka u redukciji pozitivnih simptoma u usporedbi s aktivnom kontrolom tijekom razdoblja od 4 tjedna. Koristeći samo jednu radionicu koja se sastojala od dva modula vezana za prebrzo zaključivanje, Ross i sur. (55) su nakon tretmana pronašli veću opreznost pacijenata prilikom zaključivanja u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovaj nalaz ima posebnu važnost budući da je dosad fenomen prebrzog zaključivanja smatran trajnom osobinom, a ne promjenjivim stanjem. Nadalje, Kumar i sur. (56) su izvijestili o značajnom smanjenju pozitivnih simptoma u odnosu na neaktivnu kontrolnu skupinu dok je jedna novija studija dobila nalaz o smanjenom distresu vezanom uz deluzije te napretku u domeni subjektivne kvalitete života i elemenata pamćenja u usporedbi s također neaktivnom kontrolnom skupinom (57). Ipak, potrebno je istaknuti studiju provedenu na relativno velikom uzorku shizofrenih pacijenata, koja je ukazala na pozitivan, ali podjednak učinak MKT i standardnog tretmana s obzirom na redukciju simptoma deluzije,

kognitivnog uvida i pristranosti te metakognitivnih vjerovanja (58). Naposlijetku, recentna meta-analiza tretmanskih učinaka MKT-a pokazala je pozitivan, doduše mali do umjereni, pozitivan učinak ovog treninga na pozitivne simptome i deluzije shizofrenih pacijenata (59). Stupanj prihvaćenosti ovog tretmana od pacijenata se u navedenoj meta-analizi pokazao vrlo visokim, što je općenito jedan od bitnih faktora s obzirom na dugoročne učinke tretmanskih intervencija kod različitih psihijatrijskih populacija.

Jedino istraživanje učinkovitosti metakognitivnog treninga na domaćim pacijentima sa shizofrenijom provedeno je 2013. godine (60), pri čemu su rezultati ukazali na značajna poboljšanja na mjerama vizualne pažnje, verbalne fluentnosti, verbalno-logičkog pamćenja i brzine vizualnog procesiranja. Redukcija pozitivnih simptoma shizofrenije bila je na razini statističkog trenda, dok nije uočena promjena na planu negativnih simptoma i interpersonalnih odnosa. Također, polaznici treninga iskazali su visok stupanj subjektivnog zadovoljstva provedenim programom. Ipak, treba napomenuti neke metodološke nedostatke ovog istraživanja kao što su mali uzorak pacijenata i nepostojanje kontrolne skupine.

ZAKLJUČAK

Shizofrenija je veliki psihijatrijski poremećaj čije je jedno od glavnih obilježja narušeno kognitivno funkcioniranje. Pokušali smo opisati opće intelektualne, kao i specifične kognitivne sposobnosti tipično narušene kod pacijenata sa shizofrenijom. Nadalje, određene karakteristike i korelati ovih kognitivnih fenomena, poput njihove rasprostranjenosti, diferencijalno-dijagnostičke korisnosti, povezanosti s temeljnim kliničkim simptomima bolesti i longitudinalnog razvoja, detaljnije su objašnjeni u tekstu. Prodiskutirane su glavne kliničke implikacije ovih istraživanja, koje uključuju provođenje standardne neuropsihologijske dijagnostike te korištenje nefarmakoloških oblika tretmana, poput kognitivne remedijacije i kognitivne rehabilitacije. Podrobnije je opisan relativno noviji oblik terapije - tzv. metakognitivni trening (MKT) za shizofreniju - pri čemu provedene empirijske studije sugeriraju obećavajuću tretmamsku efikasnost. Općenito govoreći, relevantnost istraživanja kognitivnih deficita leži u u potencijalnim mogućnostima predviđanja razvoja budućih psihotičnih poremećaja kod pojedinih osoba, kao i u prognozi-ranju budućih funkcionalnih ishoda kod već oboljelih.

LITERATURA

1. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000; 109: 743-52.
2. Jakovljević M. Shizofrenija u teoriji i praksi. Knjiga 1: Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente, 2011.
3. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33: 912-20.
4. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 2007; 133: 833-58.
5. Gareth PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusion: a critical review of theories and evidence. *Br J Psychol* 1999; 38: 113-54.
6. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 436-45.
7. MacDonald AW. Schizophrenia: Presentation, Affect and Cognition, Pathophysiology, and Etiology. U: Blaney PH, Krueger RF, Millon T, ur. *Oxford Textbook of Psychopathology, 3rd Edition*. New York: Oxford University Press, 2015.
8. Gold JM, Harvey D. Cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia* 1993; 16: 295-309.
9. Snitz B, Daum I. The neuropsychology of schizophrenia: A selective review. *J Neuropsychol* 2001; 12: 1-10.
10. Potkin SG, Ford JM. Widespread cortical dysfunction in schizophrenia: The FIBRN Imaging Consortium. *Schizophr Bull* 2009; 35: 15-278.
11. Carter CS, Barch DM. Cognitive Neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: the CNTRICS initiative. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1131-7.

12. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF i sur. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 214-20.
13. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS i sur. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 203-13.
14. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 64.
15. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 383-92.
16. 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: 42-50.
17. Frith CD, Corcoran R. Exploring „theory of mind“ in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1996; 26: 521-30.
18. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 532-42.
19. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23: 315-36.
20. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR i sur. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009; 35: 1022-9.
21. Vaskinn A, Sundet K, Simonsen C, Hellvin T, Melle I, Andreassen OA. Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology* 2011; 25: 499-510.
22. Krysta K, Murawiec S, Klasik A, Wiglusz MS, Krupka-Matuszczyk I. Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 244-6.
23. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
24. Medved V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
25. Woodberry KA, McFarlane WR, Giuliano AJ i sur. Change in neuropsychological functioning over one year in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2013; 146: 87-94.
26. Glahn DC, Almasy L, Blangero J i sur. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 242-9.
27. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, McGuire P. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull* 2013; 39: 923-32.
28. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 579-87.
29. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL i sur. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 50-7.
30. Zhang T, Li H, Stone WS. Neuropsychological Impairment in Prodromal, First-Episode, and Chronic Psychosis: Assessing RBANS Performance. *PLoS One* 2015; 10: e0125784.
31. Giuliano AJ, Li H, Mesholam-Gately RI i sur. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 399-415.
32. 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: 744-55.
33. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 2001; 27: 305-16.
34. Dominguez MD, Viechtbauer W, Simons CJP, van Os J, Krabbendam L. Are Psychotic Psychopathology and Neurocognition Orthogonal? A Systematic Review of Their Associations. *Psychological Bull* 2009; 135: 157-71.
35. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res* 2010; 121: 1-14.
36. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10: 1-33.
37. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358-66.
38. Green MF. What are functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-30.
39. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andraesen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 495-506.
40. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72: 41-51.
41. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff“? *Schizophr Bull* 2006; 32: 119-36.
42. Potkin SG, Turner JA, Brown GG i sur. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophr Bull* 2009; 35: 19-31.
43. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1680-91.
44. Walters Y, Agius M. Do atypical antipsychotics improve cognition? *Psychiatr Danub* 2014; 26: S285-8.
45. Galletly C, Rigby A. An Overview of Cognitive Remediation Therapy for People with Severe Mental Illness. *ISRN Rehab* 2013; 2013: 984932.
46. Hurford IM, Kalkstein S, Hurford MO. Cognitive Rehabilitation in Schizophrenia. *Psychiatric Times* 2011; 28(3). Preuzeto sa: <http://www.psychiatrytimes.com/schizophrenia/content/article/10168/1822689>

47. Volker R, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is It Effective? *Schizophr Bull* 2006; 32: S81–S93.
48. McGurk S, Twamley EW, Sitzer D i sur. A meta-analysis of cognitive remediation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1791-1802.
49. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 472-85.
50. Grynspan O, Perbal S, Pelissolo A i sur. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med* 2011; 41: 163-73.
51. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 619-25.
52. Jakšić N, Akrap L, Jakovljević M. Metacognitive training for patients with schizophrenia. Oralna prezentacija: The Second Seminar of the Croatian School of Creative Psychopharmacotherapy. Osijek, 2012.
53. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training for schizophrenia patients (MCT): A pilot study on feasibility, treatment adherence, and subjective efficacy. *German J Psychiatry* 2007; 10: 69-78.
54. Aghotor J, Pfueller U, Moritz S, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Metacognitive training for patients with schizophrenia (MCT): feasibility and preliminary evidence for its efficacy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2010; 41: 207-11.
55. Ross K, Freeman D, Dunn G, Garety P. A randomized experimental investigation of reasoning training for people with delusions. *Schizophr Bull* 2011; 37: 324-33.
56. Kumar D, Zia-ul-Haq M, Dubey I i sur. Effect of meta-cognitive training in the reduction of positive symptoms in schizophrenia. *Eur J Psychother Counsel* 2010; 12: 149-58.
57. Moritz S, Kerstan A, Veckenstedt R i sur. Further evidence for the efficacy of a metacognitive group training in schizophrenia. *Behav Res Ther* 2011; 49: 151-7.
58. van Oosterhout B, Krabbendam L, de Boer K. Metacognitive group training for schizophrenia spectrum patients with delusions: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2014; 44: 3025-35.
59. Eichner C, Berna F. Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Taking Into Account Important Moderators. *Schizophr Bull* 2016. pii: sbv225.
60. Akrap L, Jakšić N, Čuržik D, Čipčić-Schmidt S. Metacognitive training for patients with schizophrenia (MCT): a Croatian pilot study of its efficacy. Poster prezentacija: 1st International Conference on Creative Psychopharmacotherapy. Dubrovnik, 2013.