

# Očuvanje kognitivnih sposobnosti kod oboljelih od shizofrenije

## *Preserving Cognitive Abilities in Schizophrenia Patients*

MARTINA ROJNIĆ KUZMAN<sup>1</sup>, DINA BOŠNJAK KUCHARIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za psihijatriju KBC Zagreb; <sup>2</sup>Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

**SAŽETAK** Unatoč brojnim novim metodama i mogućnostima liječenja shizofrenija se i dalje smatra jednim od najtežih psihičkih poremećaja. Kognitivni simptomi shizofrenije smatraju se središnjim simptomima shizofrenije, a pojavljuju se već i u premorbidnoj fazi bolesti te postupno progrediraju u kasnijim fazama. Pokazuju najveću rezistentnost na trenutne mogućnosti liječenja, čime određuju ukupni ishod liječenja. Međutim, ovisno o fazi bolesti nužno je što dulje očuvati kognitivne sposobnosti i spriječiti progresiju simptoma. U prodromalnoj fazi shizofrenije kognitivne sposobnosti čuvaju se primjenom zdravoga životnog stila, prevencijom/liječenjem (zlo)upotrebe kanabisa, provođenjem vježbanja, pravodobnim liječenjem nefarmakološkim metodama, uključujući psihoterapiju i socioterapiju, te prema potrebi racionalnom primjenom psihofarmaka, što može uključivati i niske doze novijih antipsihotika. U prvoj psihotičnoj epizodi i ranoj fazi bolesti primjenjuje se princip racionalne psihofarmakologije, s uvođenjem atipičnih antipsihotika, dugodjelujućih antipsihotika, antidepresiva te izostavljanjem sedativa. Nužno je provođenje multimodalnoga socioterapijskog i psihoterapijskog pristupa, koji ima neizravan učinak na očuvanje kognitivnih sposobnosti kroz poboljšanje adherencije i smanjivanje negativnih i depresivnih simptoma. U liječenju kognitivnih simptoma shizofrenije u kasnijim fazama i dalje je nužna racionalna psihofarmakoterapija s posebnim osvrtom na nužnost izostavljanja sedativa, a od nefarmakoloških metoda preporučuje se primjena metakognitivnog treninga, kognitivne remedijacije te općenito upotreba psihosocijalnih metoda, uključujući i obiteljske intervencije. Vježbanje se preporučuje u svakoj fazi bolesti zato što ima izravan učinak na razvoj i očuvanje kognicije.

**KLJUČNE RIJEČI:** shizofrenija, kognitivni simptomi, liječenje, vježbanje

**SUMMARY** Despite numerous new methods and treatments, schizophrenia is still considered one of the most severe of mental disorders. The cognitive symptoms are central and already appear in the premorbid phase of the disease, then gradually increase in later phases. The symptoms show the greatest resistance to current treatment options and determine the overall outcome. Depending on the stage of the disease it is necessary to preserve cognitive abilities as long as possible and prevent advancement of symptoms. In the prodromal phase, cognitive abilities are maintained through a healthy lifestyle, prevention/treatment of (mis)use of cannabis, physical exercise, timely treatment with non-pharmacological methods (psychotherapy and sociotherapy), and if required, the rational use of psychopharmaceuticals, which may also include low doses of new antipsychotics. In first-episode psychosis and early stage of the disease, the principle of rational psychopharmacology is applied, with the introduction of atypical, long-acting antipsychotics, antidepressants, and the exclusion of sedatives. It is necessary to implement a multimodal sociotherapeutic and psychotherapeutic approach, which has an indirect effect on protecting cognitive abilities through improving adherence and reducing negative and depressive symptoms. In treating cognitive symptoms of schizophrenia in later stages, rational psychopharmacotherapy is still required, but with the omission of sedatives. Regarding non-pharmacological methods, the use of metacognitive training, cognitive remediation, and psychosocial methods including familial intervention is recommended. Exercise is important in every stage of the disease, as it has a direct effect on the development and preservation of cognition.

**KEY WORDS:** schizophrenia, cognitive symptoms, treatment, exercise



### Kognitivni simptomi u shizofreniji

Unatoč brojnim novim metodama i mogućnostima liječenja shizofrenija se i dalje smatra jednim od najtežih psihičkih poremećaja koji je povezan s brojnim predrasudama i stigmom (1), ali i značajnim teretom za oboljele, njihovu okolinu i, uzimajući u obzir ekonomski aspekt visokih troškova i dugotrajnosti liječenja, za društvo općenito (2, 3). Riječ je o dugotrajnom poremećaju koji je najčešće

obilježen izmjenama epizoda akutne psihoze i remisije različita stupnja. Obično se javlja u kasnoj adolescenciji, nastupom prve epizode psihoze kojoj prethodi prodromalni period različita trajanja obilježen raznolikim, no ujedno i nespecifičnim simptomima (4). Sama klinička slika shizofrenije vrlo je heterogena i zapravo predstavlja sindrom, tj. skup različitih simptoma koji se mogu podijeliti u pet glavnih domena (pozitivnu, negativnu, kognitivnu, afektivnu

i psihomotornu) koje se javljaju u različitim kombinacijama i intenzitetu kroz tijek i različite faze bolesti (1, 5). Prema „staging“ modelu shizofrenije, razvoj shizofrenije pratimo u četiri faze: 1. premorbidna faza, 2. prodromalna faza, 3. prva epizoda psihoze, 4. rezidualna faza (6).

Kognitivni simptomi shizofrenije uključuju široku paletu kognitivnih deficita u domenama pažnje, procesuiranja informacija, radne memorije, verbalnog i vizualnog učenja i pamćenja, verbalne fluentnosti, izvršnih funkcija i rješavanja problema te domeni socijalne kognicije i prepoznavanja emocija (7, 8). Ti su simptomi već duži niz godina u središtu zanimanja različitih istraživanja vezanih uz njihovo definiranje, praćenje i liječenje zato što se s jedne strane smatraju središnjim simptomima shizofrenije (9), a s druge simptomima koji pokazuju najveću rezistentnost na trenutne mogućnosti liječenja, od farmakoloških do psihosocijalnih intervencija (10 – 12) te tako značajno utječu na konačne ishode bolesti i liječenja (13, 14). Naime, smatra se da su određeni kognitivni simptomi prisutni u blažem stupnju već od premorbidne i prodromalne faze bolesti, s daljnjim razvojem i intenziviranjem nakon nastupa prve epizode psihoze (15, 16). Osim sa smanjenom kvalitetom života i narušenim funkcioniranjem u različitim segmentima života, povezuju se i poteškoćama motivacije i smanjenim uvidom u bolest, što dalje doprinosi problemima u liječenju i uključivanju u, primjerice, psihoterapijske i socioterapijske programe liječenja (13, 14).

Premorbidna faza traje od rođenja do nastupa prodroma i smatra se asimptomatskom fazom bolesti iako su ranija istraživanja pokazala da bi već i u ovoj fazi mogli postojati određeni znakovi ili obilježja ličnosti koji bi se mogli definirati kao potencijalna razvojna vulnerabilnost (17, 18). Primjerice, djeca s genetskim rizikom za razvoj shizofrenije pokazala su značajna neurokognitivna oštećenja u odnosu na djecu s rizikom za razvoj bipolarnog poremećaja i zdravom kontrolnom skupinom (17). Posebno su bili izraženi deficiti u domenama brzine procesuiranja informacija i radnoj memoriji (17). Uz blage neurološke znakove, različita istraživanja govore o nižim IQ razinama te oštećenjima u verbalnim funkcijama poput smanjene produktivnosti govora i asocijativne povezanosti u skupini djece koja su pod genetskim rizikom za razvoj shizofrenije (18, 19). Kako se premorbidna faza može odrediti tek retrogradno, nakon nastupa prve epizode bolesti, naknadno se pokušavaju utvrditi i koja su obilježja u djece s genetskim opterećenjem povezana s većim rizikom za razvoj bolesti. Prema nedavnome sustavnom pregledu, naglasak je na oštećenjima u domenama pažnje i pamćenja, a kognitivna se oštećenja povezuju i s različitim čimbenicima iz premorbidnog razdoblja poput lošijega zdravstvenog stanja, narušenih obiteljskih odnosa, zanemarivanja i zlostavljanja (18, 20). Ova je faza jako važna i kao razdoblje značajnog

utjecaja različitih nepovoljnih okolišnih čimbenika, ali i razlika u interpretaciji stresora – nešto što zdravi pojedinac ne bi doživio kao stres, osoba koja je pod rizikom za mentalni poremećaj možda bi (21). Prema dijateza-stres modelu, interakcijom određenih karakteristika poput kognitivnih deficita, hiperaktivnosti autonomnoga živčanog sustava i nedostataka socijalnih vještina s vanjskim stresorima različitog intenziteta, razvija se psihotična epizoda (22). Također, niža razina prilagodbe u premorbidnoj fazi povezuje se s kasnijim ozbiljnijim negativnim, ali i kognitivnim simptomima (radna memorija, verbalne i izvršne funkcije, socijalna kognicija) i sveukupnim slabijim funkcioniranjem (19, 23).

Nastupom prodromalne faze koja traje minimalno 6 mjeseci dolazi do značajnog pada funkcioniranja, s naglaskom na socijalno funkcioniranje koje predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika za kasniji razvoj shizofrenije (19). Ova faza može trajati različito dugo, ponekad čak i nekoliko godina, a kao i kod premorbidne faze zapravo je sa sigurnošću možemo ustvrditi tek ako se u konačnici jave jasni psihotični simptomi (24). Unatoč tome, veliki broj istraživanja usmjerio se na što jasnije definiranje ove skupine simptoma i osoba koji se smatraju pod rizikom za razvoj psihoze te na prospektivna istraživanja tijekom bolesti. Razvijeni su specifični kriteriji za prepoznavanje osoba pod rizikom koji uključuju kriterije za klinički visokorizičnu skupinu (engl. *clinical high risk*, CHR) u koje spadaju prodromalni sindrom ili *at-risk mental state* (ARMS) te kriteriji izrazito visokog rizika (engl. *ultra high risk*, UHR) u koje spadaju atenuirani psihotični sindrom (APS), kratki ograničeni intermitentni psihotični sindrom (engl. *brief limited intermitent psychotic syndrom*, BLIPS) i kriterij genetskog rizika u kombinaciji s padom funkcioniranja (25). Drugi je pristup „The Basic Symptom approach“ u kojem su uključeni kognitivno perceptivni primarni simptomi (engl. *cognitive-perceptive basic symptoms*, COPER) i kognitivne smetnje (engl. *cognitive disturbances*, COGDIS) (26). Već su u ovoj fazi pronađene različite biološke promjene kao što su hipoaktivnost dopaminskog sustava u strijatumu, alteracije glutamata u hipokampusu, poremećaji konektivnosti u talamusu te redukcija volumena specifičnih područja mozga (27). Na razini simptoma prodromalna je faza obilježena nespecifičnim znakovima i simptomima („prodromi“) koje uključuju nezainteresiranost, bezvoljnost, povlačenje iz društva, preokupaciju neobičnim interpretacijama, precijenjene misli, sumnjičavost, anksioznost, ljutnju, smetnje nagona, promjene raspoloženja, ali i kognitivne deficite (1, 24, 25). Prema sada već brojnim istraživanjima, u ovoj fazi postoje određena oštećenja kognitivnih funkcija i emocionalnog prepoznavanja. Različiti autori tako navode već prisutna oštećenja u brzini procesuiranja informacija, verbalnom i vizualnom učenju, verbalnoj fluentnosti,

radnoj memoriji, pažnji, izvršnim funkcijama i aspektima socijalne kognicije u ovoj fazi (15, 16, 28, 29). Smatra se da su ovi simptomi i oštećenja prisutni po istom obrascu u svim fazama bolesti, to jest usporedivi ili čak izraženiji od razine premorbidne faze, ali ipak slabijeg intenziteta nego u razvijenoj bolesti (16). U kasnijem praćenju, kod osoba kod kojih je nastupila tranzicija u psihozu, nađena su naglašenija oštećenja u verbalnoj fluentnosti i pamćenju u ovoj fazi (15). Nakon prodromalne faze počinje aktivna faza shizofrenog procesa u smislu nastupa prve psihotične epizode (1, 24). Prijelaz iz prodromalne u akutnu fazu često je nagao i obično traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana tijekom kojih se mogu javiti intenzivan osjećaj straha, anksioznost i nesаница (1). Akutna (floridna) faza obilježena je naglom pojavom ponajprije pozitivnih psihotičnih simptoma u vidu sumanutih ideja, halucinacija i dezorganiziranog ponašanja, ali mogu biti prisutna i različita impulzivna, pa i agresivna ponašanja koja u konačnici dovode do hospitalnog liječenja (1, 5). Unatoč tome, i u ovoj je fazi iznimno važan naglasak na kognitivnim simptomima. Rezultati metaanalize, koja je obuhvatila 47 istraživanja o neurokognitivnim funkcijama u osoba s prvom epizodom psihoze (ukupno 2 204 ispitanika), pokazali su srednja do velika oštećenja u svim neurokognitivnim domenama u usporedbi sa zdravim kontrolama (srednje jačine učinka od  $-0,64$  do  $-1,20$ ;  $Z = 6,48$  do  $21,21$ ,  $p < 0,001$ ), uz najznačajnije razlike u domenama trenutne verbalne memorije i brzine procesuiranja informacija. Navedena je metaanaliza ukazala i na značajna oštećenja u području socijalne kognicije u prvoj psihotičnoj epizodi (7). Posebno se izdvajaju pojedini aspekti socijalne kognicije poput prepoznavanja emocija. Generalno se smatra da su oštećenja prepoznavanja emocija u prvoj psihozi na razini između zdrave kontrolne skupine i razvijene bolesti (30, 31), no postoje i rezultati koji govore u prilog tome da bi oštećenja prisutna u prvoj epizodi mogla biti sličnog intenziteta kao oštećenja u već razvijenoj shizofreniji (8, 32). Dodatno se ističe lošije prepoznavanje negativnih emocija kao moguće specifično obilježje bolesti koje se prepoznaje već od njezinih najranijih faza (30, 31). Daljnji razvoj neurokognitivnih oštećenja nakon prve epizode psihoze još je uvijek nejasan, uz tek manji broj istraživanja koja uključuju dulje razdoblje praćenja, ali i mali broj ispitanika. Iako većina duljih prospektivnih istraživanja pacijenata s prvom epizodom psihoze govori u prilog relativnoj stabilnosti neurokognitivnog oštećenja na generalnoj razini u prvih nekoliko godina bolesti (33, 34), neka govore o promjenama u specifičnim neurokognitivnim domenama. Dok se prema Barder i suradnicima (35) radna memorija statistički značajno poboljšala tijekom prve dvije godine, bez daljnjih promjena u iduće tri godine praćenja pacijenata, drugi autori navode propadanje u određenim domenama, primjerice, vizuospatialnoj (36) ili u pamćenju i brzini procesuiranja (37). Verbalna (semantička) fluentnost smatra se izraženom i nepromijenje-

nom tijekom prve dvije godine bolesti, kao i druge jezične te izvršne funkcije (38, 39). To se potvrdilo i daljnjim praćenjem iste skupine pacijenata u razdoblju od pet godina, te se oštećenje jezičnih funkcija, tj. fluentnosti, smatra jednim od mogućih stabilnih značajki bolesti (38, 40).

Unatoč relativnoj uspješnosti postizanja simptomatske remisije u prvoj epizodi psihoze, i dalje kod značajnog broja oboljelih dolazi do razvoja relapsa unutar prvih pet godina (41). Nepovoljnija se prognoza povezuje s više rizičnih čimbenika poput muškog spola, slabijega premorbidnog funkcioniranja, disfunkcionalnih obiteljskih odnosa, lošijih životnih uvjeta, duljeg trajanja neliječene bolesti, izraženijih negativnih i kognitivnih simptoma, korištenja ilegalnih psihoaktivnih tvari i neadherencije (42). Smatra se da svakom novom epizodom bolesti dolazi do progresivnoga gubitka sive tvari mozga i daljnjeg pogoršanja te da će u dugoročnom tijeku većina oboljelih imati barem tri akutne epizode psihoze praćene sve slabijom, tj. djelomičnom remisijom simptoma, često bez povratka na premorbidnu razinu funkcioniranja (43). Ova posljednja faza shizofrenog procesa (rezidualna faza) obično počinje u četrdesetim godinama života, ali se rjeđe može pojaviti i ranije, već nakon prve akutne faze (1). Obilježena je dominantno negativnim i kognitivnim simptomima, uz značajan i često progresivan pad funkcionalnih kapaciteta do nemogućnosti samostalnog življenja i poteškoća u svim razinama svakodnevnog života (2, 3). Sve značajniji postaju problemi vezani uz različite komorbiditete, nedostupnost adekvatne skrbi, slabiju adherenciju i sudjelovanje u tretmanima, ali i uz slabiju učinkovitost i mogućnosti liječenja u vidu razvoja terapijske rezistencije na antipsihotike i psihosocijalne intervencije (1, 24, 44, 45). Prema novijim istraživanjima, čini se da težina neurokognitivnog oštećenja nije povezana s duljinom trajanja neliječene psihoze (engl. *duration of untreated psychosis*, DUP), već da je najbolji prediktor neurokognitivnog funkcioniranja povoljan rani tijek bolesti i uspostava stabilne remisije prvih godina (9, 33, 46). O pitanju povezanosti neurokognitivnih simptoma s ostalim simptomima shizofrenije dio istraživanja govori u prilog neovisnosti neurokognicije u odnosu na druge psihotične simptome (47). Većina autora slaže se da pozitivni simptomi shizofrenije nemaju utjecaja na neurokognitivne simptome (48, 49), dok je poveznica s negativnim simptomima manje jasna jer je riječ o dvije konceptualno slične i moguće etiološki najpovezanije domene simptoma. Metaanaliza objavljena 2014. (50) manjak oporavka u neurokognitivnim simptomima povezuje s perzistirajućim negativnim simptomima shizofrenije, dok rezultati drugih metaanaliza i istraživanja koje nalaze povezanost s negativnim simptomima govore o tek manjim do umjerenim korelacijama (48, 49).

Danas se i dalje stavlja sve veći naglasak na istraživanja prve

epizode psihoze, ne samo zbog navedenih specifičnosti i značajnih promjena koje nastupaju u ovoj fazi već i zbog njezine važnosti za daljnji tijek bolesti i ishoda liječenja. Naime, prvih se tri do pet godina smatra „kritičnim razdobljem“ tijekom kojeg može doći do najizrazitije deterioracije i kliničke progresije (51), ali bi pravovremene intervencije u ovom razdoblju mogle odrediti daljnji ishod u smislu sekundarne prevencije i sprječavanja relapsa (41). Iako čak oko 75 % pacijenata s prvom epizodom psihoze uz antipsihotike može postići simptomatsku remisiju (52), postizanje funkcionalne remisije znatno je slabije (53), no i dalje bolje nego u kasnijim fazama bolesti nakon više epizoda psihoze (54). Istraživanja su pokazala da je duljina trajanja neliječene psihoze u značajnoj korelaciji s funkcionalnim oporavkom oboljelih – što je dulje trajanje neliječene psihoze, mogućnosti oporavka znatno su slabije (42, 55). Kao najvažniji prediktori dugoročnog funkcioniranja izdvajaju se duljina trajanja neliječene psihoze, remisija pozitivnih i negativnih simptoma psihoze, različite neurokognitivne varijable (pogotovo općenite kognitivne sposobnosti, pažnja, procesuiranje informacija, verbalna fluentnost, verbalna i radna memorija) i domene socijalne kognicije (13, 55, 56). Svakako treba napomenuti da su osobe s prvom epizodom psihoze puno prijemčivije za različite psihosocijalne terapijske metode od osoba koje su imale više epizoda (57), što otvara prostor za daljnje mogućnosti liječenja u vidu specifičnih metoda ranih intervencija koje bi mogle pomoći u postizanju bolje funkcionalne remisije nakon prve epizode (58, 59).

## Terapijska rezistencija kognitivnih simptoma u shizofreniji

Prema većini današnjih smjernica, cilj je liječenja prve i ranih psihoza postizanje potpunog oporavka pacijenta. Potpuni oporavak podrazumijeva (ponovno) uspostavljanje bliskih

odnosa, prijateljskih i emotivnih veza te funkcionalnost u školi i na radnom mjestu, kao i poboljšanje kvalitete života. Prediktori funkcionalne remisije su dobro premorbidno funkcioniranje, odsustvo kognitivnih i negativnih simptoma, ženski spol (55), ali i primjena adekvatnog liječenja (60). Adekvatno liječenje podrazumijeva kombiniranu upotrebu psihofarmaka koji učinkovito liječe što širi opseg psihotičnih simptoma i sveobuhvatnog liječenja s ciljem osnaživanja kapaciteta pacijenta, što uključuje psihoterapiju (individualnu, grupnu, obiteljsku), psihoedukaciju, radnu terapiju, kreativne terapije, trening socijalnih vještina te programe za redukciju upotrebe psihoaktivnih tvari kroz multimodalne programe liječenja (61). Takve intervencije značajno povećavaju uspješnost u liječenju, omogućuju smanjenje simptoma te povećanje kvalitete života pacijenata i obitelji u odnosu na uobičajeno liječenje (62, 63).

Primjenom takvih programa postiže se i prevencija ponovnog relapsa bolesti. Naime, postizanje remisije akutnih simptoma nakon prve psihotične epizode relativno je uspješno – oko 80 – 90 % pacijenata postigne remisiju simptoma nakon prve godine liječenja. Međutim, stopa relapsa u drugoj godini praćenja viša je od 50 %, te dostiže gotovo 100 % u narednih nekoliko godina (64). Svaka nova epizoda psihoze oštećuje daljnje funkcioniranje pacijenta, potrebne su više doze lijekova da bi se postigao učinak te uvjetuje kronificirani tijek bolesti i ostale dodatne komplikacije (65).

Stoga je planiranje učinkovitih intervencija od samog početka od velike važnosti u liječenju tih poremećaja. Primarna prevencija psihotičnih poremećaja (u premorbidnoj fazi i fazi prodroma) kao i liječenje psihotičnog poremećaja i sekundarna prevencija relapsa razlikuju se od faze do faze bolesti te su glavni principi sažeto prikazani u tablici 1.

**TABLICA 1.** Opći principi prevencije i liječenja shizofrenije prema fazama bolesti

PREMORBIDNA FAZA	PRODROMALNA FAZA	PSIHOTIČNA EPIZODA		REZIDUALNA FAZA
		AKUTNA FAZA	SUBAKUTNA FAZA	
Mjere opće i selektivne prevencije	Mjere selektivne prevencije i rane intervencije	Rane intervencije Liječenje	Sekundarna prevencija relapsa	Liječenje
opći principi zdravoga životnog stila promocija dobrog roditeljstva prevencija rizičnih čimbenika (zlostavljanje, upotreba kanabisa) vježbanje	zdrav životni stil vježbanje psihoterapija psihosocijalne intervencije psihofarmaci (antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, niske doze antipsihotika)	psihofarmaci (antipsihotici, sedativi, stabilizatori raspoloženja)  psihosocijalne intervencije obiteljske intervencije potpomognuto zapošljavanje potpomognuto stanovanje zdrav životni stil vježbanje	psihofarmaci (antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja)	socijalne intervencije psihofarmaci (kao u subakutnoj fazi) psihosocijalne intervencije potpomognuto stanovanje liječenje kod kuće zdrav životni stil vježbanje



## Intervencije usmjerene na očuvanje kognicije u shizofreniji

Kognitivni simptomi u shizofreniji pokazuju značajnu rezistenciju na standardne lijekove koji se primjenjuju u shizofreniji. U daljnjem tekstu slijedi opis primjene metoda liječenja s posebnim osvrtom na kognitivne simptome prema fazama bolesti.

### Terapijske metode u premorbidnoj fazi

Kognitivne smetnje mogu biti prisutne i u premorbidnoj fazi bolesti. Međutim, s obzirom na veliku nespecifičnost tih simptoma u premorbidnoj fazi, u tom slučaju ne govorimo o prevenciji shizofrenije, već su mjere usmjerene na zaštitu mentalnog zdravlja djece te na nespecifičnu prevenciju mentalnih poremećaja kroz promociju zdravoga životnog stila i smanjenje poznatih rizičnih čimbenika za razvoj mentalnih poremećaja (i shizofrenije). Naime, poznato je da stres i zanemarivanje negativno utječu na kognitivni razvoj djece i na razvoj shizofrenije (20, 66), dok sport vjerojatno ima pozitivan učinak (67). Stoga, primjerice, mjera selektivne prevencije u obitelji kod kojih postoji obiteljsko nasilje može biti učinkovita mjera prevencije kognitivnih poremećaja i u shizofreniji (68).

### Terapijske metode u fazi prodroma

Kao što je ranije navedeno, značajnije kognitivne smetnje prisutne su već u fazi prodroma (15, 16, 28, 29). Međutim, u literaturi nema puno podataka o primjeni metoda liječenja specifično usmjerenih na kognitivne simptome u toj fazi bolesti, stoga se opći principi koji su primjenjivi u premorbidnoj fazi bolesti preporučuju i u ovoj fazi. U fazi prodroma osobito su važne mjere zaštite mentalnog zdravlja djece i adolescenata koje se odnose na smanjenje korištenja kanabisa jer je početak korištenja kanabisa upravo najčešći u dobnoj skupini adolescenata kada se prodromi pojavljuju (69).

Liječenje osoba u fazi prodroma obično se provodi koristeći multimodalni pristup koji uključuje psihosocijalne intervencije, psihoterapiju i obiteljske intervencije (70) kroz programe rane detekcije i intervencije psihotičnih poremećaja. Uz navedene intervencije primjenjuju se i psihofarmaci, ali se obično preporučuje vrlo pošteđan pristup (moguća je primjena antidepresiva, stabilizatora raspoloženja i niskih doza novijih antipsihotika) – prema principu *primum non nocere*. Od ostalih preparata koriste se omega-3 masne kiseline, ali s nepoznatim učinkom na kognitivno funkcioniranje (71). Slijedeći princip *primum non nocere*, važno je naglasiti općenito pravilo da primjena antipsihotika obično može poboljšati kogniciju posredno, kroz poboljšanje ostalih psihotičnih simptoma, ali može i pogoršati kogniciju radi razvoja nuspojave (primjerice, u slučaju razvoja pretjerane sedacije). Jednako tako,

primjena ostale farmakoterapije koja se primjenjuje uz antipsihotike (primjerice, sedativa) može pogoršati kognitivne smetnje zbog specifičnog učinka. U tom smislu racionalna psihofarmakologija temelj je očuvanja kognitivnih sposobnosti kod pacijenata sa shizofrenijom u svim fazama bolesti, a osobito u ranim fazama bolesti. U fazama prodroma obično se najčešće koriste vrlo male doze aripiprazola, olanzapina ili risperidona (71).

Međutim, jedna od učinkovitijih metoda za poboljšanje kognitivnih sposobnosti u svim fazama bolesti je vježbanje pa bi svakako bilo preporučljivo uvesti je i u ovoj fazi, iako se u većini programa za rane intervencije sustavno ne koristi (70).

### Terapijske metode u prvoj epizodi psihoze

Iako se većina preporuka za liječenje shizofrenije može primijeniti i u liječenju prve psihotične epizode, ipak se ovdje obrađuje posebno radi specifičnosti liječenja subakutne faze koja slijedi prvu akutnu fazu bolesti te radi dostupne literature u kojoj se posebno opisuju rezultati istraživanja pacijenata s prvom psihotičnom epizodom.

Akutna faza prve psihoze, kada obično započne liječenje, karakterizirana je predominacijom pozitivnih i psihomotornih simptoma. Bez obzira na genezu same psihoze, liječenje obično započinje primjenom antipsihotika prema aktualnoj kliničkoj slici. U liječenju prve psihotične epizode preporučuje se primjena prvog antipsihotika, uz postupno povećanje doze, do terapijske doze tijekom 4 – 6 tjedana, te u slučaju nedovoljnoga terapijskog odgovora primjena drugog antipsihotika u monoterapiji tijekom narednih 4 – 6 tjedana. Međutim, potrebno je ustvrditi radi li se zaista o rezistenciji na lijek ili o nesuradljivosti, odnosno neuzimanju lijeka. Iako se u smjernicama preporučuje monoterapija, u praksi je svakodnevno prisutna polipragmazija, čak i u prvoj epizodi psihoze (72). Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj, u liječenju akutne faze prve psihotične epizode pacijenti su liječeni antipsihoticima u monoterapiji tek u oko 50 % slučajeva (60).

Nakon smanjenja akutnih pozitivnih psihotičnih simptoma, nakon nekoliko tjedana primjene akutne terapije u prvi plan dolaze negativni, depresivni i kognitivni simptomi, pri čemu negativni simptomi dodatno pogoršavaju kognitivne simptome uvjetujući smanjenje volje, želje i motivacije (48 – 50). Također, u ovoj fazi postaju izraženije nuspojave antipsihotika koje mogu dodatno pogoršavati kognitivne i negativne simptome (osobito ako se radi o tipičnim antipsihoticima) ili zato što su neučinkoviti u liječenju negativnih i kognitivnih simptoma u ovoj fazi.

Sukladno tome, samim postupnim snižavanjem doze inicijalnog antipsihotika može se postići smanjenje kognitivnih i negativnih simptoma, ali nerijetko je potrebna augmentacija dodatnim lijekom. To uključuje augmentaciju

antipsihoticima s dopaminskom agonizacijom (73), u slučaju kada antipsihotici treće generacije nisu primarni lijek, ili upotrebu antidepresiva. Iako sami antipsihotici i antidepresivi vjerojatno nemaju izravan pro-kognitivni učinak, smanjenjem nuspojava i smanjenjem negativnih simptoma posredno se odražava na poboljšanje kognicije. U tom slučaju, od antidepresiva se preporučuje korištenje selektivnih inhibitora serotonina i noradrenalina (SNRI) te noradrenergičkih i specifičnih serotonergičkih blokatora (NaSSA) koji su se pokazali najučinkovitijima u smanjenju negativnih simptoma (74, 75). Prema istraživanju u Hrvatskoj, tek je oko 5 % pacijenata liječeno antidepresivima pri otpustu iz bolnice nakon akutne epizode iako ih je više od 20 % liječeno antidepresivima nakon 18 mjeseci (60).

U slučaju ranije primjene sedativa, što je u Hrvatskoj oko 40 % pri otpustu iz bolnice nakon prve psihotične epizode (60), nužno je postupno ukinuti upotrebu sedativa jer dugoročna upotreba sedativa negativno djeluje na kognitivne sposobnosti (76, 77) i povećava mortalitet kod pacijenata sa shizofrenijom (78, 79). U konačnici, ukidanje antikolinergika (ako postoji) također smanjuje kognitivne simptome zato što antikolinergici sami imaju negativan učinak na kogniciju (80, 81).

Prema današnjim standardima liječenja, pacijenti s prvom psihotičnom epizodom i u ranim fazama shizofrenije puno se uspješnije liječe te postižu bolji oporavak uz primjenu multimodalnih programa, koji osim farmakoterapijskog pristupa primjenjuju socioterapijske programe, psihoterapiju, obiteljske intervencije i različite metode koje bi trebale poboljšati kogniciju (74). Sveukupno gledajući, takvi programi mogu poboljšati kognitivne sposobnosti većinom posredno kroz poboljšanje negativnih i depresivnih simptoma te poboljšanje adherencije. Naime, poboljšanje suradljivosti sprječava relapse te time i daljnju progresiju bolesti i kognitivne simptome jer je svaka nova epizoda povezana s lošijim odgovorom na liječenje (65). U tom kontekstu, primjena metoda koje poboljšavaju adherenciju, uključujući i primjenu dugodjelujućih antipsihotika kao učinkovite metode sprječavanja relapsa i poboljšanja adherencije, može neizravno pomoći očuvanju kognitivnih sposobnosti bolesnika (82). Međutim, uvođenje redovitog vježbanja pokazalo se najučinkovitije u slučaju kognitivnih simptoma, kao i podizanju sveukupne razine funkcioniranja, stoga bi trebalo biti integrirano u plan liječenja (83, 84).

### **Terapijske metode u shizofreniji**

Opće preporuke i preporuke vezane za farmakoterapiju u prethodnim poglavljima možemo primijeniti i u liječenju pacijenata nakon prve psihotične epizode. Međutim, ovdje još jednom valja istaknuti relativno nisku stopu primjene antidepresiva te visoku i neopravdanu upotrebu sedativa u liječenju shizofrenije u nas. Kao što je navedeno prema

istraživanju u Hrvatskoj, više od 20 % pacijenata u ranoj fazi psihoze (18 mjeseci liječenja) liječeno je antidepresivima (60), što je slično prema podacima iz područja zemalja jugoistočne Europe (85), ali značajno manje od podataka iz zapadnih zemalja (86). S druge strane, prema podacima u Hrvatskoj, primjena sedativa u ranoj fazi bolesti je oko 16 % (a vjerojatno i više), dok je iz područja zemalja jugoistočne Europe oko 50 % (85), što je puno više od podataka iz zapadnih zemalja (86).

U literaturi također ima niz istraživanja o nefarmakološkim metodama koje specifično utječu na kogniciju pacijenata sa shizofrenijom. Kognitivna remedijacija je metoda razvijena za postizanje kognitivnog oporavka kod pacijenata sa shizofrenijom. U metaanalizi Revell i sur. (87), koja uključuje 11 randomiziranih kliničkih studija i 615 ispitanika, kognitivna remedijacija bila je povezana s pozitivnim efektom na učenje i pamćenje u jednoj studiji, dok su u drugima imale granični ili mali učinak, iako je učinak bio značajniji u pacijenata s kroničnom bolešću nego u ranim fazama bolesti. U novijoj metaanalizi (88) koja uključuje 130 studija, autori potvrđuju učinak kognitivne remedijacije na kogniciju i funkcioniranje, ali kao ključne čimbenike povoljnog ishoda ističu aktivnog i educiranog terapeuta, strukturirani razvoj kognitivnih strategija i integraciju sa psihosocijalnom rehabilitacijom. Također, kao kandidati kod kojih se postiže najveći učinak s pomoću kognitivne remedijacije identificirani su upravo oni s lošijim premorbidnim funkcioniranjem, nižim stupnjem edukacije i težom kliničkom slikom bolesti (88).

Iako se metakognitivni trening primjenjuje radi smanjivanja kognitivnih distorzija u shizofreniji dijelom kroz smanjenje pozitivnih simptoma, u randomiziranome kliničkom ispitivanju dodatna primjena metakognitivnog treninga u 50 pacijenata sa shizofrenijom vs. 50 pacijenata koji su liječeni standardno bila je povezana s boljim kognitivnim funkcioniranjem u domeni pažnje, pamćenja i vizualne percepcije bolesnika nakon modula u trajanju od 10 seansi (89).

Primjena obiteljske terapije u shizofreniji pokazala se značajno učinkovitijom u redukciji kognitivnih simptoma u sferi opće kognicije, pamćenja, vizuosposajalnih sposobnosti, jezika i pažnje u odnosu na standardno liječenje nakon 18 mjeseci liječenja, na uzorku od 256 pacijenata sa shizofrenijom (90).

Međutim, kao i ranije, i kod pacijenata sa shizofrenijom primjena vježbanja povezana je s redukcijom kognitivnih simptoma. Stoga će se učinak vježbanja opisati u posebnom poglavlju.

### **Učinak vježbanja na očuvanje kognicije u svim fazama shizofrenije**

Poznato je da je tjelesna aktivnost kroz sport, ali i vježbanje

od velikog značaja za mentalno zdravlje, i to na više načina. Sport kod djece i mladih uključuje izgradnju zdravih životnih navika, održanje tjelesnog zdravlja, kao i prevenciju distresa, depresivnosti i tjeskobe (91 – 94). Također, istraživanja ukazuju na manju pojavnost shizofrenije među profesionalnim sportašima, iako se to može tumačiti na različite načine (95). Međutim, s obzirom na to da je odnos profesionalnog sporta i mentalnog zdravlja izvan teme ovog poglavlja, u ovom ćemo se poglavlju referirati samo na istraživanja koja ukazuju na utjecaj tjelesne aktivnosti (ne organiziranog sporta) na kognitivno funkcioniranje kod pacijenata sa shizofrenijom.

Tjelesna aktivnost poboljšava kardiovaskularno zdravlje, smanjuje upalne procese (96) i može izravno utjecati na porast razine moždanoga neurotrofnog faktora rasta (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) u mozgu, čime uvjetuje neurogenezu u hipokampusu (97) te se povezuje s povećanjem moždanog volumena objektiviziranog primjenom *neuroimaging* studija kod pacijenata sa shizofrenijom (98). Već samo redovito vježbanje (bez uključivanja u organizirani sport) ima vrlo snažan antidepresivni učinak kod osoba s depresijom, uključujući i osobe s teškom depresivnom epizodom (99).

U pacijenata sa shizofrenijom, u grupi od 31 pacijenta s prvom psihotičnom epizodom vs. 7 pacijenata koji su liječeni standardnim liječenjem, autori su pronašli sniženje negativnih simptoma, poboljšanje verbalne memorije, socijalne kognicije, brzine procesuiranja i izvršnih funkcija tijekom 10 tjedana vježbanja od prosječno 107 minuta tjedno, a brzina procesuiranja i kardiovaskularni fitness bili su izravno povezani s količinom vježbanja (100). U pacijenata s ranom fazom shizofrenije, od kojih je 48 bilo uključeno u yogu, 46 u aerobne aktivnosti i 46 pacijenata koji su bili na listi čekanja, tijekom 12 tjedana praćenja obje grupe koje su vježbale imale su značajno poboljšanje radne memorije i verbalne memorije u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata na listi čekanja. Isti rezultati održani su i nakon 18 mjeseci praćenja (101).

U metaanalizi Firth i sur. (102) u koju je uključeno 10 studija s pacijentima oboljelim od shizofrenije, autori su utvrdili značajno poboljšanje radne memorije, socijalne kognicije i pažnje uz vježbanje, ali ovisno o dozi vježbanja i o superviziji

trenera. U istraživanjima su se provodile aerobne vježbe 2 do 3 puta tjedno od najmanje 30 minuta.

## Zaključci

- U očuvanju kognitivnih sposobnosti u premorbidnoj fazi shizofrenije primjenjuju se opći principi prevencije za zaštitu mentalnog zdravlja i prevencije mentalnih poremećaja što uključuje održanje zdravoga životnog stila, vježbanje, sprječavanje obiteljskog nasilja, a isti principi primjenjivi su i za ostale faze bolesti.
- U prodromalnoj fazi shizofrenije kognitivne sposobnosti čuvaju se primjenom zdravoga životnog stila, prevencijom/liječenjem (zlo)upotrebe kanabisa, redovitim vježbanjem, pravodobnim liječenjem nefarmakološkim metodama te racionalnom primjenom psihofarmaka, što ponekad uključuje niske doze novijih antipsihotika i racionalnu primjenu ostalih lijekova. Omega-3 masne kiseline mogu se preporučiti iako nema dokaza o njihovu djelovanju specifično na kogniciju.
- U liječenju kognitivnih simptoma u prvoj psihotičnoj epizodi primjenjuje se racionalna psihofarmakologija: uvođenje atipičnih antipsihotika, dugodjelujućih antipsihotika, antidepresiva te izostavljanjem sedativa, kako se ne bi pogoršali kognitivni simptomi te kako bi se posredno, kroz poboljšanje negativnih simptoma, utjecalo na poboljšanje kognitivnih simptoma. Od nefarmakoloških metoda preporučuje se multimodalni pristup (psihoterapijski i socioterapijski) koji također posredno poboljšava kognitivne simptome kroz smanjenje negativnih simptoma i povećanje adherencije, te vježbanje koje ima izravan učinak na smanjenje kognitivnih simptoma.
- U liječenju kognitivnih simptoma shizofrenije preporučuje se racionalna psihofarmakoterapija uz nužno izostavljanje dugoročne primjene sedativa. Od nefarmakoloških metoda preporučuje se primjena metakognitivnog treninga, kognitivne remedijacije te općenito upotreba psihosocijalnih metoda, uključujući i obiteljske intervencije. Vježbanje se ponovo preporučuje jer ima izravan učinak na smanjenje kognitivnih simptoma kod pacijenata s kroničnim simptomima.

## LITERATURA

1. Begić D. Psihopatologija. 3rd ed. Begić D, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
2. Caqueo-Urizar A, Alessandrini M, Urzúa A, Zendjidjian X, Boyer L, Williams DR. Caregiver's quality of life and its positive impact on symptomatology and quality of life of patients with schizophrenia. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Apr 19;15(1):76. doi: 10.1186/s12955-017-0652-6.
3. Chong HY, Chaiyakunapruk N, D B C W, K K C L, Chiou CF. Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A767. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.293.
4. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8.
5. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
6. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub*. 2010 Jun;22(2):211-20.
7. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):315-36. doi: 10.1037/a0014708.
8. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Oct;16(10):620-31. doi: 10.1038/nrn4005.
9. Barder HE, Sundet K, Rund BR i sur. Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. *Front Hum Neurosci*. 2013 Oct 7;7:643. doi: 10.3389/fnhum.2013.00643. Erratum in: *Front Hum Neurosci*. 2014;8:319.
10. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Tellés G i sur. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Mar;131(3):185-96. doi: 10.1111/acps.12374.
11. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ i sur. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014 Nov;159(2-3):385-94. doi: 10.1016/j.schres.2014.08.015.
12. 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 May;168(5):472-85. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
13. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):573-88. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001.
14. Moritz S, Klein JP, Desler T i sur. Neurocognitive deficits in schizophrenia. Are we making mountains out of molehills? *Psychol Med*. 2017 Nov;47(15):2602-2612. doi: 10.1017/S0033291717000939.
15. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R i sur. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):562-71. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592.
16. 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(4):399-415. doi: 10.2174/138161212799316019.
17. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A i sur. Assessment of Neurocognitive Functions in 7-Year-Old Children at Familial High Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7. *JAMA Psychiatry*. 2018 Aug 1;75(8):844-852. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1415.
18. Hameed MA, Lewis AJ. Offspring of Parents with Schizophrenia: A Systematic Review of Developmental Features Across Childhood. *Harv Rev Psychiatry*. 2016 Mar-Apr;24(2):104-17. doi: 10.1097/HRP.0000000000000076.
19. Bucci P, Galderisi S, Mucci A i sur; Italian Network for Research on Psychoses. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Sep;138(3):253-266. doi: 10.1111/acps.12938.
20. Padmanabhan JL, Shah JL, Tandon N, Keshavan MS. The "poly-environmental risk score": Aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res*. 2017 Mar;181:17-22. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.014.
21. Moskow DM, Addington J, Bearden CE i sur. The relations of age and pubertal development with cortisol and daily stress in youth at clinical risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2016 Apr;172(1-3):29-34. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.002.
22. 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 Feb;73:191-218. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013.
23. Stefanatou P, Karatosidi CS, Tsompanaki E, Kattoulas E, Stefanis NC, Smyrnis N. Premorbid adjustment predictors of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018 Sep;267:249-255. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.029.
24. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije – važnost ranog otkrivanja bolesti što o tome trebaju znati socijalni radnici? *Ljetopis socijalnog rada*. 2012;19(1):53–72.
25. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 2004 Apr 1;67(2-3):131-42. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00192-0.



26. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull.* 2009 Jan;35(1):5-8. doi: 10.1093/schbul/sbn139.
27. Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des.* 2012;18(4):459-65. doi: 10.2174/138161212799316217.
28. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K i sur. Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Sep;38(5):1030-9. doi: 10.1093/schbul/sbr015.
29. Pedruzo B, Aymerich C, Pacho Mi sur. Longitudinal change in neurocognitive functioning in children and adolescents at clinical high risk for psychosis: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2023 May 18. doi: 10.1007/s00787-023-02221-9.
30. Bosnjak Kuharic D, Makaric P, Kekin I i sur. Differences in Facial Emotional Recognition Between Patients With the First-Episode Psychosis, Multi-episode Schizophrenia, and Healthy Controls. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019 Feb;25(2):165-173. doi: 10.1017/S1355617718001029.
31. Pena-Garijo J, Lacruz M, Masanet MJ i sur. Specific facial emotion recognition deficits across the course of psychosis: A comparison of individuals with low-risk, high-risk, first-episode psychosis and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2023 Feb;320:115029. doi: 10.1016/j.psychres.2022.115029.
32. Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014 Oct;159(1):62-9. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.049.
33. Rund BR, Barder HE, Evensen J i sur. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):87-95. doi: 10.1093/schbul/sbv083.
34. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005 Oct 1;78(1):27-34. doi: 10.1016/j.schres.2005.05.010.
35. Barder HE, Sundet K, Rund BR i sur. Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res.* 2013 Sep;149(1-3):63-9. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.016.
36. Stirling J, White C, Lewis S i sur. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res.* 2003 Dec 15;65(2-3):75-86. doi: 10.1016/s0920-9964(03)00014-8.
37. Øie 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 May;36(3):557-65. doi: 10.1093/schbul/sbn127.
38. Albus M, Hubmann W, Scherer J i sur. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Dec;252(6):262-7. doi: 10.1007/s00406-002-0391-4.
39. Bosnjak Kuharic D, Makaric P, Kekin I i sur. Changes of neurocognitive status in patients with the first-episode psychosis after 18 months of treatment-A prospective cohort study. *Psychiatry Res.* 2021 Oct;304:114131. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114131.
40. Albus M, Hubmann W, Mohr F i sur. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Oct;256(7):442-51. doi: 10.1007/s00406-006-0667-1.
41. Alvarez-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 May;37(3):619-30. doi: 10.1093/schbul/sbp129.
42. Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J i sur. Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis? *Front Psychiatry.* 2018 Nov 13;9:580. doi: 10.3389/fpsy.2018.00580.
43. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):585-94. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.585.
44. Hjørthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017 Apr;4(4):295-301. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
45. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP i sur; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688.
46. 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 Oct;176(2-3):529-532. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.018.
47. Bagny A, Dompablo M, Santabárbara J i sur. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2015 Dec 15;230(2):377-82. doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.022.
48. Dominguez Mde G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull.* 2009 Jan;135(1):157-71. doi: 10.1037/a0014415.
49. Ventura J, Helleman 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 Sep;113(2-3):189-99. doi: 10.1016/j.

- schres.2009.03.035.
50. 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 Jul;40(4):744-55. doi: 10.1093/schbul/sbt085.
  51. Birchwood M, Fiorillo A. The Critical Period for Early Intervention. *Psychiatric Rehabilitation Skills.* 2000;4(2):182-98.
  52. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull.* 2010 Sep;36(5):1001-8. doi: 10.1093/schbul/sbp007.
  53. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A i sur. Beyond Clinical Remission in First Episode Psychosis: Thoughts on Antipsychotic Maintenance vs. Guided Discontinuation in the Functional Recovery Era. *CNS Drugs.* 2016 May;30(5):357-68. doi: 10.1007/s40263-016-0331-x.
  54. Freudenreich O, Holt DJ, Cather C, Goff DC. The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Harv Rev Psychiatry.* 2007 Sep-Oct;15(5):189-211. doi: 10.1080/10673220701679804.
  55. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S i sur. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2017 Dec;58:59-75. doi: 10.1016/j.cpr.2017.09.007.
  56. Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Henry LP i sur. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med.* 2012 Mar;42(3):595-606. doi: 10.1017/S0033291711001504.
  57. McFarlane WR. *Multifamily groups in the treatment of severe psychiatric disorders.* New York: Guilford; 2002.
  58. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F i sur. Specialised early intervention teams for recent-onset psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 2;11(11):CD013288. doi: 10.1002/14651858.CD013288.pub2.
  59. Albert N, Weibell MA. The outcome of early intervention in first episode psychosis. *Int Rev Psychiatry.* 2019 Aug-Sep;31(5-6):413-424. doi: 10.1080/09540261.2019.1643703.
  60. Rojnic Kuzman M, Makaric P, Bosnjak Kuharic D i sur. General Functioning in Patients With First-Episode Psychosis After the First 18 Months of Treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2020 Jul/Aug;40(4):366-372. doi: 10.1097/JCP.0000000000001224.
  61. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G i sur. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry.* 2017 Jul 1;74(7):675-684. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0624.
  62. Lasalvia A, Bonetto C, Lenzi J i sur; GET UP Group. Predictors and moderators of treatment outcome in patients receiving multi-element psychosocial intervention for early psychosis: results from the GET UP pragmatic cluster randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2017 May;210(5):342-349. doi: 10.1192/bjp.bp.116.190058.
  63. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A i sur; GET UP Group. Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. *Schizophr Bull.* 2015 Sep;41(5):1192-203. doi: 10.1093/schbul/sbv058.
  64. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013 Feb 8;13:50. doi: 10.1186/1471-244X-13-50.
  65. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry.* 2013 Jun;170(6):609-15. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12050674.
  66. Read J, Fosse R, Moskowitz A, Perry B. The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry.* 2014;4(1):65-79. doi: org/10.2217/NPY.13.89
  67. Bidzan-Bluma I, Lipowska M. Physical Activity and Cognitive Functioning of Children: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Apr 19;15(4):800. doi: 10.3390/ijerph15040800.
  68. Miller PW. *EMDR Therapy for Schizophrenia and Other Psychoses.* New York, NY: Springer Publishing Company; 2015.
  69. HZJZ. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu. Zagreb; 2022 Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj\\_-\\_2021\\_v.\\_05.2023..pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj_-_2021_v._05.2023..pdf). Datum pristupa: 28. 5. 2023.
  70. Kotlicka-Antczak M, Podgórski M, Oliver D, Maric NP, Valmaggia L, Fusar-Poli P. Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: The IEPA early intervention in mental health survey. *Early Interv Psychiatry.* 2020 Dec;14(6):741-750. doi: 10.1111/eip.12950.
  71. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 1;2019(11):CD012236. doi: 10.1002/14651858.CD012236.pub2.
  72. Bergendal A, Schiöler H, Wettermark B, Björkstén KS. Concomitant use of two or more antipsychotic drugs is common in Sweden. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015 Aug;5(4):224-31. doi: 10.1177/2045125315588647.
  73. Galling B, Roldán A, Hagi K i sur. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017 Feb;16(1):77-89. doi: 10.1002/wps.20387.
  74. Correll CU, Galling B, Pawar A i sur. Comparison of Early Interven-

- tion Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):555-565. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0623.
75. Helfer B, Samara MT, Huhn M i sur. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep 1;173(9):876-86. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035.
76. Marić NP, Andrić Petrović S, Jerotić S i sur. Maintenance phase treatment of psychotic disorders in outpatients from Serbia - focus on long-term benzodiazepine use. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020 Sep;24(3):315-321. doi: 10.1080/13651501.2020.1767788.
77. Savić B, Jerotić S, Ristić I i sur. Long-Term Benzodiazepine Prescription During Maintenance Therapy of Individuals With Psychosis Spectrum Disorders-Associations With Cognition and Global Functioning. *Clin Neuropharmacol*. 2021 May-Jun 01;44(3):89-93. doi: 10.1097/WNF.0000000000000442.
78. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS i sur. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 2016 May;77(5):661-7. doi: 10.4088/JCP.15m10271.
79. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2016 Jun 1;173(6):600-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618.
80. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol*. 2012 Sep;26(9):1167-74. doi: 10.1177/0269881112447988.
81. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jan;68(1):37-49. doi: 10.1111/pcn.12088.
82. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*. 2021 May;8(5):387-404. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00039-0.
83. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med*. 2015 May;45(7):1343-61. doi: 10.1017/S0033291714003110.
84. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):588-99. doi: 10.1093/schbul/sbv164.
85. Maric NP, Andric Petrovic S, Russo M i sur. Maintenance Therapy of Psychosis Spectrum Disorders in a Real-World Setting: Antipsychotics Prescription Patterns and Long-Term Benzodiazepine Use. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 7;13:796719. doi: 10.3389/fpsy.2022.796719.
86. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159(6):1035-43. doi: 10.1176/appi.ajp.159.6.1035.
87. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Oct;168(1-2):213-22. doi: 10.1016/j.schres.2015.08.017.
88. Vita A, Barlati S, Ceraso A i sur. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2021 Aug 1;78(8):848-858. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0620.
89. Wang C, Chong Y, Zhang J, Cao Y, Wang Y. The Efficacy of Extended Metacognitive Training on Neurocognitive Function in Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci*. 2022 Mar 21;12(3):413. doi: 10.3390/brainsci12030413.
90. Cai J, Zhu Y, Zhang W, Wang Y, Zhang C. Comprehensive family therapy: an effective approach for cognitive rehabilitation in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 21;11:1247-53. doi: 10.2147/NDT.S83569.
91. Bélair MA, Kohen DE, Kingsbury M, Colman I. Relationship between leisure time physical activity, sedentary behaviour and symptoms of depression and anxiety: evidence from a population-based sample of Canadian adolescents. *BMJ Open*. 2018 Oct 17;8(10):e021119. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021119.
92. Malm C, Jakobsson J, Isaksson A. Physical Activity and Sports-Real Health Benefits: A Review with Insight into the Public Health of Sweden. *Sports (Basel)*. 2019 May 23;7(5):127. doi: 10.3390/sports7050127.
93. Khan KM, Thompson AM, Blair SN i sur. Sport and exercise as contributors to the health of nations. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):59-64. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60865-4.
94. Kjønnsniksen L, Anderssen N, Wold B. Organized youth sport as a predictor of physical activity in adulthood. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Oct;19(5):646-54. doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00850.x.
95. The International Society for Sports Psychiatrists. *The ISSP Manual of Sports Psychiatry*. 1st ed. Glick ID, Stull T, Kamis D, editors. New York, USA: Routledge, Taylor & Francis Group; 2018.
96. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G i sur. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2018

- May/Jun;14(4):207-217. doi: 10.1089/chi.2017.0269.
97. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Jul;15(7):383-392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x.
98. Firth J, Cotter J, Carney R, Yung AR. The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2017 Oct;174(19):3161-3172. doi: 10.1111/bph.13772.
99. Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knöchel V i sur. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Sep;263(6):451-67. doi: 10.1007/s00406-013-0423-2.
100. Firth J, Carney R, Elliott R i sur. Exercise as an intervention for first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry.* 2018 Jun;12(3):307-315. doi: 10.1111/eip.12329.
101. Lin J, Chan SK, Lee EH i sur. Aerobic exercise and yoga improve neurocognitive function in women with early psychosis. *NPJ Schizophr.* 2015 Dec 2;1(0):15047. doi: 10.1038/npjpsz.2015.47.
102. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S i sur. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2017 May 1;43(3):546-556. doi: 10.1093/schbul/sbw115.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman, dr. med.  
KBC Rebro  
Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: mrojnic@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

31. svibnja 2023./May 31, 2023

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

2. srpnja 2023./July 2, 2023

