

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Sanja V. Andrić Petrović

**Analiza kognicije i razvojnog
prilagođavanja kod osoba pod različitim
rizikom za psihozu**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Sanja V. Andrić Petrović

**Cognition and developmental adjustment
among individuals at different risk of
psychotic disorders**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR: Prof. dr Nađa Marić Bojović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju

KOMENTOR: Prof. dr Goran Knežević, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet, Odeljenje za psihologiju

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Aleksandar Jovanović**, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju
2. **Prof. dr Željko Špirić**, redovni profesor, Medicinski fakultet VMA, Katedra za neuropsihijatriju
3. **Prof. dr Borjanka Batinić**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet, Odeljenje za psihologiju, Klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju

ANALIZA KOGNICIJE I RAZVOJNOG PRILAGOĐAVANJA KOD OSOBA POD RAZLIČITIM RIZIKOM ZA PSIHOZU

Rezime

Psihotični poremećaji predstavljaju heterogene kliničke sindrome u čijoj etiopatogenezi ključno mesto imaju interakcija gena i uticaja poreklom iz spoljašnje sredine. Prema neurorazvojnoj teoriji, ova grupa poremećaja se smatra kasnom manifestacijom oštećenog neurorazvoja. Usled postepenog zastoja u usklađivanju funkcija određenih regiona mozga, osobe koje će tek u ranom odraslom dobu ispuniti kriterijume za dijagnozu već tokom perioda odrastanja imaju suptilne izmene u ponašanju, neuromotornim i sazajnim funkcijama. Poremećaj sazajnih funkcija - kognicije (neurokognicije i socijalne kognicije) nastaje kao posledica suptilnih oštećenja tokom neurorazvoja. Ovo jezgrovno obeležje psihotičnih poremećaja je relativno uočljivo u premorbidnom periodu, kada se ispoljava kao diskretna maladaptacija u detinjstvu i u ranoj adolescenciji. Nakon pojave kliničke forme bolesti, poremećaj kognicije je upadljiv i zbog svojih karakteristika (visoka učestalost, postojanost u svim fazama bolesti) deficiti neurokognicije i socijalne kognicije su prepoznati kao potencijalni kandidati za prelazne fenotipove. Ispitivanje prelaznih fenotipova može se vršiti analizom osoba sa različitim jačinama rizika za psihozu, na primer prvostepenih srodnika obolelih koji u većoj meri dele nepovoljne nasledne i sredinske faktore nego što je to slučaj sa opštom populacijom. Međutim, nalazi dosadašnjih studija koje su ispitivale kognitivne i adaptivne kapacitete zdravih prvostepenih srodnika psihotičnih pacijenata relativno su retki i nekonzistentni, zbog čega postoji potreba za daljim izučavanjem navedenih fenotipova kod osoba pod različitim naslednim rizikom za psihozu.

Primenom genetski senzitivnog dizajna u aktuelnom istraživanju su ispitivane razlike u kognitivnim sposobnostima (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) i uspešnosti razvojne adaptacije kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (pacijenata, njihovih zdravih prvostepenih srodnika i kontrola), kao i grupisanje i ukrštena kovarijacija navedenih svojstava unutar porodica psihotičnih pacijenata (identifikacija prelaznih fenotipova). Uz to, ispitivani su i činioci koji uslovljavaju maladaptaciju psihotičnih

pacijenata u različitim životnim razdobljima – pre i nakon pojave manifestnog poremećaja (detinjstvo, rana adolescencija, adultno doba/period remisije). U skladu sa dimenzionalnom distribucijom rizika za oboljevanje u populaciji, kod osoba pod različitim naslednim rizikom za psihozu je uočen trend dimenzionalne distribucije kognitivnih sposobnosti (IQ, prepoznavanje emocija). Najizraženiji deficiti su postojali kod grupe pacijenata, blage alteracije postignuća kod njihovih zdravih srodnika, dok su disfunkcije bile najslabije izražene/odsutne u opštoj populaciji. Sposobnost prepoznavanja ljutnje je bila raspoređena duž kontinuuma među grupama ispitanika, pri čemu su zdravi srodnici pacijenata imali intermedijarno postignuće. Iako su jasni pokazatelji disfunkcionalnosti zdravih srodnika u odnosu na kontrolnu grupu dobijeni tek sporadično na varijablama za koje se očekuje da bi mogle biti deo spektra predispozicionih faktora za psihozu, čini se da bi postojanje određenih ograničenja aktuelnog istraživanja moglo biti razlog za odsustvo jasnijih razlika u postignuću. Prema našim saznanjima, aktuelno istraživanje je prvo koje je pokazalo postojanje značajnog grupisanja i ukrštene kovarijacije IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija unutar porodica osoba obolelih od psihotičnih poremećaja, iz čega proističe da narušenost ovih funkcija predstavlja prelazni fenotip i potencijalno rani klinički marker poremećaja tj. povišenog rizika. S obzirom da je prelazni fenotip proksimalan, a klinički sindrom distalan u odnosu na biološku osnovu bolesti, aktuelni rezultati daju korisne smernice za buduća ispitivanja genetičke i neuralne osnove poremećaja iz shizofrenog spektra i njihove heterogenosti.

Narušenost saznajnih funkcija utiče na psiho-socijalno prilagođavanje individue. U aktuelnom istraživanju je potvrđeno da osobe obolele od psihotičnih poremećaja imaju kontinuitet maladaptacije počevši od premorbidnog perioda, pa sve do adultnog doba (nakon pojave manifestnog poremećaja). Slično tome, i kod osoba pod povišenim rizikom za oboljevanje (zdravih srodnika pacijenata) uočen je obrazac progresivnog opadanja uspešnosti razvojnog prilagođavanja na prelazu iz detinjstva u ranu adolescenciju, ali bez nepovoljnog ishoda – manifestacije bolesti. Pretpostavljeno je da premorbidni adaptivni kapaciteti najverovatnije imaju ulogu medijatora između narušenih kognitivnih sposobnosti i sveukupne adultne funkcionalnosti u remisiji.

U analizi pojedinih premorbidnih prediktora nepovoljnog ishoda (razvoja i održavanja psihoze) značajno mesto su imali vršnjačko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji. Navedeni fenomeni su potencijalno korektibilni i na njih bi bilo moguće pravovremeno delovati. Saznanje o mogućnostima rane identifikacije dece i adolescenata sa hereditarnim opterećenjem i narušenom psiho-socijalnom adaptacijom, kao osoba pod povišenim rizikom za oboljevanje od psihotičnih poremećaja, nalaže primenu preventivnih strategija koje bi sprečile pojavu (ili barem ublažile efekte) štetnih sredinskih uticaja, pojačale rezilijentnost i stvorile adekvatne uslove za što optimalniji neurorazvoj i maturaciju CNS-a.

Ključne reči: psihotični poremećaji; kognicija; IQ; prepoznavanje emocija; razvojna adaptacija; prelazni fenotip; srodnici pacijenata; prognostički faktori;

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neuronauke, Psihijatrija

COGNITION AND DEVELOPMENTAL ADJUSTMENT AMONG INDIVIDUALS AT DIFFERENT RISK OF PSYCHOSIS

Abstract

Psychotic disorders represent heterogeneous clinical syndromes whose etiopathogenesis is mainly based on the gene-environment interactions. According to the neurodevelopmental hypothesis, psychotic disorders are considered to be a late manifestation of an abnormal neurodevelopment. Due to a gradual stagnancy in harmonization of functioning of certain brain regions, individuals that will meet the diagnostic criteria in their early adulthood exhibit subtle behavioral, neuromotor and cognitive alterations already during childhood and adolescence. Cognitive dysfunctions (neurocognitive and social cognitive deficits) occur as a result of subtle neurodevelopmental abnormalities. These fundamental features of psychotic disorders are relatively evident during premorbid period throughout discreet maladaptation in childhood and adolescence. After psychotic disorder becomes clinically manifest cognitive deficits are marked, and due to their characteristics (high frequency, stability across the clinical state) deficits in neurocognition and social cognition have been recognized as potential candidates for intermediate phenotypes. The identification of intermediate phenotypes could be performed through examination of individuals at different risk for psychotic disorders, for example the first-degree relatives of probands who represent individuals exposed to adverse hereditary and environmental factors to a greater extent than the general population. However, current findings on the cognitive and adaptive capacities of healthy siblings of psychotic patients are relatively sparse and inconsistent, wherefore further examination of the aforementioned phenotypes among individuals at different risk of psychosis is needed.

Present study aimed to investigate the differences in cognitive performances (IQ, emotion recognition) and developmental adjustment among individuals at different risk of psychotic disorders (patients, their healthy siblings, controls), as well as clustering and covariation of the aforementioned features within schizophrenia-spectrum families (intermediate phenotype identification) by applying genetically sensitive cross-trait cross-

sibling design. Moreover, factors predicting psychotic patients' maladaptation in different life periods – before and after the occurrence of manifest disorder (childhood, early adolescence, adulthood/remission) were also examined. In line with the dimensional distribution of risk for psychotic disorders in the general population, a trend towards dimensional distribution of cognitive performances (IQ, emotional recognition) has also been observed in individuals with different inherited risk for psychosis. The most pronounced deficits were present in the patient group, subtle alterations were observed in their healthy siblings, while cognitive dysfunctions were absent in the general population. Angry facial expression recognition was distributed along a continuum between the groups of participants, with patients' healthy siblings exhibiting intermediate performance. Although clear indicators of siblings' disfunction in psychosis spectrum proneness-related variables relative to control group were obtained sporadically, it seems that the finding of more pronounced between-group differences in performance lacked due to certain limitations of the present research. To our best knowledge, this is the first study to date demonstrating significant familial clustering and covariation of IQ and facial emotion recognition ability in siblings discordant for schizophrenia-spectrum disorders, a finding suggesting that alterations in these cognitive domains represent intermediate phenotypes and potential early clinical markers of increased risk for developing psychotic disorders. Given that intermediate phenotype is a proximal feature in regard to the biological basis of the disease, whereas clinical syndrome represent a distal feature, current results provide valuable directions for future examinations of genetic and neural mechanisms underlying schizophrenia-spectrum disorders and their heterogeneity.

Cognitive dysfunctions affect individual psychosocial adjustment. Present research showed that individuals with schizophrenia-spectrum disorders have continuous maladaptation - starting from premorbid period, until their adulthood (after the occurrence of clinically manifest disorder). Likewise, individuals at heightened inherited risk of psychosis (proband's healthy siblings) exhibit similar pattern of progressive decline of developmental adaptive capacities during transition from childhood to early adolescence, but without the adverse outcome – clinically manifest psychotic disorder. It has been

assumed that premorbid adaptive capacities mediate the relationship between cognitive deficits and overall adulthood functional capacity in remission.

The analysis of different premorbid factors that could predict adverse psychosis outcome (factors influencing development and maintenance of the disorder) highlighted the roles of childhood bullying and maladjustment in early adolescence. The aforementioned phenomena are potentially correctable, therefore allowing timely action. The possibility of early identification of hereditary burdened children and adolescents with psycho-social maladaptation as individuals at heightened risk of psychosis requires interventions directed toward prevention of the emergence of adverse environmental factors (or at least mitigating their effects), enhancement of their resilience, and providing adequate conditions for optimal neurodevelopment and brain maturation.

Key words: psychotic disorders; cognition; IQ; emotion recognition; developmental adjustment; intermediate phenotype; patients' siblings; prognostic factors;

Scientific area: Medicine

Specific topic: Neurosciences, Psychiatry

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Psihotečni poremećaji	1
1.2. Dimenzionalni pristup psihotečnim poremećajima i koncept prelaznih fenotipova	6
1.3. Saznajne funkcije – kognicija	8
1.4. Neurokognicija	9
1.5. Socijalna kognicija	10
1.6. Premorbidno prilagođavanje	14
1.7. Značaj ispitivanja osoba pod različitim rizikom za psihozu – identifikacija prelaznih fenotipova	15
1.8. Funkcionalnost osoba obolelih od psihotečnih poremećaja – prognoza bolesti	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21
3. METOD ISTRAŽIVANJA	22
3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja	22
3.1.1. <i>The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interaction (EUGEI)</i>	22
3.2. Uzorak	22
3.3. Instrumenti procene	24
3.3.1. Kratka verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije	25
3.3.2. Bentonov test prepoznavanja lica	26
3.3.3. Test prepoznavanja emocionalnih facijalnih ekspresija	27
3.3.4. Skala premorbidnog prilagođavanja	28
3.3.5. Skala za procenu opšte funkcionalnosti	31

3.4. Genetički senzitivni dizajn ispitivanja ukrštene kovarijacije svojstava/fenotipova među srodnicima (<i>cross-trait cross sibling design</i>).....	34
3.5. Statistička analiza	35
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	37
4.1. Opis uzorka	37
4.2. Neurokognitivne sposobnosti – razlike među grupama ispitanika	38
4.3. Socijalna kognicija – razlike među grupama ispitanika	43
4.4. Razvojna psiho-socijalna adaptacija – razlike među grupama ispitanika	49
4.5. Ispitivanje ukrštene kovarijacije svojstava/fenotipova (<i>cross-trait cross-sibling</i> analize).....	51
4.5.1 Povezanost kognitivnih fenotipova i adaptivnih kapaciteta kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (<i>cross-trait within-subject</i> analiza).....	51
4.5.2 Ispitivanje grupisanja kognitivnih i adaptivnih kapaciteta unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (<i>within-trait cross-sibling</i> analiza)	53
4.5.3 Utvrđivanje unakrsne povezanosti kognitivnih fenotipova između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih srodnika (<i>cross-trait cross-sibling</i> analiza).....	55
4.6. Povezanost premorbidnog prilagođavanja i adultne funkcionalnosti osoba obolelih od psihotičnih poremećaja	58
4.7. Determinante funkcionalnosti pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja	59
5. DISKUSIJA.....	63
6. ZAKLJUČCI.....	80
7. LITERATURA	81

1. UVOD

1.1. Psihotični poremećaji

Psihotični poremećaji predstavljaju heterogene kliničke sindrome sa širokom fenotipskom ekspresijom i nedovoljno razjašnjenom, multifaktorskom etiologijom. Ključno mesto u njihovoj etiopatogenezi ima međusobna interakcija gena i uticaja poreklom iz spoljašnje sredine (tzv. *Gene-Environment interaction, GxE*). Drugim rečima, geni određuju podložnost individue uticajima brojnih faktora iz sredine koja je okružuje, dok ti faktori istovremeno, putem epigenetskih mehanizama, mogu kontrolisati ekspresiju gena (*European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EUGEI), 2014*).

U proteklim decenijama zabeležen je značajan napredak u razumevanju epidemiologije psihotičnih poremeća iz shizofrenog spektra. Utvrđeno je da se nešto češće javljaju kod muškaraca nego kod žena (incidenca - relativni rizik 1.4:1, polne razlike se smanjuju sa uzrastom) i imaju nepovoljniji tok u smislu izraženije negativne simptomatologije (*Leung & Chue, 2000; Aleman et al, 2003; Kirkbride et al, 2006; Abel et al, 2010*). Ustanovljeni su i brojni faktori rizika za oboljevanje koji se grubo mogu podeliti na (*Stillo & Murray, 2010*):

- Biološke riziko-faktore: genetički faktori (porodična istorija psihotičnih poremećaja), starosna dob roditelja (naročito očeva) prilikom začeća
- Prenatalne i perinatalne faktore: komplikacije tokom trudnoće i porođaja (preeklampsija, Rh-inkompatibilnost, niska porođajna težina, hipoksija), godišnje doba pri rođenju (nešto veći rizik za oboljevanje imaju deca rođena u proleće i zimi, moguće zbog češće izloženosti fetusa infektivnim agensima)
 - Zloupotreba psihoaktivnih supstanci: metamfetamina, kanabisa
 - Socijalni riziko-faktori: rođenje i odrastanje u urbanoj sredini, migracija (naročito u grupama tzv. vidljivih manjina i druge generacije migranata)

- Traumatski događaji u detinjstvu: gubitak/dugotrajna odvojenost od roditelja pre 16. godine života, zlostavljanje (fizičko, emocionalno, seksualno) i zanemarivanje, vršnjačko maltretiranje

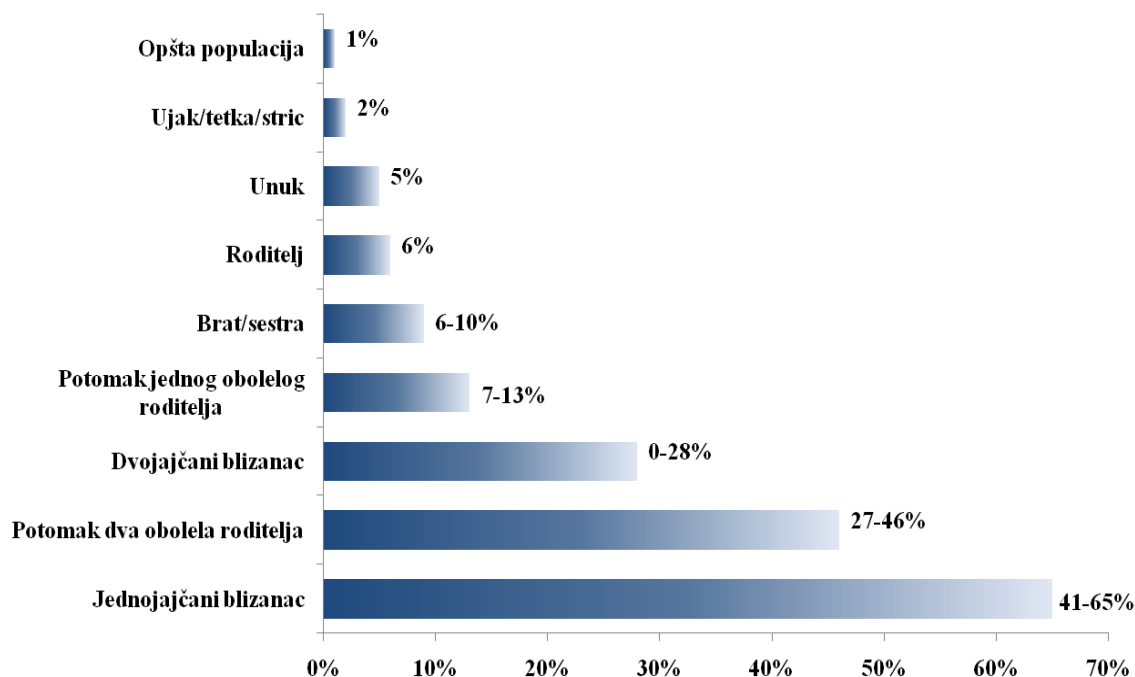
- Traumatski događaji u ranom odraslom dobu

Podaci iz literature nedvosmisleno ističu značaj nasledne osnove psihotičnih poremećaja kao i njihovu češću pojavu/grupisanje unutar određenih porodica (*Lichtenstein et al, 2009*). Osnovni razlog za to ne moraju biti samo direktni efekti rizičnih gena (tzv. *main genetic effect*), već vulnerabilnost prema efektima sredinskih riziko-faktora koju srodnici iz navedenih porodica u manjoj ili većoj meri dele tj. nasleduju. Blizanačke studije i studije usvojenja su među prvima ukazale na prevashodno genetičku osnovu psihotičnih poremećaja (*Kety et al, 1994; Sullivan et al, 2003*), da bi kasnije složenije molekularno-genetičke analize (studije povezanosti/*linkage* analize i genomske asocijacijske studije/*Genome Wide Association Studies - GWAS*) to potvrdile identifikacijom složene poligenske nasledne osnove koja ne podleže jednostavnom mendelskom (monogenskom) načinu nasleđivanja (*Riley et al, 2004; Ng et al, 2009*). Smatra se da genetički faktori uslovljavaju približno 70-80% fenotipske ekspresije poremećaja, dok je preostali deo posledica uticaja sredine, mada je njihov udeo u etiopatogenezi prilično varijabilan (*Cardno & Gottesman, 2000; Sullivan et al, 2003*). Ipak, genetički faktori nisu dovoljni da samostalno prouzrokuju bolest, pa samim tim nasleđe ne predstavlja sudbinu, već pre mogućnost ili rizik od oboljevanja (*Owen et al, 2004*) i samim tim može biti modifikovano – odnosno, postoji plastičnost u pravcu povećavanja ili snižavanja rizika za bolest.

Rizik za oboljevanje od poremećaja iz spektra shizofrenije u opštoj populaciji iznosi 1% (tačnije, procenjuje se da će 7-8 od 1000 osoba u određenoj populaciji imati šansu da oboli tokom života) i progresivno raste sa blazinom stepena srodstva sa obolelom osobom (probandom) (*Perala et al, 2007*). Procenjuje se da prvostepeni srodnici obolelih osoba imaju približno 6-10 puta veći rizik za oboljevanje, dok je kod jednojajčanih blizanaca taj rizik oko 40-65 puta veći u odnosu na opštu populaciju (*Kriglen, 2000*) (**Shema 1**). Ipak,

važno je imati na umu da prvostepeni srodnici (naročito blizanci) međusobno dele i brojne sredinske riziko-faktore, što bi naizgled moglo preuveličati uticaj naslednih faktora.

Shema 1. Rizik za oboljevanje od poremećaja iz spektra shizofrenije u odnosu na stepen srodstva sa obolelom osobom – probandom (prilagođeno iz Walters et al, 2011)



Prema neurorazvojnoj teoriji, psihotični poremećaji se smatraju kasnom posledicom oštećenja mozga nastalih tokom ranog razvoja. Drugim rečima, u njihovoj osnovi je abnormalni neurorazvoj sa sledstvenim disfunkcijama, koji je najvećim delom uslovljen genetičkim faktorima, ali može biti i posledica stečenih „grešaka“ tokom ranog razvojnog perioda (intrauterino/perinatalno) (Weinberger 1995; Cannon & Murray 1998). Poremećena migracija i diferencijacija neurona, uz oštećenje sinapsi, dovode do izmena u strukturi i funkciji određenih mreža centralnog nervnog sistema (CNS) i posledičnih grešaka u prenosu i obradi informacija (diskonektivitet).

Neurorazvojni poremećaji se uobičajeno manifestuju već u prvim godinama života (tipični primeri toga su autizam i fenilketonurija), za razliku od psihotičnih poremećaja koji postaju jasno uočljivi tek u ranom odraslom dobu. Odložena prezentacija psihotičnih

poremećaja je posledica prolongirane i asinhronne maturacije određenih regiona CNS-a u kojima se procesi sinaptogeneze, grananja dendrita, orezivanja sinapsi (*pruning*) i mijelinizacije postupno odvijaju sve do adolescencije i ranog odraslog doba. Maturacija prefrontalnog i parijetalnog korteksa traje sve do treće decenije života, kada ovi regioni dostižu punu zrelost. Povećanje volumena sive mase u ovim regionima mozga dostiže pik između 11. i 12. godine života (što koincidira sa početkom puberteta), nakon čega tokom adolescencije i ranog odraslog doba sledi postupna redukcija sive mase na račun povećanja gustine bele mase (zbog procesa mijelinizacije) (*Gogtay et al, 2004; Toga et al, 2006*).

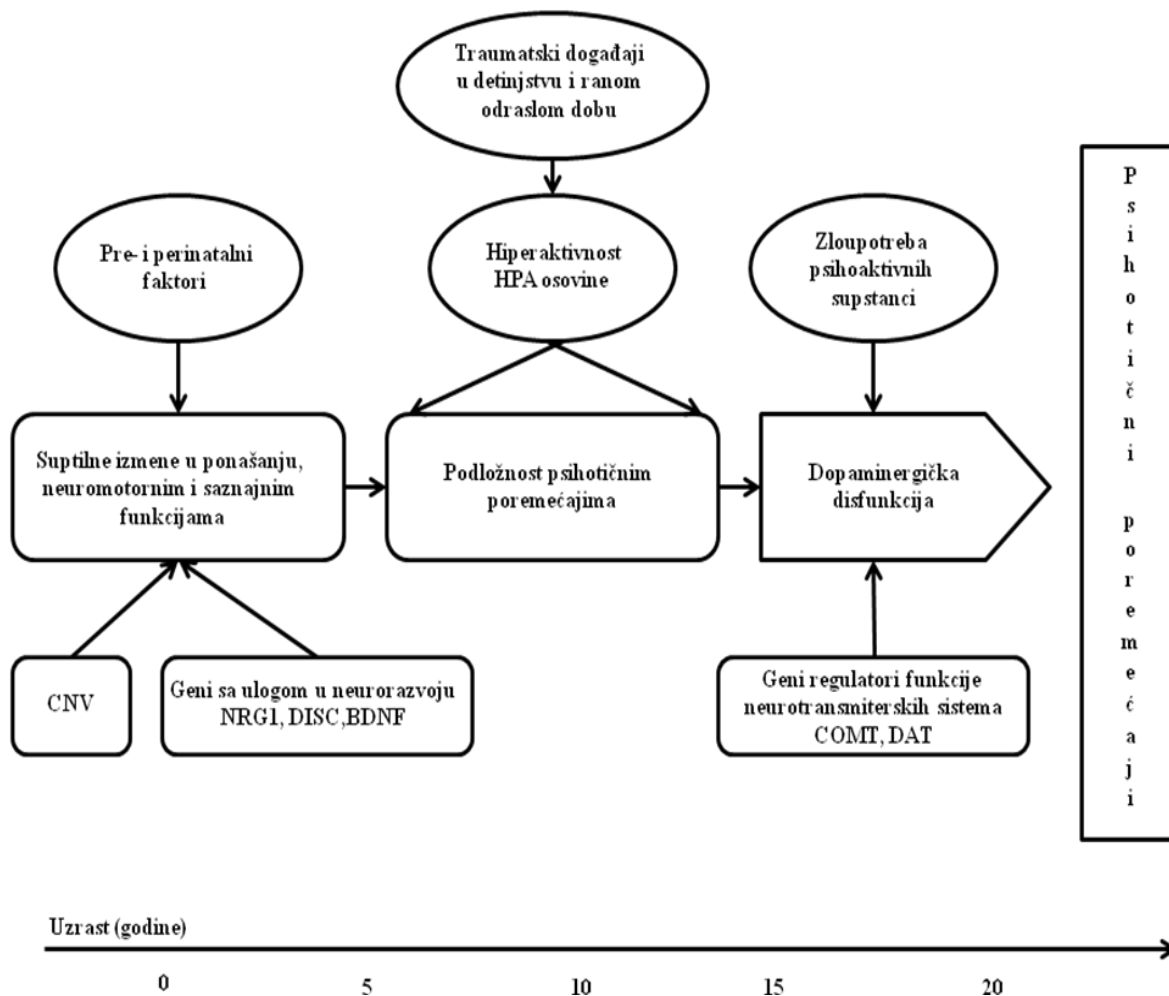
U uzorku ispitanika starih u proseku oko 26 godina, volumetrijskom analizom sive i bele mase mozga pokazana je redukcija ukupne sive mase kod osoba sa dijagnozom psihoze (trajanje bolesti oko 3 godine) u poređenju sa dobno i polno podudarnim osobama iz opšte populacije, dok ukupna zapremina bele mase nije odstupala od opšte populacije. U analizama pojedinačnih regiona od značaja za adaptaciju u najširem smislu, u ovom uzrastu obolele osobe su imale upadljivo redukovani volumen hipokampusa, nešto manje i pojedinih regiona prefrontalnog korteksa (*Marić, 2003*).

Adolescencija je period života koji prati konsolidacija identiteta individue i razumevanje njenog odnosa prema svetu koji je okružuje. Uspešna adaptacija u ovom burnom razdoblju zahteva posedovanje sofisticiranih kognitivnih veština što je omogućeno procesima reorganizacije sinapsi, maturacije prefrontalnog i parijetalnog korteksa, i posledičnim razvojem socijalne kognicije i egzekutivnih funkcija (kognitivnih veština koje obezbeđuju kontrolu i koordinaciju misli i ponašanja). Alteracije prefrontalnog korteksa - moždanog regiona prevashodno zaduženog za intergaciju informacija poreklom iz višestrukih izvora i generisanje odgovora na njih (egzekutivne funkcije, kompleksna pažnja, inhibitorna kognitivna/bihejvioralna kontrola) (*Stevens et al, 2009*), konzistentno se dovode u vezu sa razvojem psihotičnih poremećaja. Imajući u vidu postupnu i prolongiranu maturaciju ovog moždanog regiona, opravdano je posumnjati da osobe koje će tek u ranom odraslom dobu ispuniti kriterijume za dijagnozu psihotičnog poremećaja već tokom perioda sazrevanja i odrastanja imaju suptilne izmene u ponašanju, neuromotornim i saznajnim

funkcijama, iako u tom periodu još uvek ni na koji način značajnije ne odudaraju od vršnjaka (tj. ne ispunjavaju kriterijume nijednog definisanog psihijatrijskog poremećaja).

Više gena sa prvenstvenom ulogom u neurorazvoju (organizaciji strukture neuronskih mreža) i funkciji najvažnijih neurotransmiterskih sistema (dopaminergički, glutamatergički, serotonergički) identifikovano je u smislu kandidata sa udelom u etiopatogenezi psihotičnih poremećaja. U literaturi su najpodrobnije izučavani geni koji kodiraju specifične proteine kao što su DISC1 (hromozom 1q), Disbindin (hromozom 6p), Neuregulin 1 (hromozom 8p), neurotrofni moždani faktor (*BDNF*, hromozom 11p), D-amino-acid oksidaza (hromozom 13q), 5-HT_{2A} receptor (hromozom 13q), katehol-O-metiltransferaza (hromozom 22q) i drugi (*Lewis et al, 2003*). Međutim, kako dosadašnje velike studije asocijacije čitavog genoma (*GWAS*) nisu konzistentno ponovile nalaz povezanost ni jednog od navedenih gena sa većom učestalošću psihotičnih poremećaja, dovodi se u pitanje kapacitet ovog tipa studija u rasvetljavanju njihove etiopatogeneze. Sve veći značaj se pridaje epigenetičkim studijama koje analiziraju regulaciju (ekspresiju) protein-kodirajućih gena, a ne samo strukturalne varijacije u njihovim sekvencama (*DeLisi et al, 2002*), kao i ispitivanju povezanosti genskih lokusa sa izvesnim neurobiološkim svojstvima koja karakterišu psihotične poremećaje (tzv. prelazni fenotipovi), koja će u daljem tekstu biti detaljno opisana. **Shema 2** uproščeno prikazuje opisanu interakciju gena i uticaja poreklom iz spoljašnje sredine u etiopatogenezi psihotičnih poremećaja.

Shema 2 Etiopatogenetska kaskada u razvoju psihotičnih poremećaja: interakcija gena i faktora poreklom iz spoljašnje sredine (prilagođeno iz *Stilo et al, 2010*):



1.2. Dimenzionalni pristup psihotičnim poremećajima i koncept prelaznih fenotipova

Važeći dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) odražavaju kategorijalni pristup psihotičnim poremećajima, koji su sagledani kao kategorije kvalitativno različite od uobičajenog/„normalnog“ stanja. Međutim, zbog saznanja o relativno visokoj prevalenci supkliničkih psihotičnih simptoma u opštoj populaciji, koja dostiže čak 5%, poslednjih decenija sve veći broj zagovornika ima dimenzionalni pristup i zalaže se za koncept „podložnosti za oboljevanje od psihotičnih poremećaja“ (*van Os et al,*

2009). Pomenuta psihotična iskustva u razvojnem periodu većinom su tranzitorna, međutim, u slučaju duže izloženosti izvesnim nepovoljnim sredinskim riziko-faktorima (*GxE* interakcija) mogu postati perzistentna i klinički značajna. Posmatranje psihotične fenomenologije duž kontinuuma (od njenog potpunog odsustva pa sve do ispunjavanja kriterijuma za postavljanje dijagnoze poremećaja) omogućava identifikaciju kako protektivnih, tako i riziko-faktora, koji utiču da samo pojedine individue pređu dijagnostički prag, dok ga većina drugih nikada ne dostigne.

Značajnu pažnju u istraživanjima kompleksnih neuropsihijatrijskih poremećaja poslednjih godina privukao je koncept prelaznih fenotipova koji predstavljaju određena nasledna i stabilna svojstva (neurofiziološka, biohemijska, endokrinološka, kognitivna) koja se mogu kvantifikovati i blisko su povezana sa genotipom individue i njenom podložnošću za oboljevanje (*Gottesman & Gould, 2003*). Prema važećoj definiciji koju su dali *Gottesman* i *Gould*, da bi se određeno svojstvo moglo smatrati prelaznim fenotipom mora da ispuni sledeće kriterijume:

- Postoji povezanost navedenog svojstva sa poremećajem u populaciji
- Nasledno je i postojano tokom vremena (nezavisno od trenutnog stanja)
- Grupiše se unutar porodica
- Sa većom učestalošću se javlja kod zdravih srodnika pacijenata u poređenju sa opštom populacijom

Potvrda da su prelazni fenotipovi bliže povezani sa genetičkom osnovom poremećaja nego što je to njihova simptomatologija, dovela je do novog pristupa u izučavanju etiopatogeneze složenih psihijatrijskih poremećaja u smislu mogućnosti njihovog raščlanjivanja (dekonstrukcije) koja doprinosi napretku genetičkih istraživanja i razvoju animalnih modela.

1.3. Saznajne funkcije – kognicija

Poremećaji sazajnih funkcija – kognicije, nastali kao posledica suptilnih oštećenja tokom neurorazvoja, važno su obeležje psihotičnih poremećaja, a po većini teorija predstavljaju i suštinsko obeležje psihoza iz shizofrenog spektra. Zajedno sa negativnim sindromom, kognitivni poremećaji se smatraju najznačajnijim prediktorima funkcionalnosti obolelih osoba tj. prognoze bolesti. Njihov značaj je prepoznat još u doba Krepelina koji je terminom „presenilna demencija” (*dementia praecox*) slikovito opisao progresivnu intelektualnu i funkcionalnu deterioraciju obolelih već u ranom odraslom dobu (*Kraepelin, 1971*). Zbog činjenice da je relativno nezavisna od prisutne simptomatologije i primenjene farmakoterapije, narušenost kognitivnih funkcija se smatra primarnim deficitom u psihotičnim poremećajima (*Nieuwenstein et al, 2001; Pinkham et al, 2007; Palmer et al, 2009; Mesholam-Gately et al, 2009*).

U psihološkoj literaturi i neuronaukama postoji više važećih podela kognicije, a jedna od njih posmatra kogniciju kao celinu sačinjenu od neurokognicije i socijalne kognicije. Iako postoji izvesno funkcionalno preklapanje navedenih koncepata, pokazano je da socijalna kognicija i neurokognicija ipak nedvosmisleno predstavljaju zasebne entitete (*Allen et al, 2007; Sergi et al, 2007, van Hooren et al, 2008*). Neuroimidžing studije i studije lezija su pokazale da eksperimentalni zadaci namenjeni proceni socijalne kognicije aktiviraju specifične regione mozga: gornji temporalni sulkus, medijalni prefrontalni korteks, hipokampus, amigdale, fuziformni girus i insulu (*Adolphs, 2001; Bar-on et al, 2003; Mitchell et al 2004; Harris et al 2005*). Zbog toga je Nacionalni institut za mentalno zdravlje (*NIMH - National Institute for Mental Health*) konsenzusom doneo preporuku o primeni standardne kognitivne baterije – *MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)* za procenu kognitivnog statusa kod osoba obolelih od poremećaja iz spektra shizofrenije, u kojoj je socijalna kognicija pobrojana među sedam odvojenih kognitivnih domena tipično narušenih u ovim poremećajima, zajedno sa brzinom procesuiranja informacija, vigilnošću pažnje, radnom memorijom, verbalnom memorijom/učenjem, vizuelnom memorijom/učenjem i sposobnošću rešavanja problema/rezonovanja (*Green et al, 2004*).

1.4. Neurokognicija

Neurokognicija se u najširem smislu odnosi na mentalne procese koji omogućavaju spoznaju, rasuđivanje i zaključivanje u vezi sa pojavama iz sveta koji nas okružuje, kao i interakciju sa njima. Ovaj apstraktni konstrukt obuhvata konkretne kognitivne sposobnosti poput opažanja, pažnje, pamćenja, učenja, radne memorije, vizuo-spacijalnih i egzekutivnih funkcija.

Psihotične poremećaje iz shizofrenog spektra tipično karakteriše narušenost većine, ili skoro svih, neurokognitivnih domena u manjoj ili većoj meri. Procenjuje se da približno 90% obolelih osoba ima klinički značajan deficit u barem jednom neurokognitivnom domenu, dok njih 75% ima ispade u barem dva domena (*Palmer et al, 1997*). Neurokognitivni deficiti su najizraženiji u domenima epizodičkog pamćenja, složene pažnje, egzekutivnih funkcija i brzine procesuiranja informacija, dok su najočuvanije funkcije semantičkog pamćenja i vizuo-perceptivnih sposobnosti. Deficiti pojedinih funkcija su izraženiji od drugih, a prema rezultatima velike meta-analitičke studije, kojom je obuhvaćeno više od 200 istraživanja sa preko 7000 psihotičnih pacijenata i 5000 zdravih ispitanika, čak i klinički stabilni pacijenti ispoljavaju pad neurokognitivnih sposobnosti u opsegu od 0.75 do 1.5 standardnih devijacija u poređenju sa opštom populacijom (*Heinrichs & Zakzanis, 1998*).

Preovlađujuće je mišljenje da psihotične poremećaje karakteriše postojanje generalizovane neurokognitivne disfunkcije koja je posledica abnormalne komunikacije između specifičnih moždanih regiona. Prema podacima iz literature, vrednosti IQ-a (odnosno njihove alteracije) predstavljaju dobar pokazatelj generalizovane neurokognitivne disfunkcije i težine/izraženosti neurokognitivnih oštećenja u psihotičnim poremećajima (*Mesholam-Gately et al, 2009*). Pad postignuća na suptestu „Šifra“ Vekslerovog individualnog testa inteligencije (VITI), čije izvođenje zahteva simultano angažovanje većine neurokognitivnih funkcija tipično narušenih u psihozi (brzina procesuiranja informacija, vigilnost pažnje, radna memorija, egzekutivne funkcije), naročito se smatra relevantnim pokazateljem i pouzdanim obeležjem kognitivnog pada u ovim poremećajima (*Dickinson et al, 2007*). Skorašnji pregled literature na temu kognicije i funkcionalnog

konektiviteta (fMRI) u psihotičnim poremećajima ističe da obolele osobe karakteriše abnormalan konektivitet unutar neuronske mreže sačinjene od kortikalnih struktura, cerebeluma, striatuma i talamusa, za koju se pretpostavlja da se nalazi u osnovi mehanizama zajedničkih za većinu kognitivnih funkcija (*Sheffield & Barch, 2016*). U prilog postojanju generalizovane neurokognitivne disfunkcije u psihozi govore i nalazi pojedinih studija da većina budućih pacijenata još od perioda najranijeg detinjstva (premorbidno) ima niži IQ u poređenju sa vršnjačkom grupom, što postaje još naglašenije nakon pojave manifestnog poremećaja i predstavlja važno obeležje obolelih osoba u daljem životu (*Aylward et al, 1984; Kremen et al 2001; Bilder et al, 2006*). Meta-analitičkom studijom iz 2011. godine, koja je obuhvatila 12 prospektivnih populacionih studija sa ukupno 750 000 ispitanika, potvrđen je značajno niži premorbidni IQ kod osoba koje su kasnije u životu obolele od psihotičnih poremećaja (odstupanje od približno 0.4 SD u odnosu na opštu populaciju, veličina efekta – 0.43), a povrh toga je utvrđeno i da se rizik za oboljevanje povećava za 3.7% sa svakom jedinicom nižeg količnika inteligencije (*Khandaker et al, 2011*). Zbog svega navedenog, alteracije IQ-a se s pravom mogu razmatrati kao jedna od manifestacija konstitucionalne predispozicije za razvoj psihotičnih poremećaja, odnosno kao kandidat za prelazni fenotip u psihotičnim poremećajima.

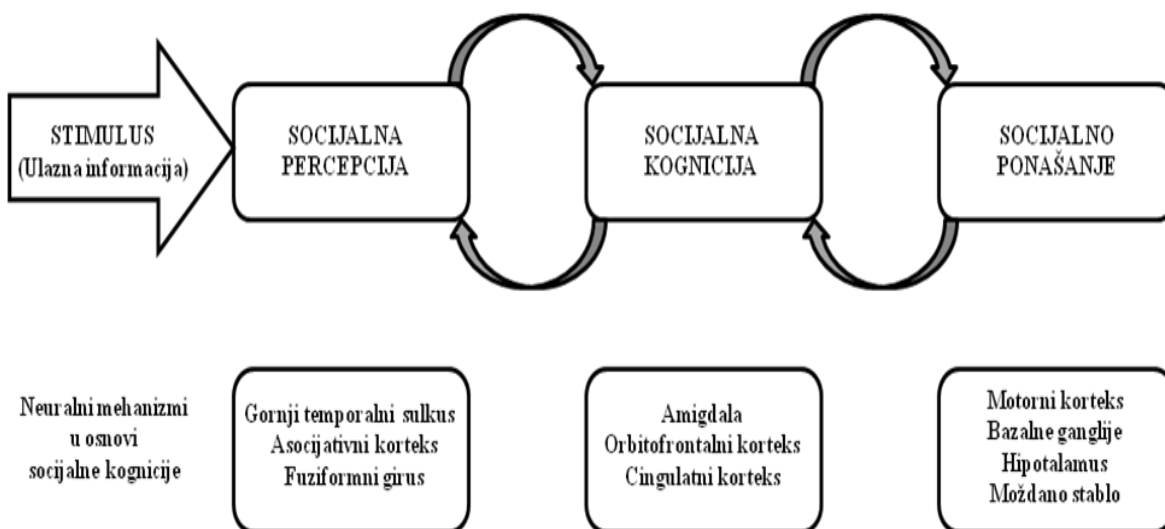
1.5. Socijalna kognicija

Život u društvenoj zajednici podrazumeva stalne interakcije sa njenim članovima koje se zasnivaju na permanentnoj razmeni socijalnih znakova sadržanih u govoru, pogledima, izrazima lica, pokretima i držanju. Iako to za većinu ljudi predstavlja svakodnevnu rutinu, društveni odnosi su veoma kompleksna pojava čije uspešno izvođenje zahteva posedovanje brojnih sofisticiranih veština. Socijalna kognicija se odnosi na skup mentalnih procesa koji čine osnovu socijalnih interakcija, a za koje se pretpostavlja da nastaju u onim evolutivnim fazama koje prate uspostavljanje ljudskih zajednica.

Predmet intenzivnog interesovanja poslednjih godina u oblasti socijalnih neuronauka je izučavanje bioloških procesa koji se nalaze u osnovi socijalne kognicije, odnosno rasvetljavanje uloge specifičnih moždanih regiona i neuronskih mreža u mentalnim procesima zaduženim za obradu informacija socijalno-emocionalnog konteksta.

Smatra se da neuralnu osnovu socijalne kognicije predstavlja, još uvek nepotpuno razjašnjena, udružena aktivacija moždanih struktura zajednički nazvanih „društveni mozak” („*social brain*”) (Frith, 2007; Kennedy & Adolphs, 2012). Glavne komponente tzv. „društvenog mozga” čine delovi prefrontalnog i orbitofrontalnog korteksa, temporalnog i parijetalnog lobusa, kao i nekoliko dubljih moždanih struktura (insula, amigdala, strijatum) (Van Overwalle, 2009). Temporalni regioni (fuziformni girus, gornji temporalni sulkus) imaju ulogu u opažanju socijalno relevantnih stimulusa (socijalna percepcija) - poput izraza lica i intonacije glasa. Nadalje, udruženim delovanjem amigdala, cingulatnog girusa, somatosenzornog i orbitofrontalnog korteksa, dolazi do sjedinjavanja navedenih opažaja sa emocijama, motivacijom i egzekutivnim funkcijama (Nelson et al, 2005). Ventralni prefrontalni korteks potom percipirani i obrađeni socijalni stimulus upoređuje sa prethodnim iskustvima, proračunava njegovu emocionalnu vrednosti i po potrebi vrši inhibitornu kontrolu ponašanja (suprimira irelevantne odgovore ili one koji su u suprotnosti sa težnjama i očekivanjima individue) (Nelson & Guyer, 2011). Ukratko, prefrontalni korteks je zadužen za socijalnu fleksibilnost u zavisnosti od situacionog konteksta. **Shema 3** pojednostavljeno prikazuje opisani proces obrade informacija socijano-emocionalnog konteksta.

Shema 3 Prikaz procesa socijalne kognicije i njegovih neuralnih korelata (prilagođeno iz Andric & Maric, 2015):



Socijalna kognicija je multidimenzionalni konstrukt sastavljen od više domena koji omogućavaju razumevanje ponašanja i procenu namera drugih ljudi, shvatanje značaja izraza njihovih lica, kao i generisanje vlastitih odgovora u određenim socijalnim okolnostima. Ključna četiri domena socijalne kognicije, najpodrobnije izučavana u dosadašnjoj literaturi, su:

1) Teorija uma: predstavlja sposobnost spoznaje i zaključivanja o unutrašnjim doživljavanjima drugih ljudi i razumevanja njihovog ponašanja u društvenim situacijama (Ang & Pridmore, 2009). Drugim rečima, odnosi se na mogućnost zauzimanja tačke gledišta druge osobe i sagledavanja okoline iz njene perspektive. Najvećim delom predstavlja automatski proces, odnosno - predviđanje reakcija i postupaka drugih osoba se obavlja bez mnogo svesnog promišljanja, na osnovu interpretacije i saživljavanja sa njihovim namerama, uverenjima, emocijama i željama. Navedene sposobnosti se u punom obimu razvijaju samo kod ljudi, najverovatnije kao adaptivni odgovor na postupno usložnjavanje društvene organizacije (Brune & Brune Cohrs, 2006). U prilog tome govori i podatak da moždani regioni sa najznačajnijom ulogom u ovim složenim mentalnim procesima - medijalni prefrontalni korteks i susedni paracingulatni girus, predstavljaju evolutivno novije strukture.

2) Opažanje socijalnih znakova: predstavlja sposobnost razumevanja socijalnih situacija, odnosno procene društvenih uloga, pravila i konteksta, korišćenjem verbalnih i neverbalnih socijalnih znakova. Temporalni polovi su moždani regioni zaduženi za primenu ranijih, iskustveno stečenih znanja o društvenim odnosima na socijalnu situaciju koja je pred nama, specifikujući misli ili osećanja koja se sa najvećom verovatnoćom pojavljuju u datom kontekstu (prethodno doživljena u sličnim situacijama u prošlosti) (Frith, 2007).

3) Kauzalna atribucija: predstavlja način interpretacije kauzalnosti događaja koji je svojstven za određenu osobu. Odnosi se na individualnu sklonost pripisivanja uzročnosti događaja sebi, drugim osobama ili spoljašnjoj sredini. U osnovi ovog domena se nalazi fronto-temporo-parijetalna neuronska mreža (Seidel et al, 2010).

4) Prepoznavanje emocija: odnosi se na sposobnost identifikacije i shvatanja značenja emocija drugih ljudi, pre svega putem tumačenja izraza njihovih lica, ali i modulacije/intonacije glasa i govora (*Brosch et al, 2010*). Amigdala je region mozga sa ključnom ulogom u pridavanju emocionalne vrednosti opaženim socijalnim stimulusima, čime omogućava njihovu interpretaciju (*Frith, 2007*). Prepoznavanje emocija ima fundamentalnu ulogu u dešifrovanju socijalnih znakova i afektivnih stanja osoba iz okruženja. Ispitivanje ovog domena socijalne kognicije tipično se izvodi pomoću neuropsiholoških zadataka namenjenih proceni sposobnosti ispitanika da ispravno prepoznaju univerzalne emocionalne modalitete (sreću, tugu, strah, ljutnju, neutralno emocionalno stanje) na osnovu tumačenja predstavljenih izraza lica i emocionalne prozodije (melodičnosti) govora.

Značaj ispravnog opažanja i tumačenja socijalnih znakova, funkcija neophodnih za uspešnu socijalnu adaptaciju, naročito dolazi do izražaja kada su ove sposobnosti narušene. Imajući u vidu da su socijalni kontekst i mentalna stanja drugih ljudi veoma složeni i dinamični procesi - podložni stalnim promenama, socijalna kompetentnost zahteva značajnu kognitivnu i bihevioralnu fleksibilnost koje su često narušene u psihijatrijskim poremećajima. Brojne psihijatrijske poremećaje odlikuje postojanje deficita socijalne kognicije, među kojima su najpodrobnije izučavani ispadi u kategorijama psihotičnih, depresivnih i autističnih poremećaja. Sve više naučnih dokaza ukazuje na to da ovi ispadi imaju značajnu ulogu u nastanku i održavanju određenih simptoma psihijatrijskih poremećaja, kao i da bi mogli predstavljati kako pokazatelj podložnosti za oboljevanje, tako i prediktor opšte funkcionalnosti obolelih (*Dodge, 1993; Fett et al, 2011; Andric et al, 2016*).

Deficit socijalne kognicije kod psihotičnih poremećaja poslednjih godina privlači sve veću pažnju stručne i naučne zajednice. Pogrešno tumačenje namera i postupaka drugih ljudi i sledstvene neprimerene reakcije u socijalnim situacijama uzrok su socijalnog povlačenja, straha, slabljenja inicijative, ali i konfliktnih situacija i agresivnog ponašanja, tako da u svim slučajevima one negativno utiču na funkcionalnost individue u gotovo svim oblastima života. Sposobnost prepoznavanja emocija drugih osoba na osnovu izraza

njihovih lica predstavlja jedan od najvažnijih domena socijalne kognicije, koji je pažljivo izučavan u postojećoj literaturi iz ove oblasti i koji je prepoznat kao potencijalni kandidat za prelazni fenotip u psihotičnim poremećajima. Većina novijih studija ukazuje na narušenu sposobnost prepoznavanja emocija negativne valence (kao što su strah i ljutnja) već u najranijim/prodromalnim stadijumima bolesti iz psihotičnog spektra, pri čemu se sa hronifikacijom poremećaja navedeni deficit može generalizovati i na ostale emocionalne modalitete (npr. sreća, neutralna ekspresija) (Kohler et al, 2010; Ruocco et al, 2014).

1.6. Premorbidno prilagođavanje

Adaptacija individue na sredinu koja je okružuje se tokom odrastanja odvija u etapama i njena uspešnost podrazumeva postupno savladavanje odgovarajućih psihosocijalnih veština u za to predviđenom uzrastu. Narušenost razvojne adaptacije se ogleda kroz nemogućnost savladavanja jedne ili više ovih etapa, ili njihovo savladavanje u kasnijem uzrastu od onoga koji se smatra uobičajenim. Pubertet i adolescencija predstavljaju važno tranziciono razdoblje između detinjstva i odraslog doba i kritičan period u razvoju i adaptaciji tokom kojeg nastupaju brojne promene unutar same individue (maturacija moždanih regiona zaduženih za više kognitivne funkcije, postizanje seksualne zrelosti) i njenog odnosa prema svetu koji je okružuje (usložnjavanje socijalnih interakcija, intenzivna socijalizacija, slabljenje roditeljskog uticaja i sve veća autonomija, percipiranje društvenih uloga).

Očuvanost kognitivnih funkcija je preduslov dobre adaptacije individue. Sa druge strane, oštećenja i sveukupno siromašenje sazajnih funkcija imaju za posledicu pogrešnu spoznaju realnosti i posledično otežano prilagođavanje sredini. Narušeno prilagođavanje u toku detinjstva i rane adolescencije, relativno uočljivo kroz lošije školsko postignuće i socijalno funkcionisanje u važnom formativnom periodu odrastanja, može da bude pokazatelj neurorazvojnih alteracija i posledičnih kognitivnih disfunkcija. Brojni činioci određuju kako će se osoba prilagođavati sredini tokom odrastanja. Adaptivni kapaciteti u ovom periodu predstavljaju relativno nespecifičan fenotip u udaljenoj vezi sa (ab)normalnim nerurorazvojem. Pretpostavka je da prelazni fenotip između neurorazvoja i adaptacije predstavlja kognicija, odnosno njene glavne komponente - neurokognicija i

socijalna kognicija, te da uspešnost prilagođavanja osobe sredini tokom perioda odrastanja zavisi od njenih ukupnih kognitivnih performansi.

Čuvene populacione kohortne studije sprovedene u Finskoj, Velikoj Britaniji i Novom Zelandu, u kojima je više hiljada ispitanika praćeno i sukcesivno ispitivano od rođenja pa sve do odraslog doba, pokazale su da deca koja će tek u ranom odraslom dobu ispoljiti jasnu psihotičnu simptomatologiju imaju usporeniji rani psihomotorni razvoj (sporije savladavaju funkcije govora, hoda, kontrole sfinktera) u poređenju sa ostalim ispitanicima, pri čemu ovaj obrazac izmenjenog psiho-motornog razvoja i socijalne adaptacije perzistira i nadalje tokom detinjstva i adolescencije (veća učestalost govorne problematike, lošije školsko postignuće, sklonost ka socijalnom povlačenju) (*Jones et al, 1994; Isohanni et al, 2001; Cannon et al, 2002*). Drugim rečima, kontinuitet razvojnih abnormalnosti - u smislu perzistiranja razvojnih devijacija od prve godine života pa sve do kasne adolescencije, predstavlja značajno obeležje dece koje će u budućnosti oboleti od psihotičnih poremećaja i razlikuje ih od dece sa uobičajenim razvojem i one dece koja će kasnije u životu oboleti od nekog drugog (nepsihotičnog) psihijatrijskog poremećaja (*Isohani et al, 2004*). Značaj ispitivanja premorbidnog prilagođavanja u psihozi se ogleda u tome što bi adaptacioni obrazac koji prethodi pojavi manifestnog poremećaja mogao biti prediktor njegovog kasnijeg toka, u smislu prisutne simptomatologije, odgovora na primenjeni tretman i funkcionalnog ishoda (*Haim et al, 2006*).

1.7. Značaj ispitivanja osoba pod različitim rizikom za psihozu – identifikacija prelaznih fenotipova

Značaj ispitivanja osoba pod različitim naslednim rizikom za psihozu sa ogleda u mogućnosti identifikacije prelaznih fenotipova za psihotične poremećaje, što otvara prostor za ranije prepoznavanje osoba „pod rizikom” i razvoj preventivnih strategija koje bi mogle biti implementirane u programe ranih intervencija. Deficiti neurokognicije i socijalne kognicije su zbog svojih karakteristika u psihotičnim poremećajima (visoka učestalost, postojanost u svim fazama bolesti - uključujući prodrom i periode remisije) prepoznati kao potencijalni kandidati za prelazne fenotipove (*Nieuwenstein et al, 2001; Pinkham et al, 2007; Palmer et al, 2009; Mesholam-Gately et al, 2009*). Pojedina istraživanja su pokazala

postojanje izvesnih suptilnih kognitivnih deficita (*Krabbendam et al, 2001; Snitz et al, 2006*) i nešto lošije prilagođavanje u detinjstvu i ranoj adolescenciji (*Walshe et al, 2007; Vassos et al, 2008*) čak i kod zdravih srodnika pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja, što bi moglo biti povezano sa naslednom (genetičkom) podložnošću za oboljevanje. Ipak, nalazi dosadašnjih studija koje su ispitivale kognitivne i adaptivne performanse zdravih prvostepeni srodnika psihotičnih pacijenata su nekonzistentni. Jedan broj njih je pokazao postojanje suptilnih ispada u izvesnim kognitivnim domenima kod zdravih srodnika pacijenata (intermedijarno postignuće na neuropsihološkim testovima u poređenju sa pacijentima i kontrolnom grupom), dok u drugim studijama nisu uočene razlike u postignuću između srodnika pacijenata i opšte populacije (*Erol et al, 2010; Bediou et al, 2007; Fett et al., 2013*). Zbog svega navedenog, nedvosmisleno postoji potreba za daljim ispitivanjem kognitivnih i razvojnih adaptivnih alteracija kod osoba pod različitim naslednim rizikom za psihozu, kako bi njihova priroda i uloga u ovim poremećajima bila bolje rasvetljena. Imajući to u vidu, kao i činjenicu da je veliki broj prvostepeni srodnika pacijenata nosilac predisponirajućeg genotipa bez jasnih fenotipskih manifestacija poremećaja, nameće se pitanje - da li postoji povezanost pomenutih fenotipova između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih prvostepeni srodnika koja bi reflektovala različito porodično genetsko opterećenje bolešću? Grupisanje određenih svojstava među psihotičnim pacijentima i njihovim zdravim srodnicima odražavalo bi njihovu zajedničku, porodičnu etiologiju. U njenoj osnovi bi mogli biti genetski i sredinski faktori koje ove osobe dele, poput sličnih rizičnih genskih polimorfizama ili socio-ekonomskih i drugih zajedničkih uslova odrastanja, ali bi isto tako ispitivani fenotipovi mogli ishodovati iz nekog drugog, neprepoznatog faktora koji se nalazi u osnovi oba fenomena.

Potvrda da kognitivne alteracije predstvaljaju prelazne fenotipove, povezane sa abnormalnim neurorazvojem koji se smatra osnovom psihotičnih poremećaja, imala bi višestruki značaj. Podrobno izučavanje neuralne osnove pojedinih defekata socijalne kognicije i neurokognicije moglo bi ukazati na određene, do danas nepoznate, kompleksne patološke supstrate, i time doprineti rasvetljavanju nedovoljno razjašnjene etiopatogeneze psihotičnih poremećaja. Takođe, ova ispitivanja bi usmerila pažnju naučne i stručne

javnosti prema daljem razvoju, usavršavanju i široj primeni intervencija poput savremenih programa kognitivne remedijacije i neurokognitivne rehabilitacije, koje bi poboljšale slabosti sazajnih funkcija ili barem pospešile kompenzatorne mehanizme za prevazilaženje postojećih deficita, čime bi bio poboljšan funkcionalni ishod kod obolelih.

1.8. Funkcionalnost osoba obolelih od psihotičnih poremećaja - prognoza bolesti

Svetska Zdravstvena Organizacija je psihotične poremećaje prepoznala kao osmi vodeći uzrok onesposobljenosti (izraženo preko parametra *DALY - Disability-Adjusted Life Years*) mladih odraslih osoba širom sveta (uzrasta od 15 do 45 godina) (*Whiteford et al, 2015*). Osobe obolele od psihotičnih poremećaja u manjoj ili većoj meri imaju narušenu funkcionalnost u većini važnih oblasti života, kao što su sposobnost samostalnog življenja, društveni odnosi i profesionalno postignuće. Većina pacijenata ima značajne poteškoće u ostvarivanju i održavanju društvenih odnosa što rezultuje socijalnom izolacijom, a procenjuje se da je čak i u periodima remisije približno dve trećine obolelih socijalno disfunkcionalno, odnosno nije u stanju da obavlja čak ni bazične društvene uloge poput partnerstva, roditeljstva, zaposlenosti (*Harding et al, 1987*). Narušena funkcionalnost koja prati psihotične poremećaje je značajan izvor distresa pacijenata i njihovih porodica, ali i globalni problem društva u celini. Pacijenti i njihovi bližnji, ali i stručna javnost, konzistentno ocenjuju da je potreba za boljom funkcionalnošću u društvenoj zajednici nešto što treba da bude najznačajniji ishod farmakoloških i ne-farmakoloških intervencija, umesto uobičajenog načina procene ishoda praćenjem samo putem izraženosti simptoma.

Najpre se smatralo da psihotični poremećaji iz shizofrenog spektra neizbežno vode progresivnoj kognitivnoj, emocionalnoj i funkcionalnoj deterioraciji, odnosno nije postojala suštinska razlika između same dijagnoze i prognoze bolesti (*Kraepelin, 1971*). Danas se zna da oni predstavljaju heterogene sindrome sa različitim tokom, kliničkom prezentacijom i funkcionalnim ishodom, zbog čega se sve veći značaj pridaje proceni funkcionalnosti obolelih osoba, predikciji toka bolesti i pokušajima modifikacije funkcionalnog ishoda. Međutim, najveći broj postojećih instrumenata procene ima izvesna ograničenja u smislu opsega posmatranja, pouzdanosti, validnosti i podobnosti među različitim populacijama ispitanika. Procenu funkcionalnosti mogu vršiti sami pacijenti (metod samoprocene) ili

obučeni ispitivači na osnovu opservacije ponašanja pacijenta tokom intervjua i globalnog utiska nakon uzimanja u obzir svih dostupnih informacija o njemu. Oba načina procene imaju svoje prednosti i nedostatke. Glavna manjkavost metoda samoprocene je česta nemogućnost objektivne potvrde izveštavanja pacijenata, dok su sa druge strane određeni intrapsihički doživljaji (poput zabrinutosti ili zadovoljstva) poznati jedino osobi koja ih doživljava. Prema preporukama radne grupe Nacionalnog Instituta za Mentalno Zdravlje (*NIMH*), zadovoljavajući instrument za procenu socijalne funkcionalnosti psihotičnih pacijenata bi trebalo da ispuni brojne stroge kriterijume, kao što su potreba za integrisanjem informacija iz višestrukih izvora, jasnoća instrumenta (mogućnost njihovog korišćenja bez potrebe za sofisticiranim kliničkim treningom), mogućnost detekcije suptilnih funkcionalnih razlika među ispitanicima (*Bellack et al, 2007*).

Skala za procenu opšte funkcionalnosti (*Global Assessment of Functioning scale - GAF*) (*Hall, 1995*) je široko primenjivan instrument za procenu težine psihijatrijskih poremećaja na osnovu ocene psihološke, socijalne i profesionalne funkcionalnosti pacijenata, koji ispunjava većinu zadatih kriterijuma. Pored klasične *GAF* skale, postoji i njena varijanta sastavljena je od dve kontinualne supskale (sa skorovima od 0 do 100) namenjene objektivnoj proceni vrste i izraženosti simptoma (*GAF-S* supskala) i sveobuhvatne funkcionalnosti pacijenata (*GAF-F* supskala). Simptomatologija i funkcionalnost su često tesno povezani i međuzavisni u psihijatrijskim poremećajima. Ipak, ocenjeno je da međusobno odstupaju u dovoljnoj meri da bi bilo korisno i opravdano procenjivati ih zasebno (*Bacon et al, 2002*). Svaka od *GAF* supskala je podeljena na po deset intervala (npr. skor 31-40, 41-50, itd.), pri čemu su za svaki od njih dostupne instrukcije sa detaljnim opisom simptomatologije i nivoa funkcionalnosti koji odgovaraju svrstavanju pacijenta u datu kategoriju. Granični skorovi međusobno razdvajaju intervale u kojima su psihijatrijski simptomi/funkcionalne performanse hijerarhijski raspoređeni tako da niži skorovi unutar intervala reflektuju izraženiju simptomatologiju i lošiju funkcionalnost, dok viši skorovi progresivno ukazuju na sve manju učestalost/težinu simptoma i bolju sveopštu funkcionalnost. Kontinualna skala (1-100) je u skladu sa dimenzionalnom prirodom simptomatologije i funkcionalnosti, dok granični skorovi i definisani intervali omogućavaju lakšu međusobnu distinkciju entiteta (*Aas, 2010*).

Navedena kombinacija dimenzionalnog i kategorijalnog pristupa ocenjivanju *GAF* supskala omogućava diferenciranje suptilnih razlika u učestalosti/izraženosti simptoma i u vezi sa funkcionalnim nivoom ispitanika, kao i finu gradaciju težine poremećaja.

Štetne posledice socijalne disfunkcije su dobro poznate, međutim, nedovoljno se zna o njenim uzrocima i potencijalnim intervencijama koje bi mogle pospešiti funkcionalnost obolelih osoba. Uprkos sve većoj dostupnosti psihofarmaka tokom proteklih decenija, koji kod većine pacijenata uspešno redukuju pozitivnu psihotičnu simptomatologiju (sumanute ideje, halucinacije), stepen njihove funkcionalne onesposobljenosti je nedovoljno poboljšan. Jedan od mogućih razloga za to je činjenica da kognitivni deficit i negativna simptomatologija u najvećoj meri ostaju izvan domašaja postojećih antipsihotika, koji svoje dejstvo ostvaruju preko neuronskih mreža različitih od onih koje se nalaze u osnovi ovih fenomena. Poslednjih godina evidentan je trend promene paradigme u tretmanu psihotičnih poremećaja u smislu pomeranja fokusa sa same redukcije pozitivnih simptoma prema potrebi za sveobuhvatnijim pristupom koji podrazumeva tretman orijentisan ka funkcionalnom oporavku individue – odnosno postizanju što adekvatnije socijalne i profesionalne adaptacije, kao i sveopšteg subjektivnog blagostanja. Kako bi navedeni cilj postao ostvariv, neophodno je identifikovati i detaljno izučiti faktore koji uslovljavaju narušenu funkcionalnost obolelih osoba, naročito one koji su potencijalno korektivibilni.

U osnovi svih posmatranja u aktuelnom istraživanju je dimenzionalni pristup distribuciji kognitivnih i adaptivnih kapaciteta koji je u skladu sa dimenzionalnom distribucijom rizika za oboljevanje od psihotičnih poremećaja iz shizofrenog spektra u populaciji. Na osnovu ovakvog pristupa se može očekivati da će se najizraženiji deficiti naći kod psihotičnih pacijenata, blaži kod njihovih prvostepenih srodnika (intermedijarno postignuće), dok će disfunkcije biti najslabije izražene/odsutne u opštoj populaciji. Pretpostavljeno je da postoji grupisanje kognitivnih fenotipova (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) i razvojnih adaptivnih kapaciteta unutar porodica psihotičnih pacijenata, kao i to da osobe obolele od psihotičnih poremećaja karakteriše kontinuitet

adaptacionih slabosti - od perioda odrastanja (premorbidno) pa sve do adultnog doba (nakon pojave manifestnog poremećaja), pri čemu se u osnovi uspešnosti prilagođavanja nalaze njihove ukupne kognitivne performanse.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Ispitati razlike u kognitivnim sposobnostima i uspešnosti razvojnog prilagođavanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (pacijenti, njihovi zdravi prvostepeni srodnici, kontrolna grupa)
- Ispitati povezanost/grupisanje kognitivnih (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) i adaptivnih kapaciteta između pacijenata i njihovih zdravih srodnika koja bi odražavala zajedničku porodičnu etiologiju ovih fenotipova.
- Utvrditi prirodu potencijalne povezanosti ispitivanih fenotipova (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija, razvojno prilagođavanje) primenom genetički senzitivnog dizajna ukrštenog ispitivanja kovarijacije navedenih fenomena među psihotičnim pacijentima i njihovim zdravim srodnicima. Odnosno, razjasniti da li je povezanost između ispitivanih fenomena prevashodno posledica njihove zajedničke nasledne osnove ili određenih individualnih faktora (u vezi sa bolešću ili uticajima sredine)
- Ispitati povezanost premorbidnog prilagođavanja osoba obolelih od psihoze sa njihovim aktuelnom (adultnom) funkcionalnošću, i utvrditi prediktore funkcionalnog nivoa ispitanika u svakom od navedenih perioda (detinjstvo, adolescencija, odraslo doba).

3. METOD ISTRAŽIVANJA

3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka. Sprovedeno je u Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Kovin“, analizom ispitanika obrađenih u periodu od 2011. do 2015. godine. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a njegov dizajn je odobren od strane Etičkih komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Specijalne bolnice za psihijatrijske bolesti „Kovin“. Nakon detaljnog objašnjenja svrhe i procedure istraživanja svi ispitanici su potpisali informisani pristanak.

3.1.1. The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EUGEI)

Aktuelno istraživanje je izvedeno u sklopu internacionalne studije podržane od strane sedmog okvirnog programa Evropske Komisije (FP7) pod nazivom „*The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EUGEI)*“. *EUGEI* studija je sprovedena u periodu između 2010. i 2015. godine u više svetskih centara (uključujući Veliku Britaniju, Holandiju, Francusku, Španiju, Tursku, Nemačku, Italiju, Hong Kong i Australiju) koordinisanih od strane glavnog istraživača prof. *Jim van Os*-a sa Univerziteta u Mاستrihtu. Istraživački tim iz Srbije u sastavu prof. dr Nađa Marić Bojović (glavni istraživač), dr Marina Mihaljević, dr Sanja Andrić Petrović i dr Tijana Mirjanić (istraživači saradnici) bio je uključen u svojstvu pridruženog centra. Sveobuhvatni ciljevi *EUGEI* studije su ispitivanje uloge interakcije gena i faktora poreklom iz spoljašnje sredine u razvoju i toku poremećaja iz spektra shizofrenije kao i identifikacija prelaznih fenotipova.

3.2. Uzorak

Uzorak je sačinjavalo ukupno 158 ispitanika, koji predstavljaju srpski uzorak u okviru multicentrične *EUGEI* studije.

Ispitanici su podeljeni u tri grupe:

1. Grupa pacijenata (n=52) lečenih ambulantno ili stacionarno u Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije ili Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Kovin“ pod dijagnozom psihotičnog poremećaja, odnosno pod dijagnozama shizofrenije (F20), akutnog i prolaznog psihotičnog poremećaja (F23), shizoafektivnog poremećaja (F25) i nespecificovanog neorganskog psihotičnog poremećaja (F29) prema važećoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). U trenutku testiranja, svi ispitivani pacijenti su bili u stanju remisije.

2. Grupa zdravih prvostepeni srodnika (braće i sestara) pacijenata sa dijagnozom psihotičnog poremećaja (n=55).

3. Kontrolna grupa zdravih ispitanika (n=51) usaglašena sa grupama pacijenata i njihovih zdravih prvostepeni srodnika prema polu i uzrastu.

Kriterijumi za uključivanje u studiju za sve ispitanike bili su: potpisan informisani pristanak za učešće u istraživanju, uzrast ≥ 18 godina, IQ ≥ 70 , odsustvo težeg akutnog ili hroničnog somatskog oboljenja, normalan vid (ili korigovan do normalnih vrednosti), odsustvo zloupotrebe alkohola i psihoaktivnih supstanci u periodu od šest meseci koji su prethodili testiranju.

Dodatni kriterijumi za uključivanje u studiju za grupu pacijenata bili su: dijagnoza psihotičnog poremećaja koji nije uzrokovan organskom bolešću ili zloupotrebom psihoaktivnih supstanci (postavljena na osnovu MKB-10 kriterijuma), vreme proteklo od postavljanja dijagnoze psihotičnog poremećaja ne duže od 10 godina, remisija u trenutku testiranja (definisana kao skor >40 na *GAF-S* supskali *GAF* skale za procenu opšte funkcionalnosti).

Dodatni kriterijum za uključivanje u studiju za grupu zdravih prvostepeni srodnika pacijenata sa dijagnozom psihotičnog poremećaja bio je odsustvo istorije psihijatrijskih poremećaja u ličnoj anamnezi.

Dodatni kriterijumi za uključivanje u studiju za kontrolnu grupu bili su odsustvo istorije psihijatrijskih poremećaja u ličnoj anamnezi i odsustvo istorije psihotičnih poremećaja u porodičnoj anamnezi (prvi i drugi stepen srodstva).

3.3. Instrumenti procene

Primenom semi-strukturisanog intervjua od ispitanika su dobijeni relevantni socio-demografski podaci (pol, uzrast, edukacija).

Srpska verzija (4.4) Mini Internacionalnog Psihijatrijskog Intervjua (*MINI*) (*Sheehan et al., 1998*), semi-strukturisanog, standardizovanog psihijatrijskog intervjua namenjenog ispitivanju kriterijuma za postavljanje dijagnoze psihijatrijskih poremećaja ose I prema klasifikaciji Američkog udruženja psihijatara DSM-IV (*American Psychiatric Association, 1994*) i Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10), korišćena je radi potvrđivanja dijagnoze psihotičnog poremećaja kod grupe pacijenata i isključivanja dijagnoze psihijatrijskih poremećaja (uključujući i zloupotrebu alkohola i psihoaktivnih supstanci) kod grupa zdravih prvostepenih srodnika i kontrolne grupe ispitanika.

The Nottingham Onset Schedule (NOS, Singh et al 2005) je semi-strukturisani upitnik korišćen za dobijanje detaljnih podataka o toku psihotičnog poremećaja, odnosno o uzrastu pacijenata na početku bolesti, dužini nelečene psihoze, početku primene terapije antipsihoticima i ukupnoj dužini trajanja bolesti. Dužina nelečene psihoze je definisana kao vremenski period (izražen u nedeljama) od prve pojave jasne i postojane psihotične simptomatologije pa sve do postizanja terapijske efikasnosti (primena adekvatne psihofarmakoterapije prema međunarodnim vodičima tokom četiri nedelje, sa dobrom komplijansom tokom minimum 75% vremena). Pri popunjavanju upitnika korišćeni su višestruki izvori informacija o početku i toku bolesti, uključujući autoanamnestičke i heteroanamnestičke podatke i dostupnu medicinsku dokumentaciju.

Upitnik za procenu traumatskih događaja u detinjstvu (*The Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*) (*Bernstein & Finkelhor, 1998*) je samoupitnik namenjen retrospektivnoj evaluaciji pet tipova traumatizacije u periodu detinjstva (pre 17. godine života): emocionalnog zlostavljanja, emocionalnog zanemarivanja, fizičkog zlostavljanja, fizičkog zanemarivanja i seksualnog zlostavljanja. Sastoji se od 25 ajtema koji se ocenjuju na petostepenoj Likertovoj skali (1 – nikada, 5 – veoma često), pri čemu veći skorovi odražavaju veću učestalost i intenzitet traumatizacije.

Upitnik za procenu vršnjačkog maltretiranja u detinjstvu (*The Amended Bullying questionnaire*) (*Olweus, 1993; Solberg & Olweus, 2003*) je samoupitnik prilagođen za potrebe EUGEI studije. Sastoji se od pet ajtema namenjenih proceni intenziteta i učestalosti izloženosti vršnjačkom nasilju pre 17. godine života. Pod vršnjačkim nasiljem se podrazumeva emocionalno i fizičko maltretiranje od strane drugog deteta ili tinejdžera u smislu nazivanja pogrđnim imenima, omalovažavanja, isključivanja iz zajedničkih aktivnosti i svih oblika fizičkog povređivanja. Ukupan skor se dobija sabiranjem skorova na svih pet ajtema, pri čemu veći skorovi odražavaju izraženije vršnjačko maltretiranje.

3.3.1. Kratka verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije

Kratka verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije (*The Wechsler Adult Intelligence Scale - III, WAIS-R*) predstavlja sažetu formu treće verzije Vekslerovog individualnog testa inteligencije sastavljenu od supskala: Informacije, Aritmetika, Šifra i Kocka mozaik (*Velthorst et al, 2013*). Korišćen je za procenu ukupnog IQ-a, verbalnih sposobnosti (suma skaliranih skorova na supskalama Informacije i Aritmetika) i manipulativnih sposobnosti ispitanika (suma skaliranih skorova na supskalama Šifra i Kocka mozaik).

Potreba za procenom globalnih intelektualnih sposobnosti i mapiranjem kognitivnih deficita kod osoba obolelih od psihotičnih poremećaja je nedvosmislena i podrobno je obrazložena u uvodnom delu izlaganja. Međutim, to često zahteva upotrebu obimnih baterija testova koje predstavljaju značajan napor za pacijente sa već narušenom pažnjom, koncentracijom i voljno-nagonskim dinamizmima, što utiče na njihovo postignuće na ovim testovima. Prevažodno iz navedenog razloga, ali i zbog potrebe za uštedom vremena, preporuka je da se u istraživačkim uslovima primenjuju skraćene verzije neuropsiholoških testova koje podrazumevaju administraciju samo pojedinih supstestova. Pokazano je da sažeta verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije (*WAIS-R*), sačinjena od svega četiri umesto originalnih dvanaest supskala, adekvatno odražava globalne intelektualne sposobnosti ispitanika (*Blyler et al, 2000*). *Blyler* i saradnici su pokazali da izabrane četiri supskale objašnjavaju najveći deo varijanse (oko 90%) postignuća na VITI testu. Uz to, nalazi ove istraživačke grupe i grupe *Velthorst* i saradnika su potvrdili da *WAIS-R*, čija

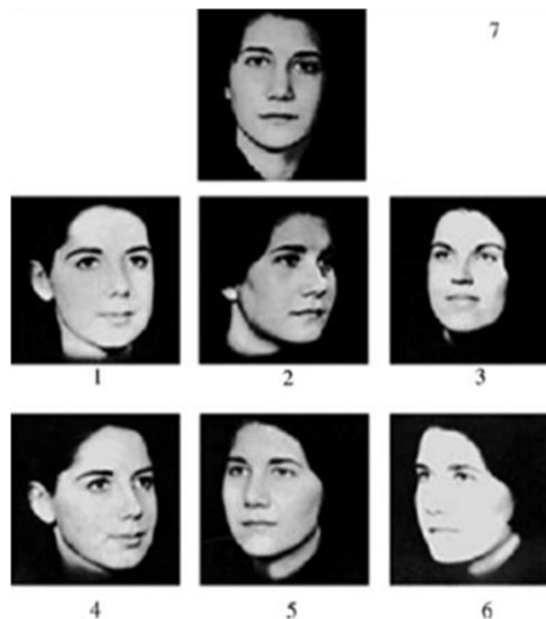
administracija zahteva svega 15 minuta, pruža pouzdanu procenu IQ-a kako kod zdravih ispitanika (kontrolne grupe i srodnika pacijenata) tako i kod psihotičnih pacijenata (Velthorst et al, 2013). Zbog navedenih svojstava WAIS-R test je usvojen kao zvaničan instrument za procenu IQ-a ispitanika u metodologiji multicentrične EUGEI studije (u sklopu koje je sprovedeno istraživanje aktuelne doktorske disertacije). Za potrebe ovog istraživanja oslonili smo se na podatke dobijene adaptacijom ova četiri supтеста za ispitivanje srpske populacije u okviru multicentrične, internacionalne studije „Psihobiologija post-traumatskog stresnog poremećaja“ (linija FP-6, finansijski podžana od strane Evropske Unije) koje nam je ustupio profesor Goran Knežević sa Odeljenja za psihologiju, Filozofskog fakulteta u Beogradu.

3.3.2. Bentonov test prepoznavanja lica

Bentonov test prepoznavanja lica (*The Benton Facial Recognition Test - BFRT*) (Benton et al, 1983) je korišćen za procenu opšte sposobnosti ispitanika da prepoznaju lica nepoznatih osoba na kojima nisu prikazane emocionalne ekspresije. Tokom izvođenja testa ispitaniku se najpre istovremeno prikazuju jedna ciljana i šest ponuđenih crno-belih fotografija na kojima su prikazana bezizražajna lica nepoznatih muških ili ženskih osoba sa zatamnjenom kosom i odećom (Slika 1, reprodukovano uz dozvolu vlasnika autorskih prava ¹). Nakon toga, u različitim fazama izvođenja zadatka, od ispitanika se traži da:

1. Upare frontalni portret prikazan na ciljanoj fotografiji sa identičnim portretom

Slika 1 Bentonov test prepoznavanja lica (*The Benton Facial Recognition Test- BFRT*)



¹ Reproduced by special permission of the Publisher, Psychological AssessmentResources, Inc. (PAR), 16204 North Florida Avenue, Lutz, Florida 33549, from the Benton Facial Recognition by Arthur L. Benton, PhD and Colleagues, Copyright 1978, 1983 by PAR. Further reproduction is prohibited without permission of PAR.

prikazanim na jednoj od šest ponuđenih fotografija.

2. Upare frontalni portret prikazan na ciljanoj fotografiji sa tri fotografije (od ponuđenih šest) osobe sa ciljane fotografije uslikane pod različitim uglovima.

3. Upare frontalni portret prikazan na ciljanoj fotografiji sa tri fotografije (od ponuđenih šest) osobe sa ciljane fotografije uslikane pod različitim uslovima osvetljenja.

Procenat tačnih odgovora predstavlja glavnu ishodnu varijablu u ovom zadatku.

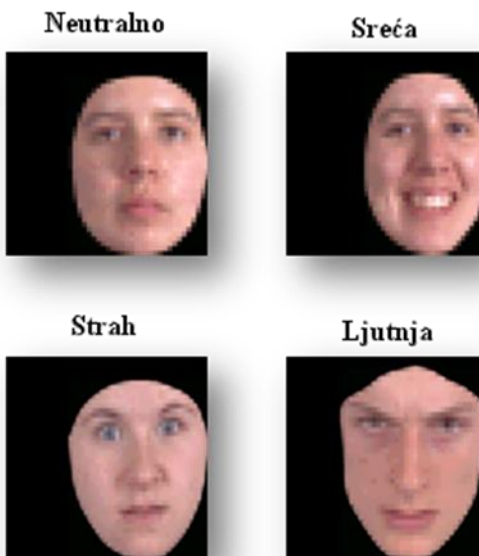
3.3.3. Test prepoznavanja emocionalnih facijalnih ekspresija

Test prepoznavanja emocionalnih facijalnih ekspresija (*The Degraded Facial Affect Recognition Task - DFAR*) (Van 't Wout et al, 2004) je kompjuterizovani eksperimentalni zadatak korišćen za objektivnu procenu sposobnosti ispitanika da prepoznaju četiri bazične emocionalne facijalne ekspresije - sreću, strah, ljutnju i neutralnu ekspresiju (Slika 2, reprodukovano uz dozvolu vlasnika autorskih prava).

Izvođenje zadatka započinje davanjem usmenih instrukcija ispitanicima (koje su ujedno ispisane i na ekranu) da će im biti prikazane fotografije različitih osoba, te da na osnovu izraza njihovih lica treba da odaberu jednu od četiri ponuđene emocije koja po njihovom mišljenju najbolje opisuje izraz lica prikazan na fotografiji. Nazivi ponuđenih emocija su tokom čitavog trajanja zadatka ispisani u gornjem levom uglu ekrana, a od ispitanika se traži da pažljivo razmotre sve alternativne mogućnosti pre davanja konačnog odgovora.

Prve tri prezentacije služe za uvežbavanje ispitanika (usvajanje zadatih instrukcija) i njihovo privikavanje na rad sa

Slika 2. Test prepoznavanja emocija – DFAR (*The Degraded Facial Affect Recognition task*)



kompjuterom, da bi nakon kraće pauze usledio deo zadatka koji se ocenjuje. Ispitanicima se prikazuju ukupno 64 fotografije frontalnih portreta muških i ženskih glumaca sa izrazima lica koji oslikavaju bazične emocionalne ekspresije - odnosno po 16 različitih fotografija za svaku od navedenih emocija (neutralno, sreća, strah, ljutnja). Fotografije su, pri tom, blago zamućene (vizuelni kontrast je umanjen za 30%) kako bi se pospešilo učešće interpretacije, a kosa i odeća glumaca su zatamnjene da pažnju ne bi odvlačili irelevantni stimuli. Ispitanicima se prikazuje jedna po jedna fotografija i od njih se traži da među ponuđenim emocijama odaberu onu za koju smatraju da najbolje opisuje izraz lica prikazan na fotografiji. S obzirom da rešavanje zadatka nije vremenski ograničeno, svaka od prikazanih fotografija ostaje na ekranu sve do davanja konačnog odgovora. Tokom izvođenja zadatka ispitanici ne dobijaju povratne informacije u vezi sa tačnošću datih odgovora, što onemogućava efekat učenja. Glavne ishodne varijable su procenat tačnih odgovora (ispravno prepoznati izrazi lica) u svakoj od četiri grupe bazičnih emocija, kao i ukupan procenat tačnih odgovora na testu.

3.3.4. Skala premorbidnog prilagođavanja

Skala premorbidnog prilagođavanja (*The Premorbid Adjustment Scale - PAS*) (Canoon-Spoor et al, 1982) je korišćena za retrospektivnu evaluaciju stepena uspešnosti (odnosno narušenosti) razvojne psiho-socijalne adaptacije ispitanika. Ovaj složeni koncept se odnosi na brojne aspekte funkcionisanja individue. *PAS* skala je sastavljena od pet odeljaka, namenjenih proceni nivoa funkcionalnosti u ključnim oblastima života koji odražavaju sveukupnu sposobnost prilagođavanja osobe sredini koja je okružuje, a to su: društvenost/socijalno povlačenje, uklapanje u vršnjačku grupu, školsko postignuće, adaptacija na školsku sredinu i sposobnost formiranja bliskih društvenih i seksualnih relacija sa osobama iz okruženja. Prva četiri domena se zasebno ocenjuju u periodima detinjstva (uzrast do 11. godine) i rane adolescencije (uzrast između 12. i 16. godine), dok se peti domen - koji se odnosi na psiho-seksualnu adaptaciju, ocenjuje samo u periodu adolescencije. Svaki od navedenih domena se zasebno ocenjuje na sedmostepenoj skali (bodovanje od 0 do 6), pri čemu veći skorovi ukazuju na lošije razvojno prilagođavanje ispitanika. Glavne ishodne mere *PAS* skale su tri numerička skora koji odražavaju:

- Narušenost adaptacije individue u periodu detinjstva: izračunava se sabiranjem skorova na prva četiri domena *PAS* skale koji se odnose na uzrast do 11. godine i deljenjem dobijenog zbira sa maksimalnim mogućim brojem bodova na skali za navedeni uzrast (u ovom slučaju 24, odnosno 6x4).
- Narušenost adaptacije individue u periodu rane adolescencije: izračunava se sabiranjem bodova na svih pet domena *PAS* skale koji se odnose na uzrast između 12. i 16. godine i deljenjem dobijenog zbira sa maksimalnim mogućim skorom na skali za navedeni uzrast (u ovom slučaju 30, odnosno 6x5).
- Narušenost sveukupne razvojne psiho-socijalne adaptacije: izračunava se sabiranjem skorova koji reflektuju narušenost adaptacije individue u detinjstvu i ranoj adolescenciji.

Pri primeni *PAS* skale kod osoba obolelih od psihotičnih poremećaja funkcionalnost se procenjuje samo premorbidno, što je definisano kao period od minimum šest meseci pre pojave floridne psihotične simptomatologije (poput sumanutih ideja, halucinacija, formalnih poremećaja mišljenja, neadekvatnog/bizarnog ponašanja). Ocenjivanje se zasniva na podacima dobijenim od samih pacijenata, članova njihove porodice, kao i analizom dostupne medicinske dokumentacije.

Tabela 1 prikazuje domene razvojne psiho-socijalne adaptacije procenjivane pomoću *PAS* skale kao i uputstva za njihovo ocenjivanje.

Tabela 1 Skala premorbidnog prilagođavanja (PAS) – uputstvo za ocenjivanje

Domeni PAS skale	Detinjstvo (uzrast do 11. godina)	Rana adolescencija (uzrast od 12. do 16. godina)
1. Društvenost/socijalno povlačenje	0 - Nema povučenosti, aktivno i često traži socijalne kontakte 2 - Srednja povučenost, uživa u socijalizaciji kada je uključen, ređe inicira druženje 4 - Umerena povučenost, veći deo dana provodi sanjareći, samoinicijativno ne traži socijalne kontakte ali se pasivno može uključiti 6 - Povučeni, socijalno izolovani, izbegavaju kontakte sa drugima	
2. Uklapanje u vršnjačku grupu	0 - Veliki broj prijatelja, blizak odnos sa njima nekoliko 2 - Blizak odnos sa jednim ili dva prijatelja, povremeno viđanje sa drugima 4 - Devijantni (neuobičajeni) vidovi druženja - samo sa mlađom ili starijom decom, ili samo sa rođacima, ili sklapanje samo površna prijateljstva (neformalni odnosi) 6 - Socijalno izolovan, bez prijatelja, ne formira čak ni površne društvene odnose	
3. Školsko postignuće	0 - Odličan uspeh 2 - Dobar uspeh 4 - Osrednje školsko postignuće, solidan uspeh 6 - Popravni ispiti, ne uspeva da položi razred	
4. Adaptacija na školsku sredinu	0 - Dobra adaptacija, voli školu i većinu nastavnika, nema disciplinskih problema 2 - Solidna adaptacija, povremeni disciplinski problemi, nezainteresovanost za školu ali nema izostanaka. Ima prijatelje u školi ali retko učestvuje u zajedničkim aktivnostima 4 - Slaba adaptacija, ne voli školu, česti izostanci i disciplinski problemi 6 - Delikventsko ponašanje/vandalizam	
5. Sposobnost formiranja bliskih društvenih i seksualnih relacija sa drugima (ocenjuje se samo u adolescenciji)	0 – Počeo zabavljanje, pokazuje „zdrav interes“ za suprotni pol 2 – Dosledna interesovanja za isti pol, slaba zainteresovanost za suprotni pol, flertuje 4 - Povremeni kontakti sa osobama istog pola, bez interesovanja za suprotni pol 6 - Antisocijalno ponašanje, aktivno izbegava vršnjake i oni izbegavaju njega	

3.3.5. Skala za procenu opšte funkcionalnosti

Skala za procenu opšte funkcionalnosti (*The Global Assessment of Functioning - GAF*) (Hall, 1995) detaljno je opisana u uvodnom delu izlaganja. Ukratko, sastavljena je od dve supskale (bodovane od 1 do 100) namenjene objektivnoj proceni težine psihijatrijskih poremaćaja, odnosno suptilnoj proceni vrste i izraženosti simptoma (*GAF-S* supskala) kao i sveobuhvatne funkcionalnosti pacijenata (*GAF-F* supskala). Veći skorovi na navedenim supskalama ukazuju na manju učestalost i težinu simptoma, kao i na bolju ukupnu funkcionalnost ispitanika. U aktuelnom istraživanju *GAF* skala je korišćena za potvrdu postizanja remisije kod pacijenata (kvalifikovana kao skor na *GAF-S* supskali >40 , odnosno odsustvo produktivnih simptoma), kao i za određivanje kvaliteta remisije u smislu procene funkcionalnog nivoa ispitanika u periodu od poslednjih mesec dana koji su prethodili testiranju (umerena remisija - kvalifikovana kao skor na *GAF-F* supskali između 41 i 60; dobra remisija - kvalifikovana kao skor na *GAF-F* supskali ≥ 61).

Instrukcije za ocenjivanje *GAF* supskala su prikazane u **Tabeli 2**.

Tabela 2 Prikaz instrukcija za ocenjivanje GAF supskala

Intervali skorova	GAF-S supskala (procena vrste i izraženosti simptoma)	GAF-F supskala (procena funkcionalnosti)
91 - 100	Bez simptoma	Odlično funkcionisanje u širokom spektru aktivnosti, dobro snalaženje u životnim problemima
81 - 90	Simptomi su odsutni ili minimalno izraženi (npr. blaga anksioznost pred ispit), dobro funkcionisanje u svim oblastima života	Zainteresovan i uključen u mnoge aktivnosti, socijalno efikasan, generalno zadovoljan životom, ništa više od svakodnevnih briga ili problema
71 - 80	Simptomi su prolaznog karaktera, javljaju se kao očekivana reakcija na psiho-socijalne stresore (npr. otežana koncentracija nakon porodične svađe)	Lako pogoršanje u socijalnom, profesionalnom ili školskom funkcionisanju (npr. povremeno zaostaje sa obavezama). Generalno prilično dobro funkcioniše, održava značajne relacije sa nekoliko ljudi iz okruženja
61 - 70	Poneki blagi simptomi (npr. depresivno raspoloženje ili povremena nesаница)	Izvesne poteškoće u socijalnom, profesionalnom ili školskom funkcionisanju (npr. povremeno zanemaruje kućne obaveze). Generalno prilično dobro funkcioniše, održava značajne relacije sa nekoliko ljudi iz okruženja
51 - 60	Umereni simptomi (npr. zaravnjen afekat, cirkumstancijalno mišljenje, povremeni panični napadi)	Umerene poteškoće u socijalnom, profesionalnom ili školskom funkcionisanju (npr. mali broj prijatelja, nesuglasice sa vršnjacima ili kolegama)

41 - 50	Ozbiljni simptomi (npr. suicidalna ideacija, teški opsesivni rituali, česte krađe)	Ozbiljno narušena funkcionalnost u socijalnoj, profesionalnoj ili akademskoj sferi (npr. nema prijatelje, ne uspeva da zadrži posao)
31 - 40	Oštećen test realnosti, otežana komunikacija (npr. govor je povremeno nelogičan, nejasan ili besmislen)	Značajno narušena funkcionalnost u nekoliko sfera - škola, porodični odnosi, rasuđivanje, raspoloženje (npr. depresivna osoba izbegava prijatelje, zapostavlja porodicu, ne može da radi)
21 - 30	Sumanute ideje ili halucinacije koje značajno utiču na ponašanje, ILI ozbiljno narušeni rasuđivanje i komunikacija (npr. povremeno nepovezan govor, neprimereno ponašanje, preokupiranost suicidalnom ideacijom)	Nefunkcionalnost u gotovo svim oblastima života (npr. po ceo dan preleži u krevetu, nema posao, porodicu niti prijatelje)
11 - 20	Postoji opasnost od samopovređivanja ili povređivanja drugih (npr. pokušaji suicida bez jasnog očekivanja smrtnog ishoda; često nasilno ponašanje) ILI ozbiljno narušena komunikacija (npr. nepovezano priča ili ćuti)	Povremeno ne uspeva da održava osnovnu ličnu higijenu ili je komunikacija značajno narušena (zbog inkohherentnosti ili mutizma)
1 - 10	Stalna opasnost od ozbiljnog samopovređivanja ili povređivanja drugih ILI ozbiljan pokušaj samoubistva	Stalna nemogućnost održavanja minimalnog nivoa lične higijene

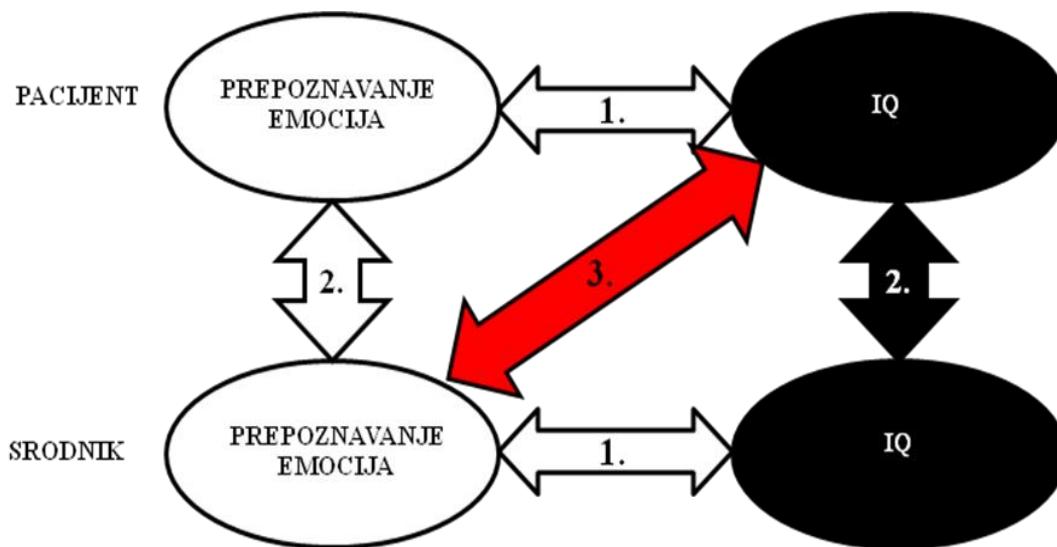
3.4. Genetički senzitivni dizajn ispitivanja ukrštene kovarijacije svojstava/fenotipova među srodnicima (*Cross-trait cross-sibling design*)

Kako bismo razjasnili prirodu potencijalnih povezanosti između globalnih intelektualnih sposobnosti (IQ), sposobnosti prepoznavanja emocija i adaptivnih kapaciteta u periodu odrastanja i utvrdili da li je ona posledica zajedničke nasledne osnove ili određenih individualnih faktora u vezi sa bolešću ili uticajem sredine, u aktuelnom istraživanju je primenjen genetički senzitivni dizajn ukrštenog ispitivanja kovarijacije navedenih fenomena između pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i njihovih zdravih prvostepenih srodnika. Postojanje povezanosti različitih svojstava među prvostepenim srodnicima (npr. povezanosti IQ-a kod pacijenata sa sposobnošću prepoznavanja emocija kod njihovih braće/sestara), koji se posmatraju kao zasebne ali nasledno povezane individue, ukazalo bi na dominantno porodičnu/naslednu osnovu ovih svojstava. Sa druge strane, nalaz povezanosti navedenih svojstava isključivo u grupi pacijenata govorio bi u prilog mogućnosti da se u osnovi svojstva nalaze dominantno faktori kojima je ta individua bila izložena zbog prirode same bolesti (u fazi neurorazvoja - biološkim promenama mozga koje dovode do ispoljavanja, a u daljem toku poremećaja - progresijom bolesti, prisustvom rezidualne simptomatologije, efektima primenjenih psihofarmaka, određenim navikama, lošijem kvalitetu života, i sl.) (*Fett et al, 2013; Lataster et al, 2012*).

Objašnjenje koraka u analizi (**Shema 4**, prilagođeno iz *Fett et al, 2013*):

1. *Cross-trait within-subject* analiza: predstavlja ispitivanje povezanosti različitih svojstava unutar iste individue.
2. *Within-trait cross-sibling* analiza: predstavlja ispitivanje grupisanja određenih svojstava unutar porodica, odnosno nasledno povezanih individua (braće/sestara).
3. *Cross-trait cross-sibling* analiza: predstavlja ispitivanje povezanosti različitih svojstava među različitim, ali nasledno povezanim individuama (prvostepenim srodnicima). Nalaz ovakve povezanosti ukazuje na zajedničku porodičnu (prevažodno genetičku) etiologiju navedenih svojstava.

Shema 4. Cross-trait cross-sibling dizajn: ispitivanje ukrštene kovarijacija svojstava među srodnicima



Koraci u analizi: 1. *cross-trait within subject* analiza, 2. *Within-trait cross-subject* analiza, 3. *Cross-trait cross-sibling* analiza

3.5. Statistička analiza

Statistička obrada podataka sprovedena je pomoću softverskog paketa *Statistical Package for Social Sciences – SPSS for Windows v. 19* (SPSS Inc. Chicago, IL). U analizi prikupljenih podataka primenjivane su sledeće statističke metode:

Inicijalno je obavljeno testiranje normalnosti distribucije numeričkih podataka pomoću *Kolmogorov-Smirnov* testa, a potom su u zavisnosti od prirode podataka primenjivani odgovarajući parametarski ili neparametarski testovi.

Za opis uzorka korišćene su odgovarajuće metode deskriptivne statistike: mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i varijabiliteta (opseg, standardna devijacija, varijansa).

Za procenu značajnosti razlike ispitivanih obeležja posmatranja, primenjivani su sledeći statistički testovi (u zavisnosti od prirode obeležja posmatranja i broja grupa ispitanika koje su poređene):

- χ^2 test: neparametarski test za procenu značajnosti razlike kategorijalnih varijabli
- *Mann-Whitney U* test: neparametarski test za procenu značajnosti razlike numeričkih varijabli sa raspodelom različitom od normalne
- Studentov *t*-test: parametarski test za procenu značajnosti razlike numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom, pri poređenju dve grupe ispitanika
- Parametarska/neparametarska jednofaktorska analiza varijanse – *ANOVA*: za procenu značajnosti razlike pri poređenju više od dve grupe ispitanika
- Vilkoksonov test označenih rangova: neparametarski test za procenu značajnosti razlike numeričkih varijabli sa raspodelom različitom od normalne, kod uparenih (vezanih) uzoraka
- Parcijalna korelaciona analiza: za procenu povezanosti ispitivanih obeležja posmatranja uz kontrolu uzrasnih varijacija i polnih razlika. S obzirom da su prethodna istraživanja pokazala da uzrast (*Isaacowitz et al, 2007*) i pol (*Donges et al, 2012*) mogu uticati na sposobnost prepoznavanja emocionalnih facijalnih ekspresija, njihov potencijalni remetilački efekat je kontrolisan u svim korelacionim analizama koje su uključivale navedene varijable. Takođe, kontrolisan je i uticaj opšte sposobnosti ispitanika da prepoznaju lica nepoznatih osoba na kojima nije prikazana emocionalna facijalna ekspresija, odnosno njihovo postignuće na Bentonovom testu prepoznavanja lica.
- Višestruka linearna regresija: za procenu međusobne zavisnosti ispitivanih obeležja posmatranja (jedne zavisne i više nezavisnih varijabli), odnosno za izračunavanje mogućnosti da se pomoću skupa nezavisnih promenljivih predvidi vrednost jednog neprekidnog zavisnog obeležja.

Statistička značajnost je procenjivana na minimalnom nivou $p < 0.05$. Vrednosti $p < 0.01$ smatrane su statistički visoko značajnim.

U slučajevima porodica gde je više od jednog probanda ili zdravog srodnika učestvovalo u istraživanju, sve potencijalne kombinacije pacijent – srodnik su uključene u analizu.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Opis uzorka

Osnovne socio-demografske karakteristike uzorka prikazane su u **Tabeli 3**. Grupe ispitanika se međusobno nisu statistički značajno razlikovale prema polu i uzrastu. Pacijenti su imali značajno manji broj godina edukacije u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se zdravi srodnici pacijenata po edukativnom nivou nisu razlikovali od druge dve grupe ispitanika.

Tabela 3. Osnovne socio-demografske karakteristike uzorka

Varijabla	Pacijenti (n=52)	Srodnici (n=55)	Kontrole (n=51)	<i>p</i>
Uzrast (godine)	29.33 ± 5.96 (18.00 - 44.00)	28.56 ± 6.82 (18.00 - 43.00)	29.80 ± 6.34 (21.00 - 42.00)	0.60
Pol (muški)	31 (59.6%)	23 (41.8%)	23 (45.1%)	0.15
Edukacija (godine)	12.48 ± 2.06 (8.00 - 19.00)	13.42 ± 2.58 (9.00 - 21.00)	14.00 ± 2.29 (8.00 - 19.00)	0.00**

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD (opseg) i n (%); Razlike među grupama su ispitivane pomoću testova jednosmerne analize varijanse – ANOVA, Studentovog *t*-testa, *Mann-Whitney U* testa i χ^2 testa; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

Osnovne kliničke karakteristike grupe pacijenata – uzrast na početku bolesti, dužina nelečene psihoze, dužina trajanja bolesti, medikacija u trenutku ispitivanja, prikazane su u **Tabeli 4**.

Tabela 4. Osnovne kliničke karakteristike pacijenata

Varijabla	Pacijenti (n=52)	
Početak bolesti (uzrast)	24.42 ± 5.10 (15.00 – 37.00)	
Dužina nelečene psihoze (nedelje)	84.08 ± 127.52 (4.00 – 635.00)	
Trajanje bolesti (meseći)	62.76 ± 56.72 (2.00 – 263.00)	
Medikacija	Antipsihotici	52 (100%)
	Psihostabilizatori	16 (30.8%)
	Antidepresivi	11 (21.2%)
	Benzodijazepini	34 (65.4%)

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD (opseg) i n (%).

4.2. Neurokognitivne sposobnosti – razlike među grupama ispitanika

Postignuće ispitanika na *WAIS-R* testu, namenjenom proceni verbalnih, manipulativnih i globalnih intelektualnih sposobnosti (ukupan IQ), prikazano je u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Neurokognitivne sposobnosti ispitanika - postignuće na *WAIS-R* testu

Varijabla	Pacijenti (n=52)	Srodnici (n=55)	Kontrole (n=51)	F (2, 155)⁴	p
Informacije¹	10.90 ± 3.18 (2.00 – 16.00)	10.71 ± 3.12 (3.00 – 16.00)	11.84 ± 3.06 (4.00 – 18.00)	1.97	0.14
Aritmetika¹	11.46 ± 3.94 (5.00 – 18.00)	13.27 ± 3.29 (7.00 – 18.00)	12.88 ± 3.66 (3.00 – 18.00)	3.63	0.03*
Šifra¹	4.98 ± 1.65 (2.00 – 10.00)	8.31 ± 2.55 (4.00 – 16.00)	8.98 ± 2.57 (4.00 – 16.00)	44.99	0.00**
Kocka mozaik¹	8.92 ± 2.76 (4.00 – 15.00)	10.85 ± 3.24 (4.00 – 16.00)	10.55 ± 3.33 (4.00 – 19.00)	5.82	0.00**

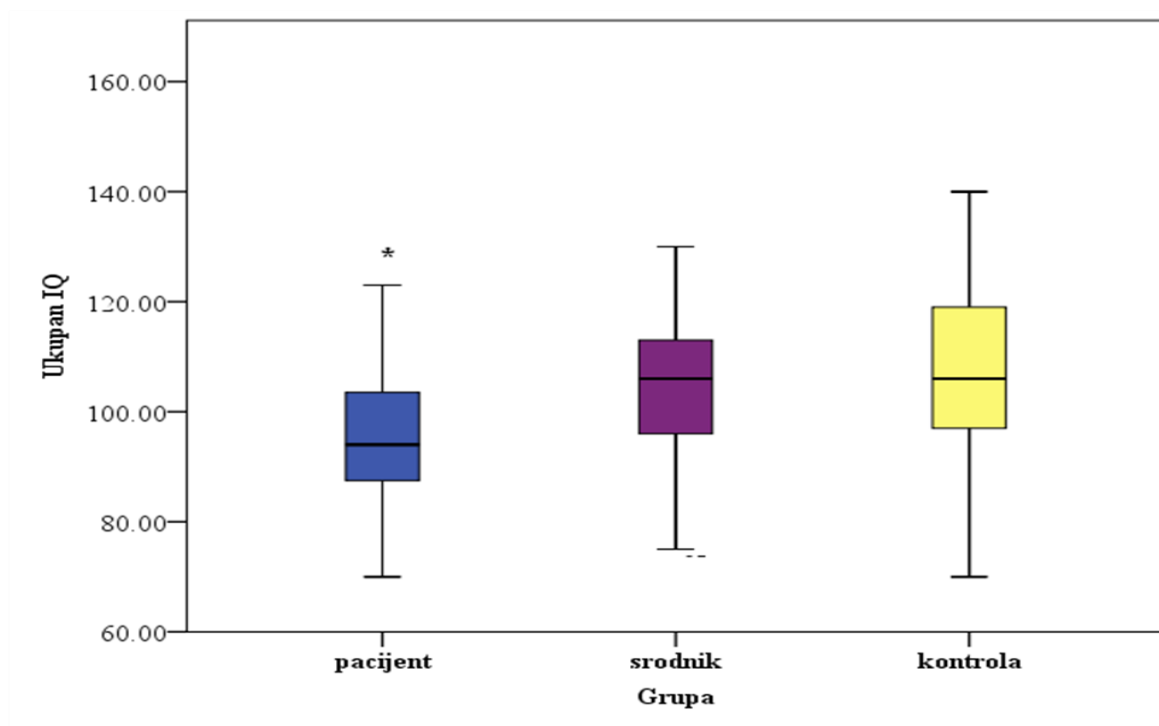
Verbalne sposobnosti ²	22.37 ± 6.16 (7.00 – 34.00)	23.98 ± 5.35 (10.00 – 33.00)	24.73 ± 5.96 (8.00 – 35.00)	2.22	0.11
Manipulativne sposobnosti ³	13.90 ± 3.76 (6.00 – 24.00)	19.16 ± 4.50 (9.00 – 31.00)	19.53 ± 4.91 (8.00 – 34.00)	26.55	0.00**
Ukupan IQ	93.87 ± 12.95 (70.00 – 123.00)	105.47 ± 14.33 (70.00 – 140.00)	107.55 ± 17.37 (70.00 – 155.00)	12.63	0.00**

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD (opseg); Razlike među grupama su ispitivane pomoću testova jednosmerne analize varijanse – ANOVA, Studentovog *t*-testa i *Mann-Whitney U* testa; ¹ Supskale WAIS-R testa, skalirani skorovi; ² Verbalne neurokognitivne sposobnosti ispitanika su izračunate kao zbir skaliranih skorova na WAIS-R supskalama Informacije i Aritmetika; ³ Manipulativne neurokognitivne sposobnosti ispitanika su izračunate kao zbir skaliranih skorova na WAIS-R supskalama Šifra i Kocka mozaik; ⁴ F količnik predstavlja varijansu između grupa podeljenu varijansom unutar grupa, supskript označava stepene slobode – *DF*; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

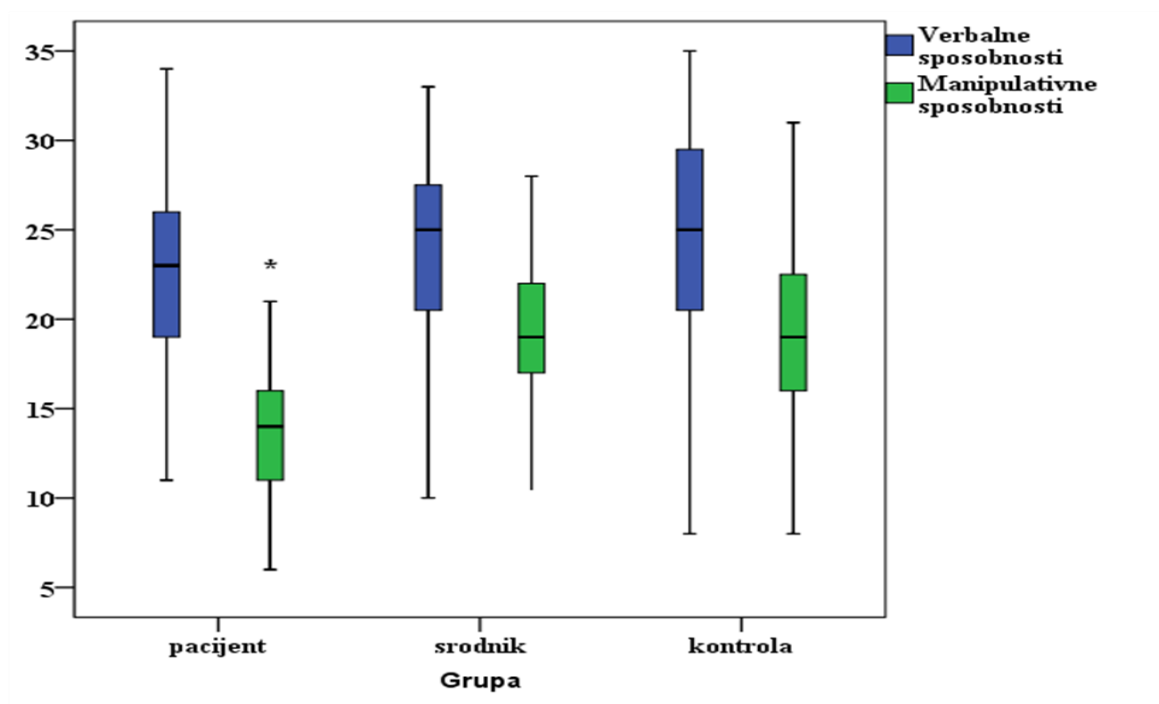
Jednosmernom analizom varijanse – ANOVA i naknadnim *Sheffe* testom (*post hoc* analiza) je pokazano da su pacijenti imali statistički značajno niži ukupan IQ (**Grafikon 1**), manipulativne sposobnosti (**Grafikon 2**) i postignuće na WAIS-R supskalama Aritmetika, Šifra i Kocka mozaik (**Grafikoni 3-6**) u poređenju sa druge dve grupe ispitanika (zdravi srodnici, kontrole). Jedino u pogledu verbalnih sposobnosti i postignuća na WAIS-R supskali Informacije (**Grafikon 7**) pacijenti se nisu značajno razlikovali od ostalih ispitanika.

Iako su kod zdravih srodnika pacijenata uočene niže srednje vrednosti ukupnog IQ-a, verbalnih i manipulativnih sposobnosti, kao i nešto lošije postignuće na WAIS-R supskalama Informacije i Šifra u poređenju sa kontrolama, ni jedna od navedenih razlika nije bila statistički značajna.

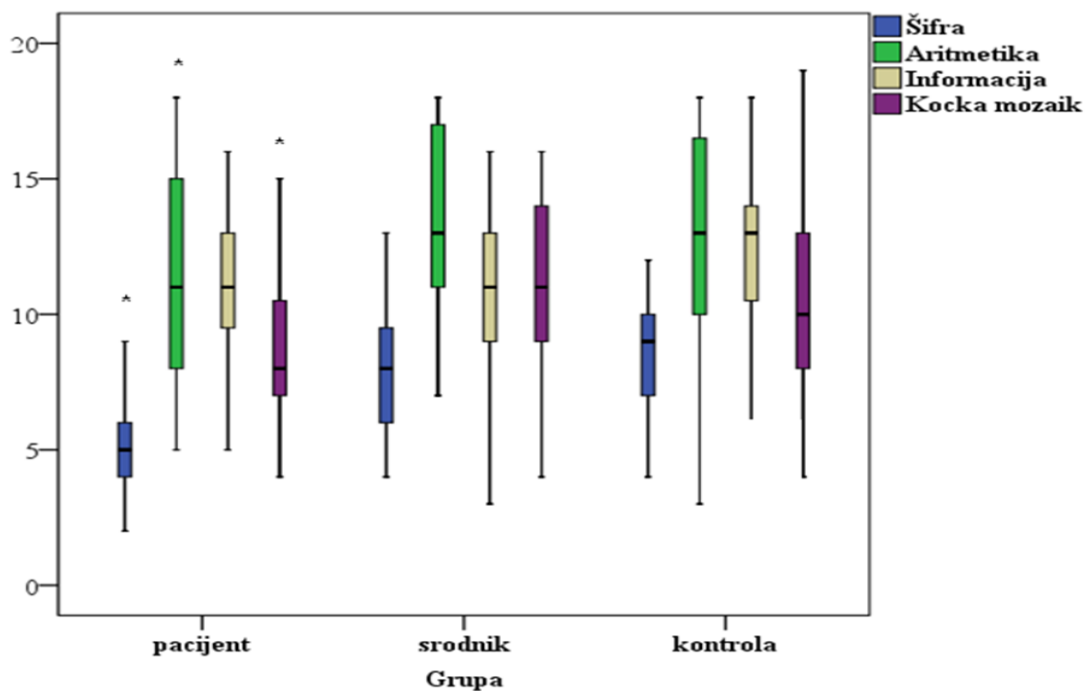
Grafikon 1 Razlike u ukupnom IQ-u među grupama ispitanika



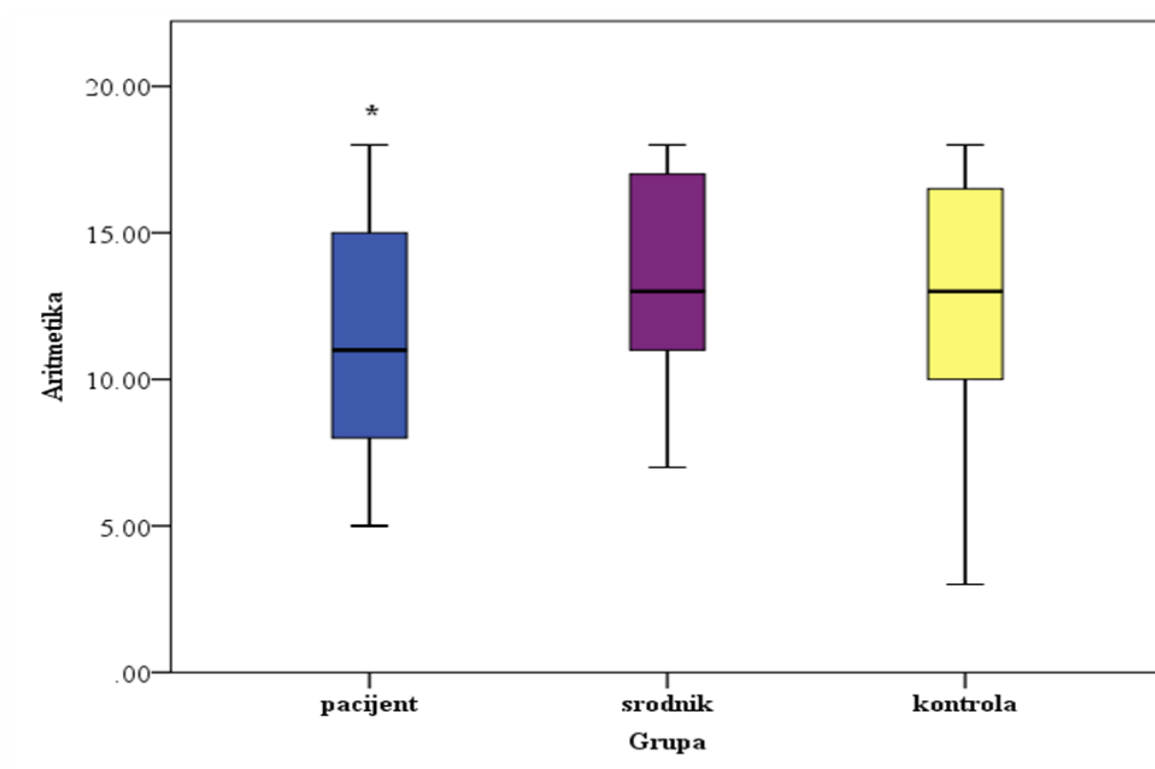
Grafikon 2. Razlike u verbalnim i manipulativnim neurokognitivnim sposobnostima među grupama ispitanika:



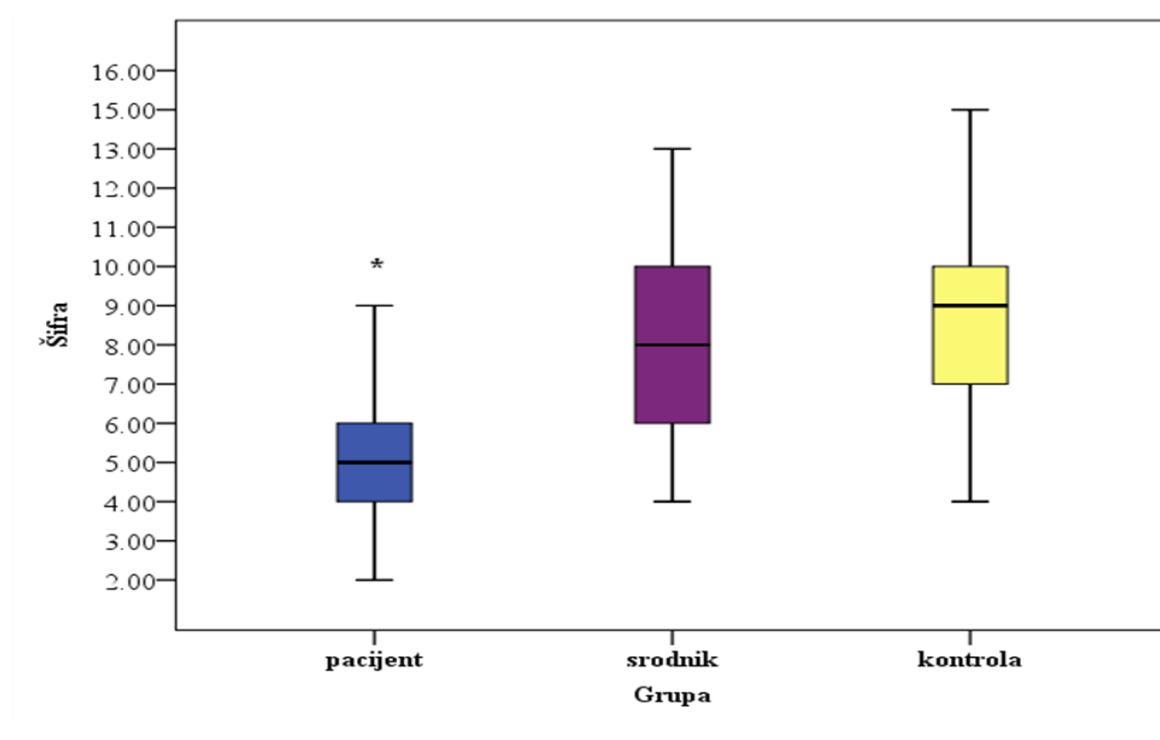
Grafikon 3. Postignuće ispitanika na WAIS-R supskalama:



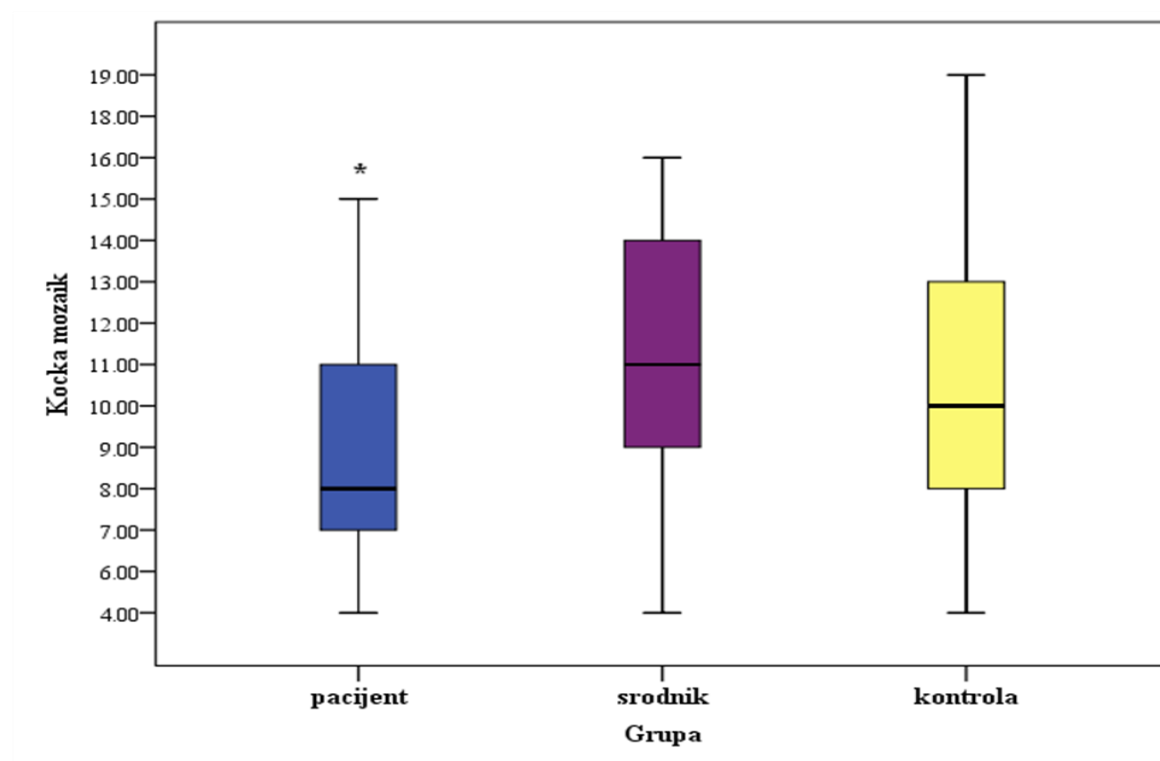
Grafikon 4 Razlike u postignuću ispitanika na supskali Aritmetika WAIS-R testa:



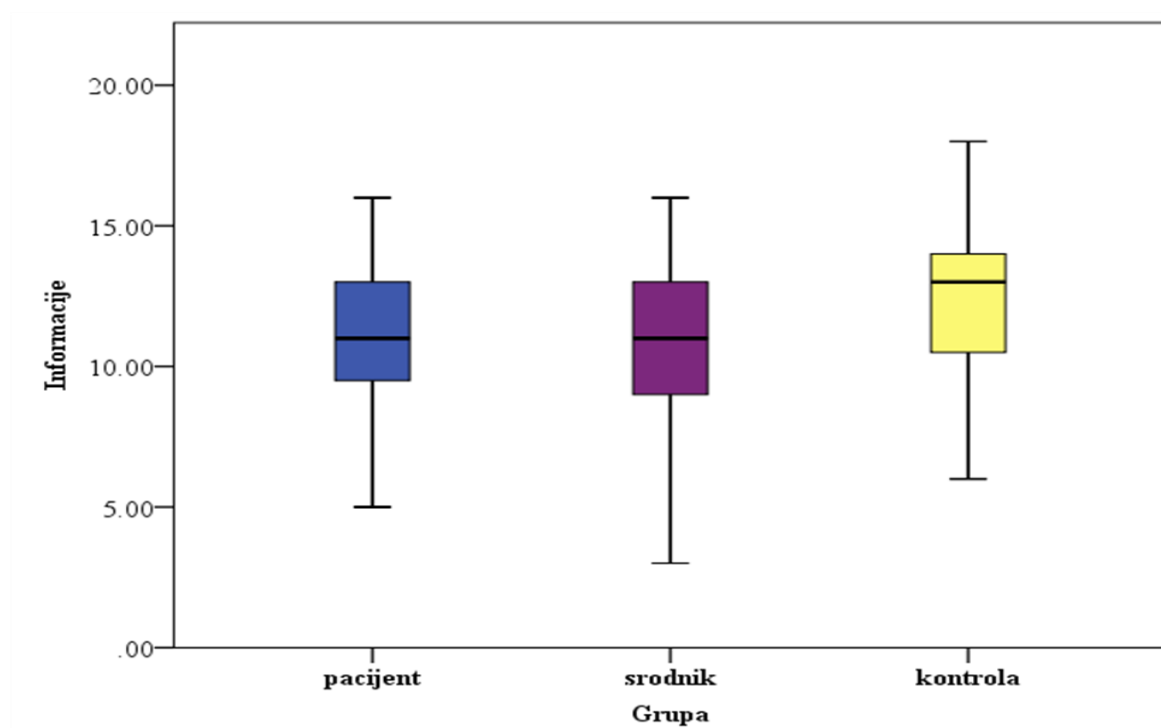
Grafikon 5 Razlike u postignuću ispitanika na supskali Šifra *WAIS-R* testa:



Grafikon 6 Razlike u postignuću ispitanika na supskali Kocka mozaik *WAIS-R* testa:



Grafikon 7 Postignuće ispitanika na supskali Informacije WAIS-R testa:



4.3. Socijalna kognicija - razlike među grupama ispitanika

Postignuće ispitanika na testovima za procenu socijalne kognicije (Bentonov test prepoznavanja lica, test prepoznavanja emocija - *DFAR*) kao i razlike među ispitivanim grupama prikazani su u **Tabeli 6** i na **Grafikonu 8**.

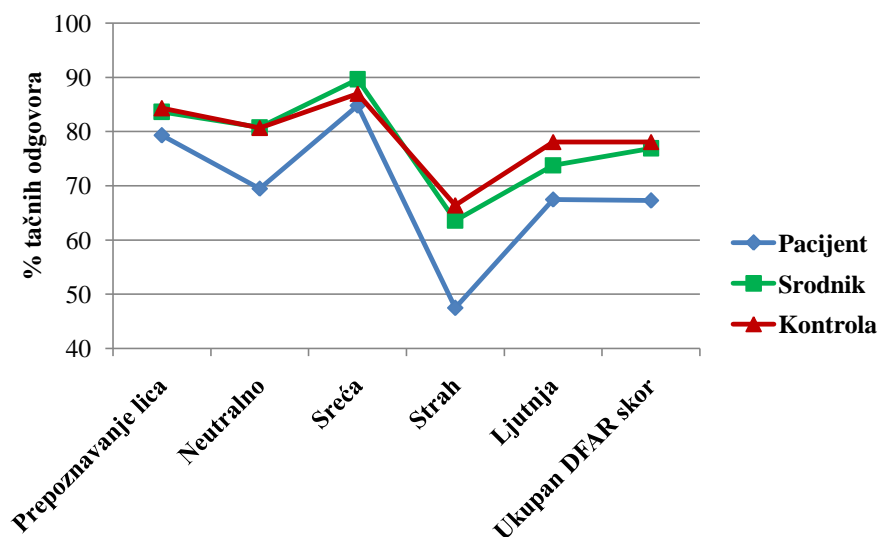
Tabela 6. Postignuće ispitanika na testovima za procenu socijalne kognicije:

Varijabla	Pacijenti (n=52)	Srodnici (n=55)	Kontrole (n=51)	$F_{(2, 155)}^2$	<i>p</i>
Prepoznavanje lica	79.3 ± 8.5 (55.6 – 96.3)	83.6 ± 8.1 (70.4 – 100.0)	84.3 ± 8.3 (55.6 – 96.3)	5.49	0.01**
Prepoznavanje emocija	Neutralno 69.5 ± 21.2 (12.5 – 100.0)	80.8 ± 17.0 (6.3 – 100.0)	80.7 ± 16.3 (31.3 – 100.0)	6.60	0.00**
	Sreća 84.8 ± 15.4 (31.3 – 100.0)	89.6 ± 12.1 (43.8 – 100.0)	87.0 ± 10.2 (62.5 – 100.0)	1.90	0.15

Strah	47.5 ± 23.4 (6.3 – 100.0)	63.6 ± 16.8 (25.0 – 93.8)	66.4 ± 17.1 (25.0 – 93.8)	14.48	0.00**
Ljutnja	67.5 ± 19.5 (25.0 – 100.0)	73.8 ± 16.9 (37.5 – 100.0)	78.8 ± 17.6 (31.3 – 100.0)	5.16	0.01**
Ukupan DFAR¹ skor	67.3 ± 13.6 (28.1 – 90.6)	76.9 ± 8.4 (50.0 – 95.3)	78.1 ± 9.6 (59.40 – 95.30)	15.96	0.00**

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD (opseg) i predstavljaju % tačnih odgovora na administriranim testovima; Razlike među grupama ispitanika su ispitivane pomoću testova jednosmerne analize varijanse – ANOVA, Studentovog *t*-testa i Mann-Whitney *U* testa; ¹ DFAR – *the Degraded Facial Affect Recognition task*, test prepoznavanja emocija; ² F količnik predstavlja varijansu između grupa podeljenu varijansom unutar grupa, supskript označava stepene slobode – $DF^* p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

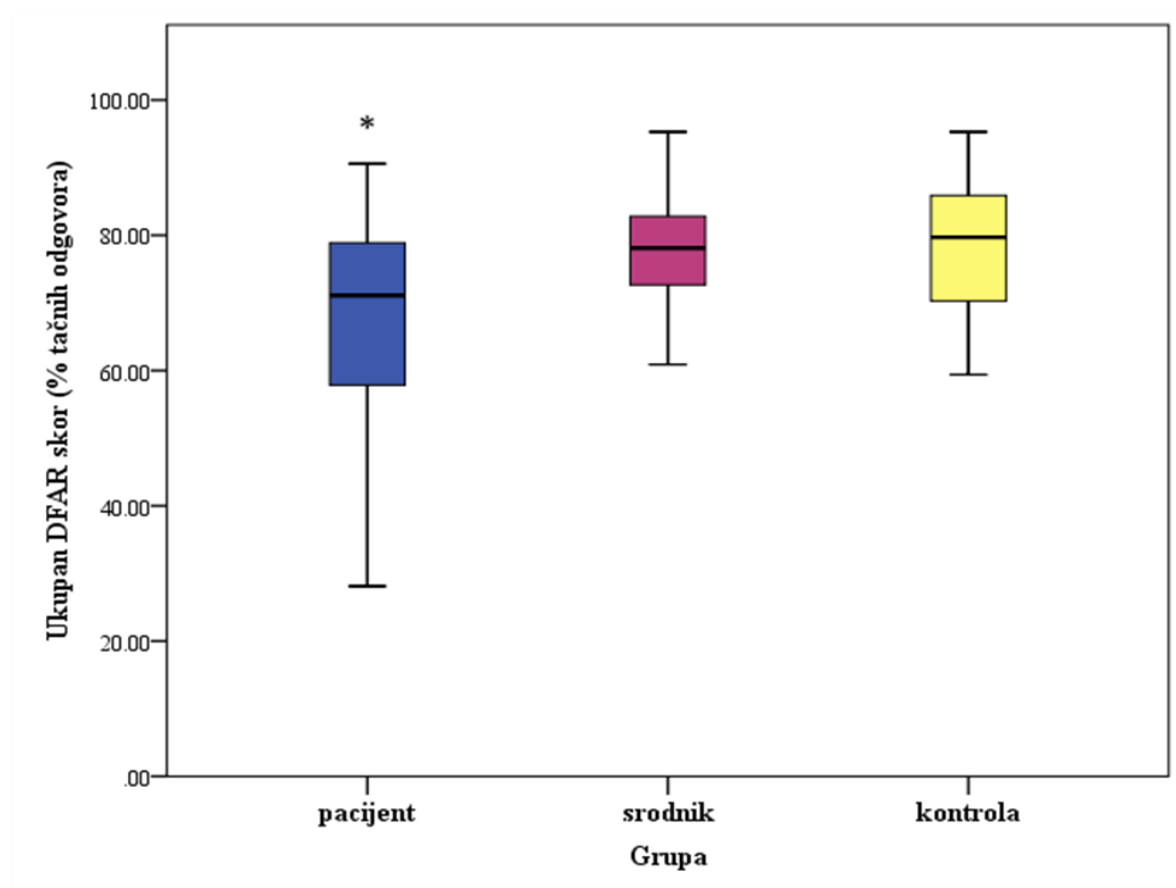
Grafikon 8 Postignuće ispitanika na testovima za procenu socijalne kognicije



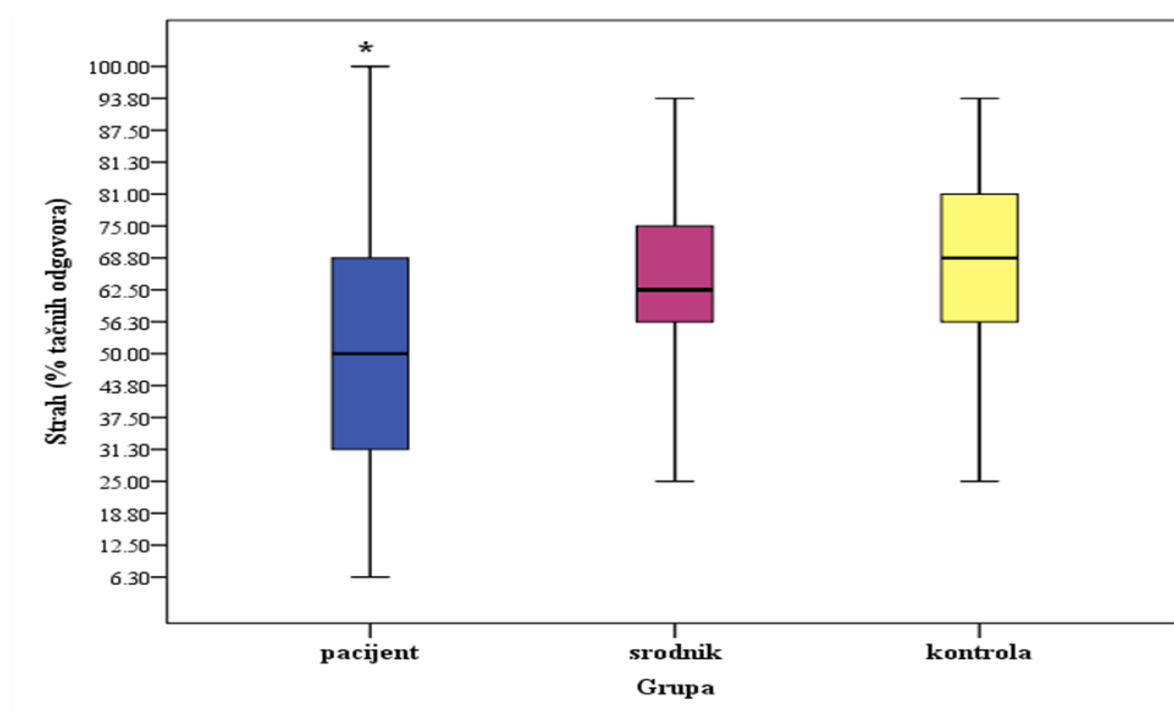
Napomena: prikazane su srednje vrednosti (% tačnih odgovora) postignuća ispitanika na Bentonovom testu prepoznavanja lica i testu prepoznavanja emocija – DFAR.

Jednosmernom analizom varijanse (*ANOVA*) i naknadnim *Sheffe* testom (*post hoc* analiza) je pokazano da su pacijenti imali statistički značajno lošije postignuće na Bentonovom testu prepoznavanja lica i testu prepoznavanja emocija (*DFAR*) u poređenju sa druge dve grupe ispitanika (srodnici i kontrole). Tačnije, uočeno je da pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja imaju globalno narušenu sposobnost prepoznavanja lica i emocionalnih facijalnih ekspresija (ukupno postignuće na *DFAR* testu, **Grafikon 9**), kao i narušeno prepoznavanje straha (**Grafikon 10**) i neutralne facijalne ekspresije (**Grafikon 11**) u poređenju sa svojim zdravim prvostepenim srođnicima i kontrolnom grupom.

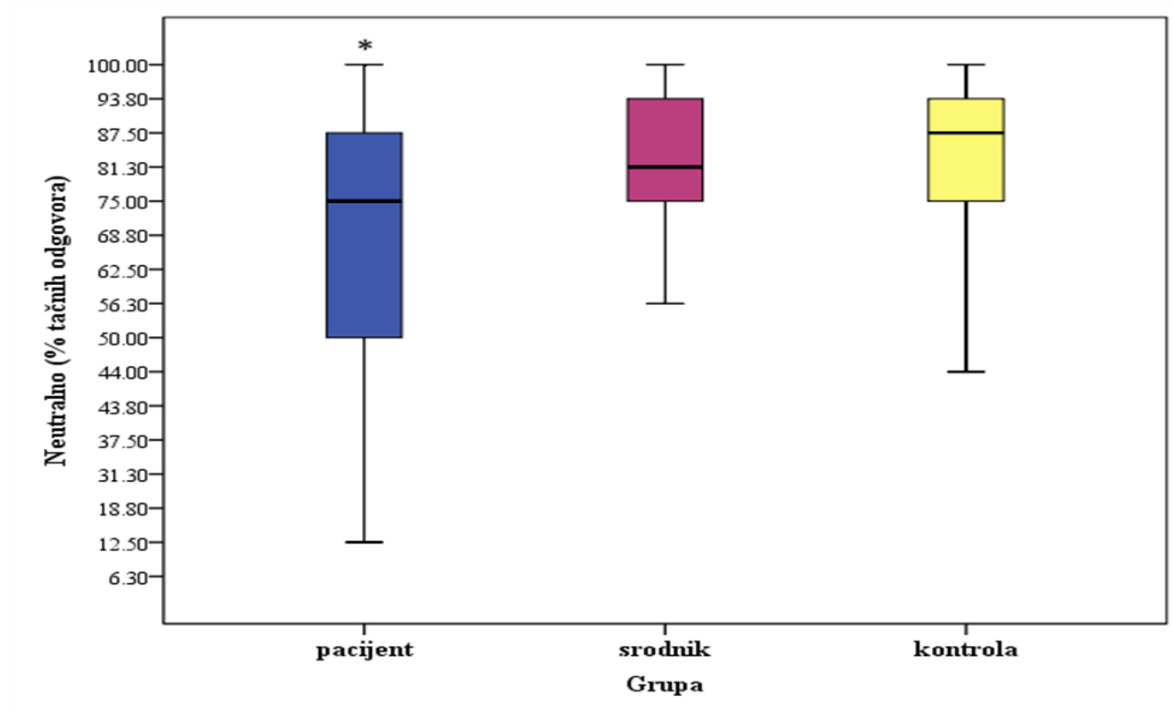
Grafikon 9 Sveukupna sposobnost prepoznavanja emocija (ukupan skor na *DFAR* testu) – razlike među grupama ispitanika



Grafikon 10 Sposobnost prepoznavanja straha – razlike među grupama ispitanika

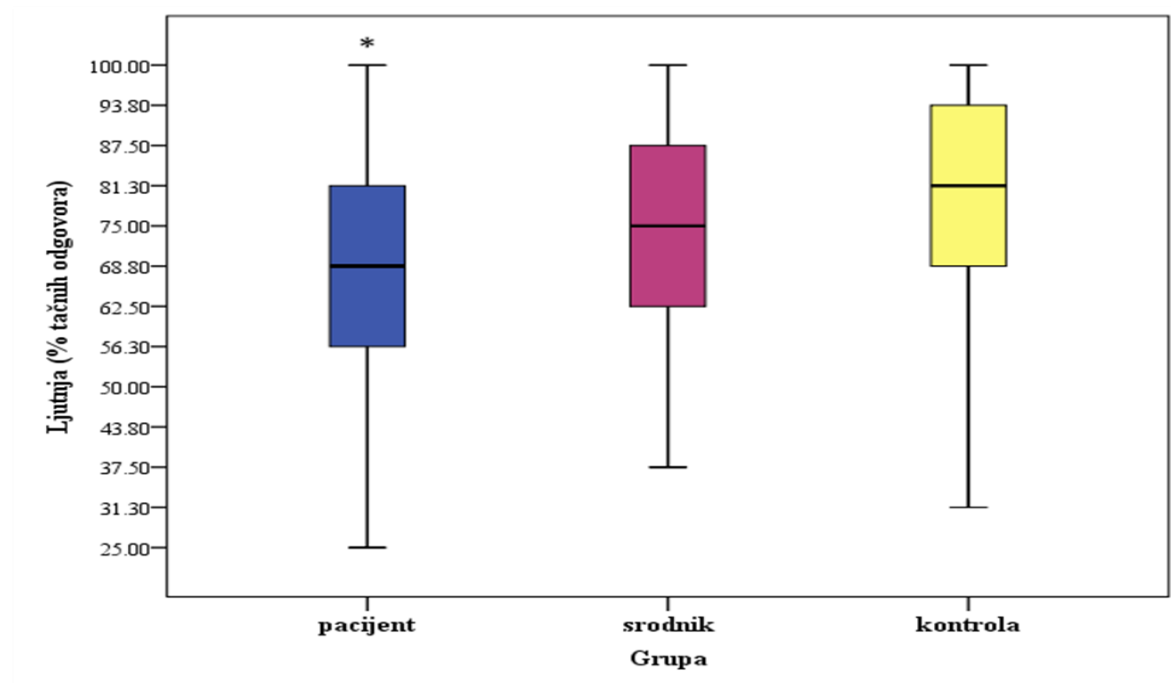


Grafikon 11 Sposobnost prepoznavanja neutralne facijalne ekspresije – razlike među grupama ispitanika



Pacijenti su takođe značajno lošije prepoznavali ljutnju, ali samo u poređenju sa kontrolnom grupom (prema ovoj sposobnosti se nisu razlikovali od svojih zdravih braće/sestara). Sposobnost prepoznavanja ljutnje zdravih prvostepenih srodnika pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja nije se statistički značajno razlikovala niti od postignuća pacijenata, niti od postignuća kontrolne grupe. Međutim, trend ka pojavi značajnosti bio je evidentan u oba smera, sugerišući intermedijarno postignuće srodnika na zadatku namenjenom proceni sposobnosti prepoznavanja ljutnje. Deskriptivna statistička analiza je pokazala značajan pozitivan trend razlike među ispitivanim grupama pri posmatranju sposobnosti prepoznavanja ljutnje kao ordinalne varijable. Ipak, veličina uzorka u aktuelnom istraživanju nije bila dovoljna da detektuje statistički značajnu razliku u sposobnosti prepoznavanja ljutnje između zdravih srodnika i njihovih braće/sestara obolelih od psihotičnih poremećaja ($1-\beta=41.5\%$), niti između srodnika pacijenata i kontrolne grupe ($1-\beta=33.8\%$). Sa pozitivnim trendom uočena je značajna korelacija između grupe (ispitanika) i sposobnosti prepoznavanja ljutnje ($Rho=0.25$, $p=0.00$), a i pravougaoni dijagram (*box-plot*) je takođe pokazao pozitivan trend razlike u sposobnosti prepoznavanja ljutnje među grupama (**Grafikon 12**).

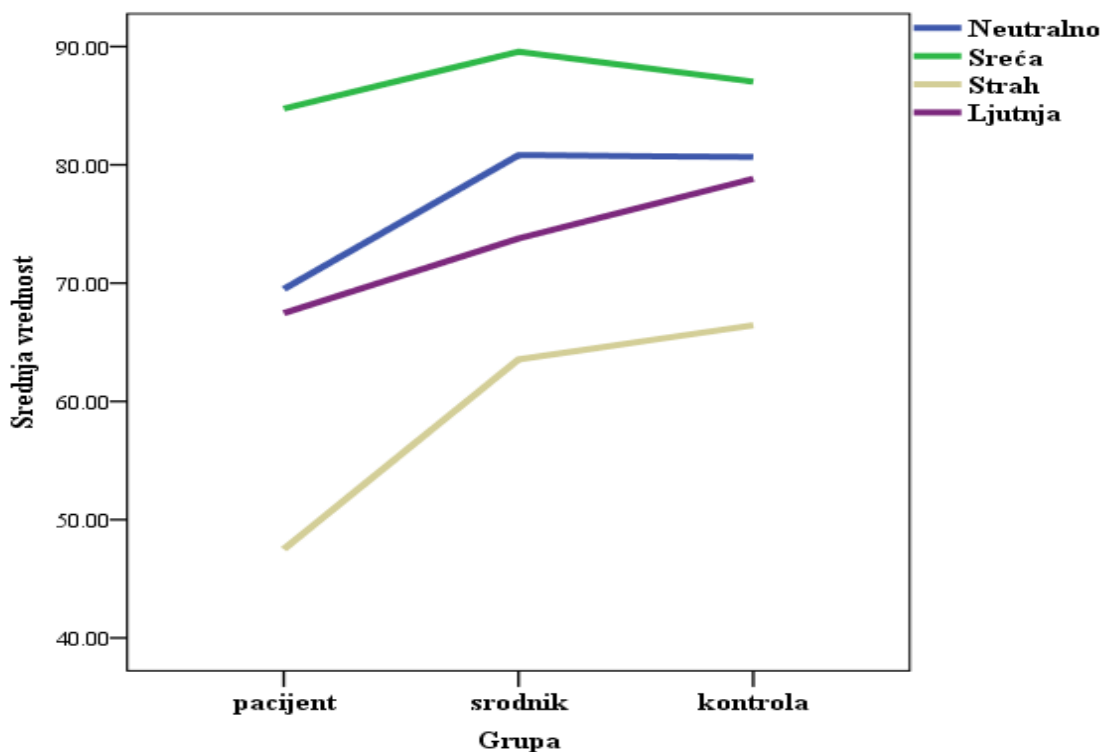
Grafikon 12 Sposobnost prepoznavanja ljutnje – razlike među ispitanicima



Zdravi srodnici pacijenata i kontrole se nisu međusobno statistički značajno razlikovali prema sposobnosti prepoznavanja ni jednog od ispitivanih modaliteta emocija.

Uprkos globalno narušenoj sposobnosti prepoznavanja emocija kod psihotičnih pacijenata, obrazac postignuća u pogledu uspešnosti prepoznavanja različitih modaliteta emocija (emocionalnih valenci) bio je veoma sličan kod sve tri grupe ispitanika. Sve tri grupe ispitanika su sa najvećim procentom tačnosti prepoznavale sreću, pa zatim neutralnu facijalnu ekspresiju i ljutnju, dok su najmanji procenat tačnih odgovora imali pri prepoznavanju straha (**Grafikon 13**).

Grafikon 13 Sposobnost prepoznavanja različitih modaliteta emocija – sličnost obrasca postignuća među grupama ispitanika



4.4. Razvojna psiho-socijalna adaptacija – razlike među grupama ispitanika

Skorovi ispitanika na skali premorbidnog prilagođavanja (*PAS*), namenjenoj retrospektivnoj evaluaciji razvojne psiho-socijalne maladaptacije, prikazani su u **Tabeli 7**.

Tabela 7 Razvojna psiho-socijalna maladaptacija – razlike među grupama ispitanika:

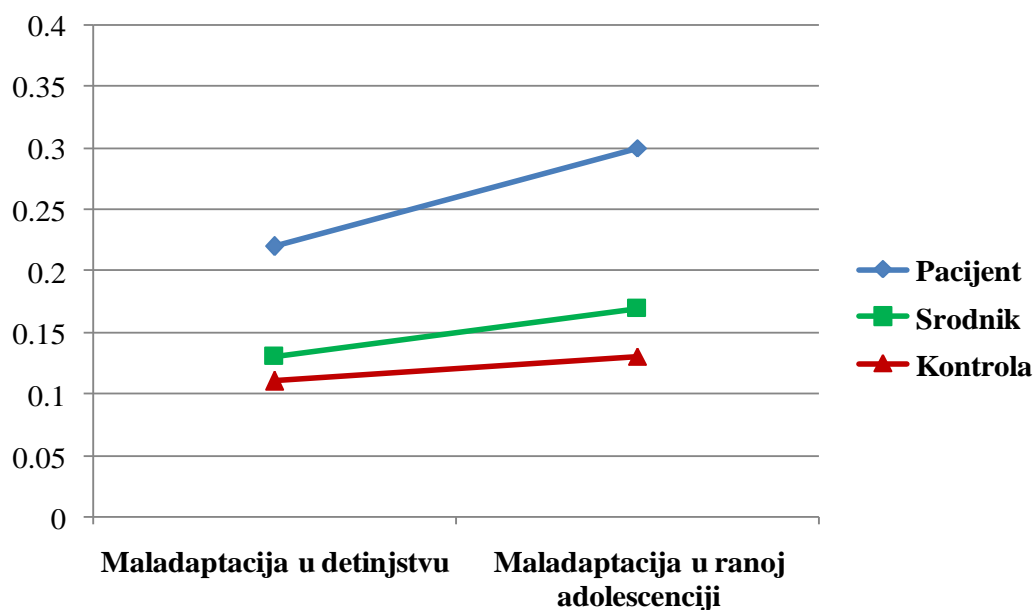
Varijabla	Pacijenti (n=52)	Srodnici (n=55)	Kontrole (n=51)	$F_{(2, 149)}^4$	<i>p</i>
Maldaptacija u detinjstvu ¹	0.22 ± 0.17 (0.00 - 0.75)	0.13 ± 0.11 (0.00 - 0.46)	0.11 ± 0.11 (0.00 - 0.42)	9.66	0.00**
Maladaptacija u ranoj adolescenciji ²	0.30 ± 0.20 (0.00 - 0.77)	0.17 ± 0.11 (0.00 - 0.47)	0.13 ± 0.10 (0.00 - 0.47)	20.66	0.00**
Sveukupna razvojna maladaptacija ³	0.53 ± 0.35 (0.00 - 1.52)	0.30 ± 0.21 (0.00 - 0.93)	0.24 ± 0.18 (0.00 - 0.78)	17.02	0.00**

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD (opseg) i predstavljaju skorove na *PAS* skali; Razlike među grupama ispitanika su ispitivane pomoću testova jednosmerne analize varijanse – *ANOVA* i *Mann-Whitney U* testa; ¹ Uzrast do 12. godine života; ² Uzrast između 12 i 16 godine života; ³ Ukupan skor na *PAS* skali; ⁴ *F* količnik predstavlja varijansu između grupa podeljenu varijansom unutar grupa, supskript označava stepene slobode – *DF** *p* ≤ 0.05; ** *p* ≤ 0.01.

Jednosmerna analiza varijanse (*ANOVA*) i naknadnim *Sheffe* test (*post hoc* analiza) su pokazali postojanje statistički značajne razlike u uspešnosti razvojne psiho-socijalne adaptacije između psihotičnih pacijenata sa jedne strane i njihovih zdravih srodnika i kontrolne grupe sa druge strane. U poređenju sa druge dve grupe ispitanika, pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja su imali lošiju psiho-socijalnu adaptaciju kako u periodu detinjstva (razlika u odnosu na srodnike: *mean difference* 0.09, *p*=0.00, 95% CI 0.02/0.16; razlika u odnosu na kontrole: *mean difference* 0.11, *p*=0.00, 95% CI 0.04/0.18), tako i u periodu rane adolescencije (razlika u odnosu na srodnike: *mean difference* 0.14, *p*=0.00, 95% CI 0.07/0.21; razlika u odnosu na kontrole: *mean difference* 0.17, *p*=0.00, 95% CI 0.10/0.24). Zdravi srodnici pacijenata i kontrolna grupa se nisu statistički značajno

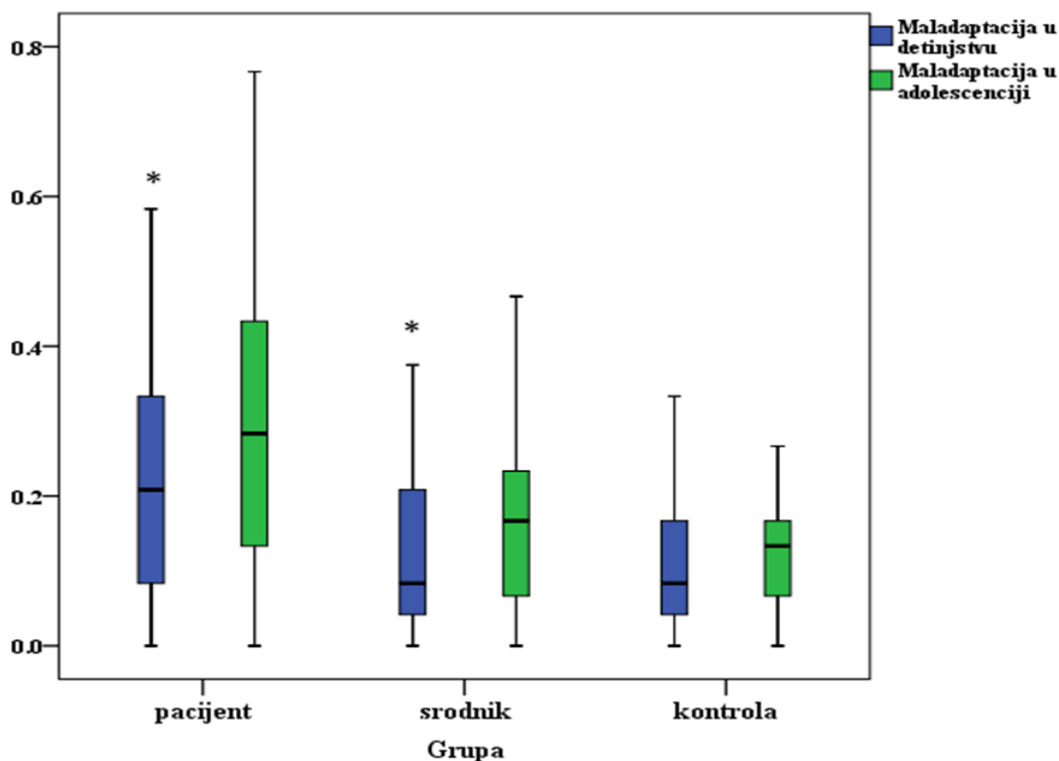
razlikovali u pogledu uspešnosti psiho-socijalne adaptacije ni u jednom od ispitivanih razvojnih perioda (**Grafikon 14**).

Grafikon 14 Obrazac razvojne psiho-socijalne maladaptacije ispitanika



Primenom Vilkoksonovog testa označenih rangova kod sve tri grupe ispitanika (ponaosob) je poređena uspešnost psiho-socijalne adaptacije između perioda detinjstva i perioda rane adolescencije (**Grafikon 15**). Iako je razvojno prilagođavanje pacijenata bilo značajno lošije u poređenju sa njihovim zdravim srođnicima, u obe navedene grupe ispitanika je uočen sličan adaptacioni obrazac - u smislu statistički značajno lošijeg prilagođavanja u ranoj adolescenciji u poređenju sa periodom detinjstva (pacijenti: $Z=-4.41$, $p=0.00$; srođnici $Z=-2.72$, $p=0.01$). Navedeni adaptacioni obrazac nije uočen u kontrolnoj grupi kod koje nije bilo razlike u uspešnosti prilagođavanja između perioda detinjstva i rane adolescencije ($Z=-1.44$, $p=0.15$).

Grafikon 15 Poređenje uspešnosti psiho-socijalne adaptacije u detinjstvu i ranoj adolescenciji:



4.5. Ispitivanje ukrštene kovarijacije svojstava/fenotipova (*cross-trait cross sibling analize*)

4.5.1. Povezanost kognitivnih fenotipova i adaptivnih kapaciteta kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (*cross-trait within-subject analiza*)

Cross-trait within-subject analiza predstavlja ispitivanje povezanosti određenih svojstava unutar iste individue. U aktuelnom istraživanju ponaosob su ispitivane korelacije između potencijalnih kandidata za prelazne fenotipove (razvojna psiho-socijalna maladaptacija, IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) unutar svake od tri grupe ispitanika (pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja, njihovi zdravi prvostepeni srodnici, kontrolna grupa) (videti **Tabelu 8**).

Tabela 8 Cross-trait within-subject analiza – parcijalna korelacija

Opservirana korelacija	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>PAS</i> ¹ pacijenti – <i>DFAR</i> ² pacijenti	-0.42	0.00*
<i>PAS</i> ¹ srodnici – <i>DFAR</i> ² srodnici	-0.07	0.65
<i>PAS</i> ¹ kontrole – <i>DFAR</i> ² kontrole	-0.06	0.69
IQ pacijenti – <i>DFAR</i>² pacijenti	0.29	0.03*
IQ srodnici – <i>DFAR</i>² srodnici	0.47	0.00**
IQ kontrole – <i>DFAR</i>² kontrole	0.33	0.02*
IQ pacijenti – <i>PAS</i>¹ pacijenti	-0.36	0.01**
IQ srodnici – <i>PAS</i>² srodnici	-0.08	0.60
IQ kontrole – <i>PAS</i>² kontrole	-0.37	0.01**

Napomena: sve analize su kontrolisane za remetilački uticaj pola i uzrasta; ¹ *PAS* - *Premorbid Adjustment Scale*, skala za procenu razvojne psiho-socijalne maladaptacije, ukupan skor; ² *DFAR*- *The Degraded Facial Affect Recognition Task*, test prepoznavanja emocija, ukupan skor; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

Parcijalna korelaciona analiza je pokazala postojanje statistički značajne pozitivne povezanosti IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija kod sve tri grupe ispitanika. Najveći korelacioni koeficijent između navedenih varijabli je uočen kod zdravih srodnika pacijenata, nešto manji kod kontrolne grupe, dok je najslabiji (ali statistički značajan) korelacioni koeficijent opserviran u grupi psihotičnih pacijenata. Nakon kontrolisanja za remetilački uticaj opšte sposobnosti prepoznavanja lica ispitanika (uvođenje postignuća na Bentonovom testu prepoznavanja lica kao remetilačke varijable u parcijalnoj korelacionoj analizi, pored pola i uzrasta) korelacije IQ-a i sveukupnog postignuća na *DFAR* testu su ostale statistički značajne kod srodnika ($r=0.42$, $p=0.00$) i kontrolne grupe ($r=0.28$, $p=0.05$), što nije bio slučaj kod grupe psihotičnih pacijenata ($r=0.12$, $p=0.41$).

Kod pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i kontrolne grupe takođe su uočene statistički značajne negativne korelacije između IQ-a i psiho-socijalne maladaptacije u razvojnem periodu. Navedena povezanost nije postojala kod grupe zdravih srodnika pacijenata.

Globalna sposobnost prepoznavanja emocija i premorbidna maladaptacija su bile značajno povezane samo kod pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja. U grupama zdravih ispitanika (srodnici, kontrole) nisu uočene statistički značajne korelacije između navedenih varijabli/fenotipova.

4.5.2. Ispitivanje grupisanja kognitivnih i adaptivnih kapaciteta unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (*within-trait cross-sibling* analiza)

Within-trait cross-sibling analiza predstavlja ispitivanje povezanosti istog svojstva između različitih ali genetski povezanih individua (srodnika). U aktuelnom istraživanju je ispitivana povezanost razvojne psiho-socijalne maladaptacije, IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih prvostepenih srodnika (**Tabela 9**).

Tabela 9 *Within-trait cross-sibling* analiza: parcijalna korelacija

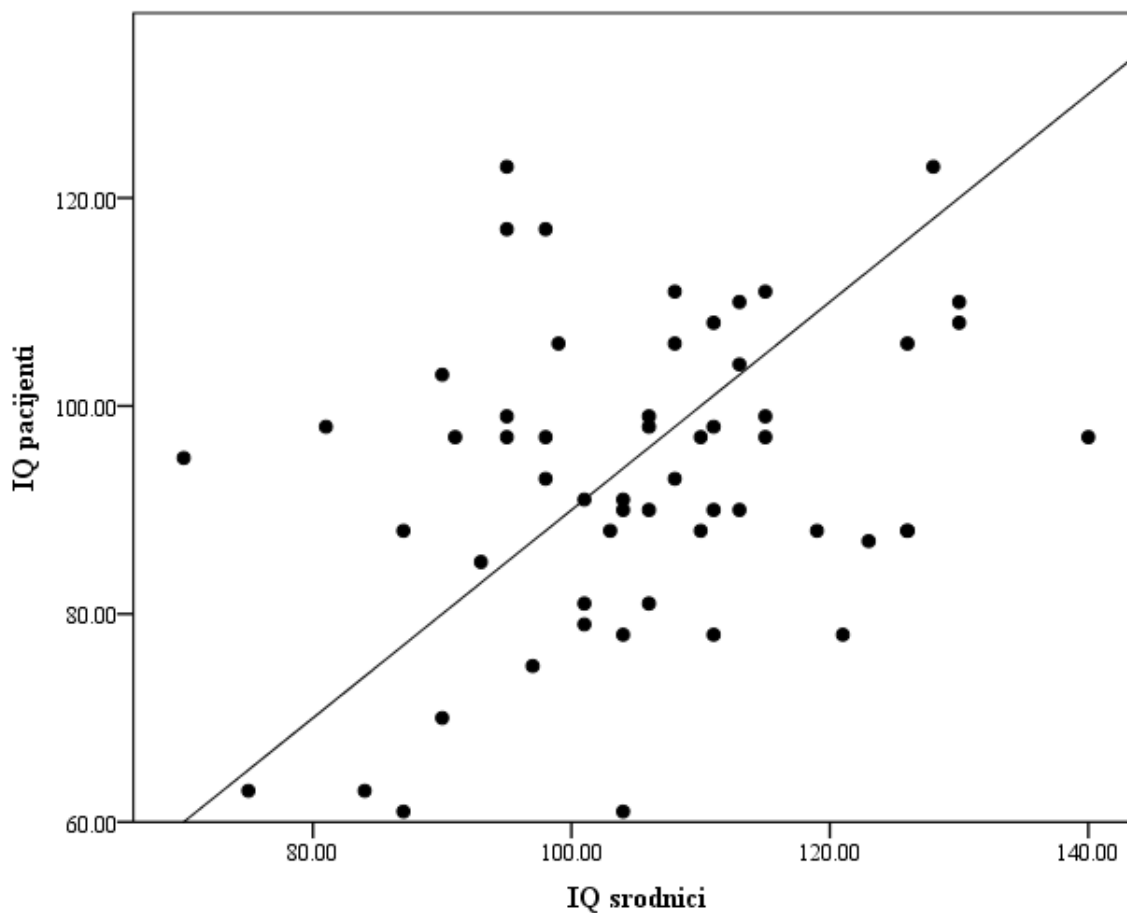
Opservirana korelacija	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>PAS</i> ¹ pacijenti – <i>PAS</i> ¹ srodnici	-0.06	0.69
IQ pacijenti – IQ srodnici	0.31	0.02*
<i>DFAR</i> ² pacijenti – <i>DFAR</i> ² srodnici	0.35	0.01**

Napomena: sve analize koje su uključivale postignuće na *DFAR* testu su kontrolisane za remetilački uticaj pola i uzrasta; ¹ *PAS* - *Premorbid Adjustment Scale*, skala za procenu razvojne psiho-socijalne maladaptacije, ukupan skor; ² *DFAR* - *The Degraded Facial Affect Recognition Task*, test prepoznavanja emocija, ukupan skor; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

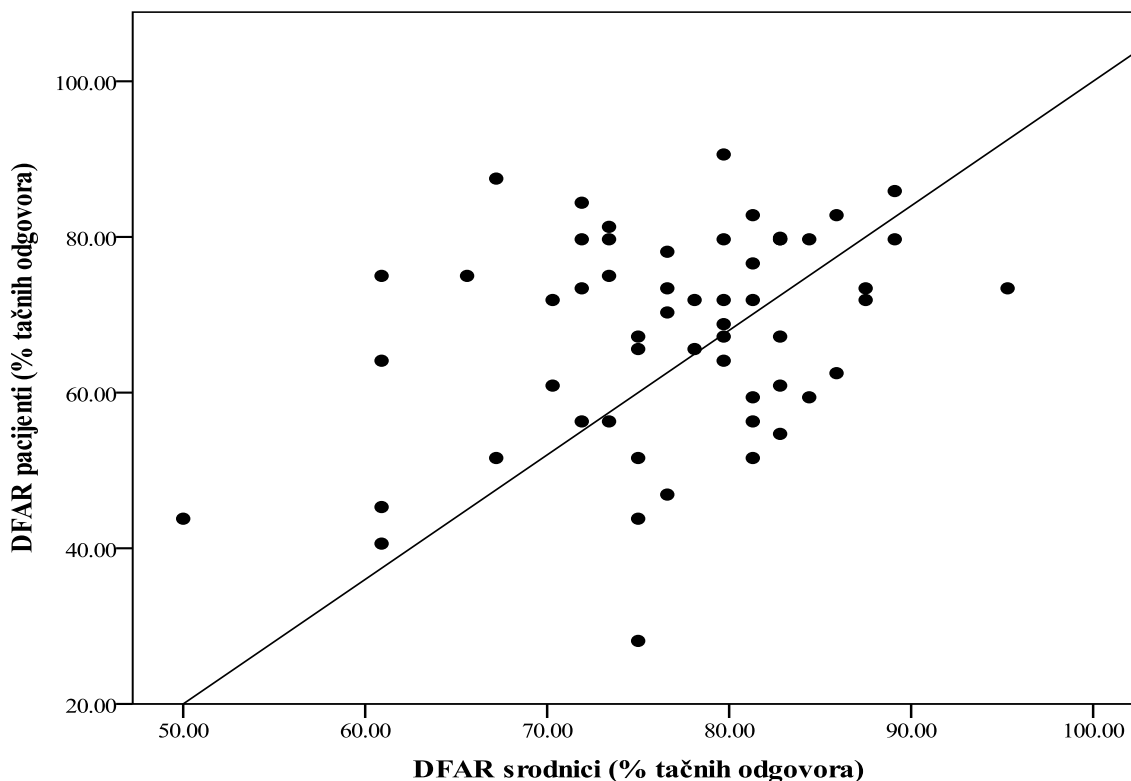
Uočene su statistički značajne pozitivne korelacije između IQ-a pacijenata i IQ-a njihovih zdravih srodnika (**Grafikon 16**), kao i između ukupnih sposobnosti prepoznavanja emocija ove dve grupe ispitanika (**Grafikon 17**). Ovi nalazi su ukazali na značajno

grupisanje navedenih svojstava (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) unutar porodica psihotičnih pacijenata, sugerišući njihovu zajedničku - dominantno porodičnu etiologiju, uslovljenu naslednim faktorima ili uslovima odrastanja/sredinskim faktorima koje srodnici međusobno dele.

Grafikon 16 Povezanost IQ-a pacijenata i njihovih zdravih srodnika (*within-trait cross-sibling* analiza) – dijagram rasturanja



Grafikon 17 Povezanost ukupne sposobnosti prepoznavanja emocija pacijenata i njihovih zdravih srodnika (*within-trait cross-sibling* analiza) – dijagram rasturanja



Sa druge strane, parcijalnom korelacionom analizom nije utvrđena povezanost razvojne psiho-socijalne maladaptacije psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih srodnika. Ovim korakom u analizi je isključeno postojanje porodičnog grupisanja navedenog fenotipa, te maladaptacija u razvojnom periodu nije uključena u završni korak *cross-trait cross-sibling* analize koji podrazumeva ispitivanje unakrsne kovarijacije svojstava/fenotipova među srođnicima.

4.5.3. Utvrđivanje unakrsne povezanosti kognitivnih fenotipova između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih srodnika (*cross-trait cross-sibling* analiza)

Cross-trait cross-sibling analiza predstavlja ispitivanje povezanosti različitih svojstava/fenotipova između genetski povezanih individua (srodnika). Kako bi bila potvrđena zajednička nasledna etiologija globalnih intelektualnih sposobnosti (IQ) i

spособnosti prepoznavanja emocija, sugerisana u prethodnoj etapi analize, naredni koraci bili su ispitivanje (**Tabela 10**):

- Povezanosti između sposobnosti prepoznavanja emocija pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i IQ-a njihovih zdravih prvostepenih srodnika
- Povezanosti između IQ-a pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i sposobnosti prepoznavanja emocija njihovih zdravih prvostepenih srodnika.

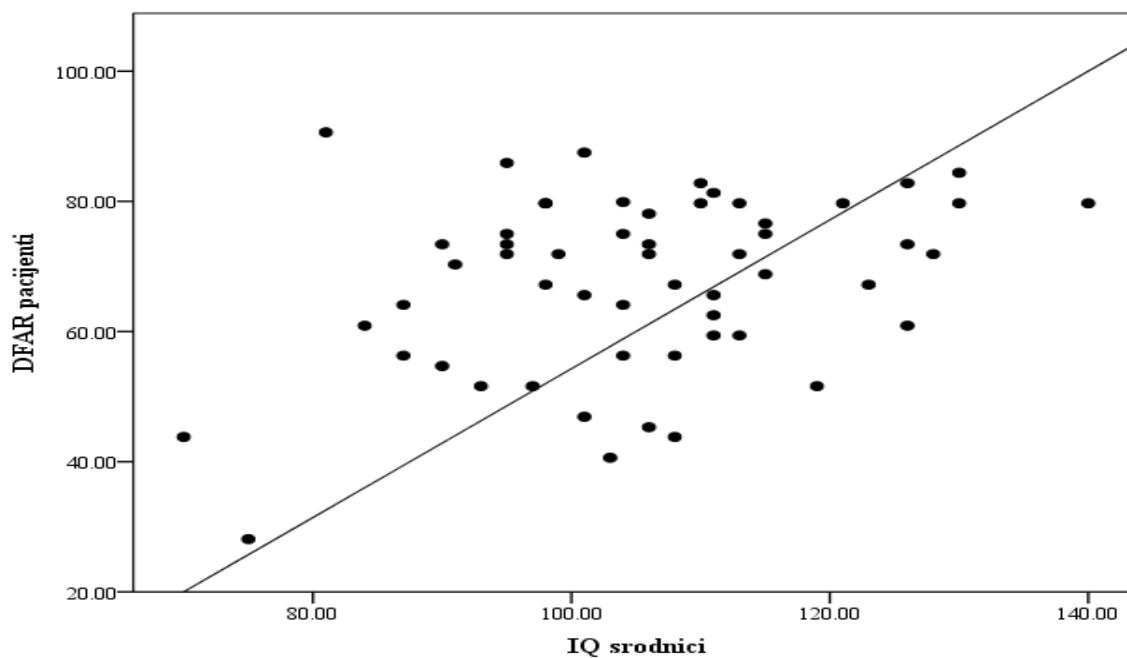
Tabela 10 Cross-trait cross-sibling analiza: parcijalna korelacija

Opservirana korelacija	<i>r</i>	<i>p</i>
DFAR¹ pacijenti – IQ srodnici	0.34	0.01**
IQ pacijenti – DFAR¹ srodnici	0.29	0.04*

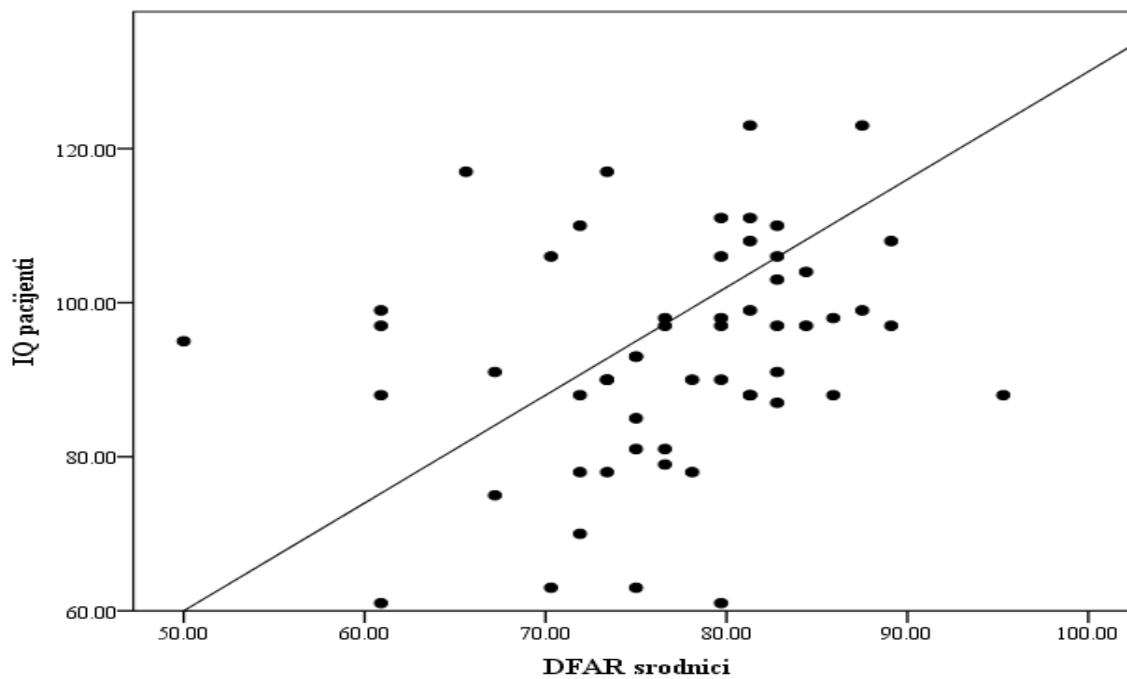
Napomena: sve analize koje su uključivale postignuće na DFAR testu su kontrolisane za remetilački uticaj pola i uzrasta; ¹ DFAR - *The Degraded Facial Affect Recognition Task*, test prepoznavanja emocija, ukupan skor; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

Parcijalna korelaciona analiza je pokazala statistički značajnu povezanost ispitivanih kognitivnih fenotipova između pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i njihovih zdravih prvostepenih srodnika. Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između sveukupne sposobnosti prepoznavanja emocija psihotičnih pacijenata i IQ-a njihovih zdravih srodnika (**Grafikon 18**). Štaviše, IQ pacijenata je takođe bio statistički značajno povezan sa ukupnim postignućem njihovih zdravih srodnika na DFAR testu (pozitivna korelacija) (**Grafikon 19**).

Grafikon 18 Povezanost sposobnosti prepoznavanja emocija pacijenata sa IQ-om njihovih zdravih srodnika (*cross-trait cross-sibling analiza*) – dijagram rasturanja



Grafikon 19 Povezanost IQ-a pacijenata sa sposobnošću prepoznavanja emocija njihovih zdravih srodnika (*cross-trait cross-sibling analiza*) – dijagram rasturanja



Sve korelacije ispitivane u ovom koraku analize su ostale statistički značajne i nakon kontrolisanja za remetilački uticaj opšte sposobnosti prepoznavanja lica, odnosno nakon uvođenja postignuća ispitanika na Bentonovom testu prepoznavanja lica kao remetilačke varijable u parcijalnoj korelacionoj analizi (pored pola i uzrasta).

4.6. Povezanost premorbidnog prilagođavanja i adultne funkcionalnosti osoba obolelih od psihotičnih poremećaja

Prethodnim analizama je potvrđeno da psihotični pacijenti imaju narušenu razvojnu psiho-socijalnu adaptaciju u poređenju sa zdravim ispitanicima (srodnicima i kontrolama). Nadalje je, u cilju ispitivanja postojanja kontinuiteta adaptacionih abnormalnosti od perioda detinjstva i rane adolescencije pa sve do adultnog doba (nakon pojave manifestnog poremećaja), analizirana povezanost premorbidnog prilagođavanja obolelih osoba sa njihovom adultnom funkcionalnošću u periodu remisije. Utvrđena je statistički značajna korelacija između adultnog funkcionalnog nivoa psihotičnih pacijenata u remisiji (skor na *GAF-F* supskali namenjenoj proceni sveobuhvatne funkcionalnosti) i njihove sveukupne razvojne psiho-socijalne maladaptacije (**Tabela 11**).

Tabela 11 Povezanost premorbidne maladaptacije sa adultnim funkcionalnim nivoom psihotičnih pacijenata u remisiji

	Funkcionalnost u remisiji ⁴
Maladaptacija u detinjstvu ¹	-0.41 (0.00**)
Maladaptacija u ranoj adolescenciji ²	-0.44 (0.00**)
Sveukupna razvojna maladaptacija ³	-0.45 (0.00**)

Napomena: Rezultati su prikazani kao korelacioni koeficijent - *r* (*p*-vrednost); ¹ Skorovi na *PAS* skali - uzrast do 12. godine; ² Skorovi na *PAS* skali - uzrast između 12 i 16 godine; ³ Ukupan skor na *PAS* skali; ⁴ Skor na *GAF-F* supskali za procenu sveobuhvatne funkcionalnosti ispitanika; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

4.7. Determinante funkcionalnosti pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja

Kako bismo utvrdili činioce koji određuju funkcionalni ishod pacijenata u adultnom dobu (u periodu remisije), pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja su na osnovu skorova na *GAF-F* supskali podeljeni u dve grupe:

1) Umerena remisija (n=34) - ispitanici sa skorovima na *GAF-F* supskali između 41 i 60, što podrazumeva „ozbiljne/umerene poteškoće u socijalnoj, profesionalnoj ili akademskoj sferi“

2) Dobra remisija (n=18) - ispitanici sa skorovima na *GAF-F* supskali ≥ 61 , što podrazumeva „blago narušenu/dobru funkcionalnost u socijalnoj, profesionalnoj ili akademskoj sferi“.

Potom su ispitivane razlike između navedenih grupa pacijenata u pogledu karakteristika samog poremećaja (uzrast na početku bolesti, dužina nelečene psihoze, trajanje bolesti), kognitivnih sposobnosti (neurokognicija, socijalna kognicija), premorbidne maladaptacije i traumatskih događaja u detinjstvu (emocionalno i fizičko zlostavljanje i zanemarivanje, seksualno zlostavljanje, vršnjačko maltretiranje) (**Tabela 12**).

Tabela 12 Činioci koji određuju funkcionalni ishod psihotičnih pacijenata

		Umerena remisija	Dobra remisija	<i>p</i>
Karakteristike poremećaja	Početak bolesti (uzrast)	23.38 ± 4.70	26.27 ± 5.39	0.05*
	Dužina nelečene psihoze (nedelje)	98.81 ± 140.49	57.89 ± 98.69	0.24
	Trajanje bolesti (meseći)	67.5 ± 62.21	54.33 ± 45.80	0.59
Neurokognicija	Verbalne sposobnosti	22.15 ± 6.53	22.78 ± 5.54	0.73
	Manipulativne sposobnosti	13.44 ± 3.81	14.78 ± 3.62	0.24

	Ukupan IQ	92.91 ± 13.62	95.67 ± 11.73	0.47
	Socijalna kognicija – sposobnost prepoznavanja emocija ¹	66.10 ± 14.93	69.46 ± 10.86	0.49
Premorbidno prilagođavanje	Maladaptacija u detinjstvu	0.25 ± 0.20	0.16 ± 0.10	0.17
	Maladaptacija u ranoj adolescenciji	0.35 ± 0.22	0.22 ± 0.11	0.03*
Traumatski događaji u detinjstvu ²	Emocionalno zlostavljanje	8.47 ± 3.54	5.94 ± 2.22	0.00**
	Emocionalno zanemarivanje	9.38 ± 3.95	7.82 ± 3.05	0.20
	Fizičko zlostavljanje	6.59 ± 2.75	5.24 ± 0.66	0.02*
	Fizičko zanemarivanje	7.75 ± 2.84	6.94 ± 2.70	0.27
	Seksualno zlostavljanje	6.16 ± 3.21	5.29 ± 1.21	0.12
	Vršnjačko maltretiranje	7.94 ± 3.87	5.00 ± 1.57	0.00**

Napomena: Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± SD; Razlike među grupama su ispitivane pomoću *Mann-Whitney U* testa i Studentovog *t*-testa; ¹ Ukupan skor na *DFAR* testu; ² Procenjivano pomoću upitnika za procenu traumatskih događaja (*CTQ*) i vršnjačkog maltretiranja u detinjstvu; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

Ispitivane grupe pacijenata se međusobno nisu razlikovale po polu, uzrastu i godinama edukacije. U poređenju sa grupom pacijenata sa dobrom remisijom, pacijenti sa umerenom remisijom su imali statistički značajno više traumatskih događaja u detinjstvu (emocionalno i fizičko zlostavljanje, vršnjačko maltretiranje), lošiju psiho-socijalnu adaptaciju u ranoj adolescenciji i raniji početak bolesti. Među ispitivanim grupama nije bilo razlike u kognitivnim sposobnostima, dužini neležene psihoze i trajanju bolesti.

U daljoj analizi su pomoću višestruke hijerarhijske linearne regresije ispitivani potencijalni prediktori adultne funkcionalnosti pacijenata (skor na *GAF-F* supskali je

postavljen kao ishodna varijabla). Sve varijable za koje je u prethodnom koraku analize pokazano da se značajno razlikuju između pacijenata sa umerenom i dobrom remisijom grupisane su u klastere (hijerarhijski, odnosno hronološki – prema vremenu njihovog pojavljivanja) i postavljene su kao nezavisne varijable (**Tabela 13**).

Tabela 13 Prediktori funkcionalnog ishoda psihotičnih pacijenata - hijerarhijska linearna regresiona analiza

Nezavisne varijable/klasteri		R ²	Standardizovani koeficijent - β	<i>p</i>
Klaster I	Emocionalno zlostavljanje		0.02	0.93
Traumatski događaji u detinjstvu¹	Fizičko zlostavljanje	0.23	-0.14	0.43
	Vršnjačko maltretiranje		-0.43	0.01**
Klaster II	Maladaptacija u ranoj adolescenciji	0.31	-0.30	0.04*
Klaster III	Karakteristike početka bolesti (uzrast)	0.32	-0.03	0.39

Napomena: ¹ Skorovi na upitnicima za procenu traumatskih događaja (CTQ) i vršnjačkog maltretiranja u detinjstvu; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

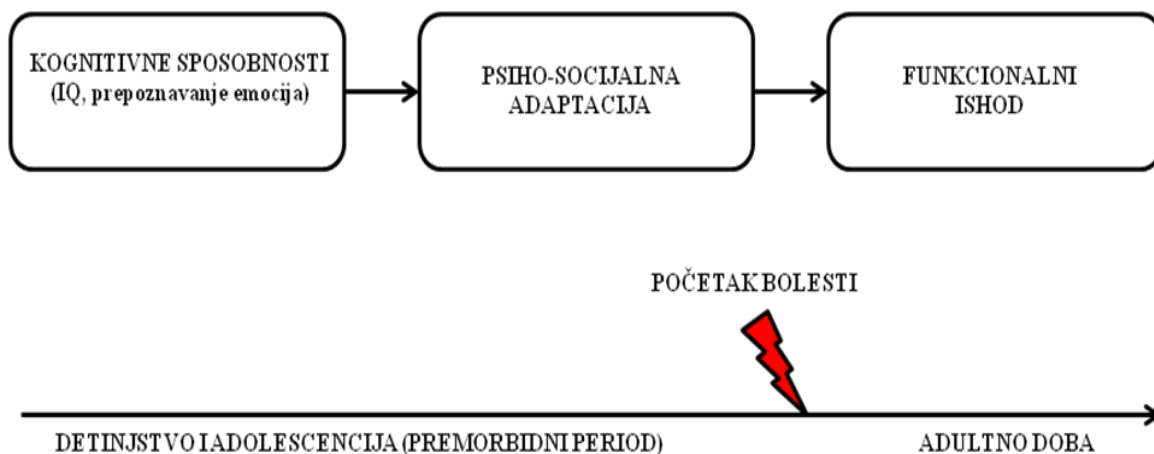
Utvrđeno je da su najznačajniji prediktori adultnog funkcionalnog ishoda psihotičnih pacijenata u periodu remisije vršnjačko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji.

Narušena adaptacija u ranoj adolescenciji, periodu maturacije struktura CNS-a zaduženih za više kognitivne funkcije (socijalnu kogniciju, egzekutivne funkcije), predstavlja relativno nespecifičan fenotip za koji se pretpostavlja da odražava abnormalni neurorazvoj i posledično narušene kognitivne funkcije. U cilju provere navedene pretpostavke, višestrukom linearnom regresionom analizom je ispitano da li kognitivne sposobnosti pacijenata predviđaju uspešnost njihove psiho-socijalne adaptacije u ranoj

adolescenciji. Kao nezavisna (ishodna) varijabla postavljen je skor na skali premorbidnog prilagođavanja (*PAS*) koji se odnosi na period rane adolescencije, dok su kao zavisne varijable (prediktori) postavljene verbalne sposobnosti ispitanika (kristalizovana inteligencija) i njihova sposobnost prepoznavanja emocija. Postignuće na verbalnom delu *WAIS-R* skale (sačinjenom od supskala Informacije i Aritmetika) korišćeno je kao pokazatelj ukupnih premorbidnih intelektualnih sposobnosti pacijenata, što se prema podacima iz literature smatra relevantnim s obzirom da verbalne sposobnosti u psihozi u najvećoj meri ostaju intaktne (*Johnstone & Wilhelm 1996; Kremen et al 1995*).

Utvrđeno je da kognitivne sposobnosti predstavljaju značajne prediktore uspešnosti adaptacije pacijenata u ranoj adolescenciji, kao i da objašnjavaju 24% njenog varijabiliteta ($R^2=0.244$). To se odnosi kako na neurokognitivne, odnosno globalne intelektualne sposobnosti ($\beta=-0.27$, $p=0.04$), tako i na socijalnu kogniciju, odnosno sposobnost prepoznavanja emocija ($\beta=-0.35$, $p=0.01$). Ovim nalazom indirektno je pokazan i uticaj kognitivnih sposobnosti na funkcionalni ishod pacijenata u adultnom dobu. Kognitivne performanse individue predviđaju uspešnost njene psiho-socijalne adaptacije u adolescenciji (premorbidno), koja je nadalje značajan prediktor sveukupne funkcionalnosti u adultnom dobu (nakon pojave manifestnog poremećaja) i najverovatnije ima ulogu medijatora u ovoj relaciji (**Shema 5**).

Shema 5 Prikaz međuzavisnosti kognicije, premorbidnog prilagođavanja i funkcionalnog ishoda pacijenata



5. DISKUSIJA

Aktuelno istraživanje je pokazalo da pacijenti kod kojih je ustanovljena dijagnoza poremećaja iz psihotičnog spektra u relativno skorijem periodu i koji se nalaze u fazi stabilizacije osnovne bolesti imaju narušene kognitivne sposobnosti u poređenju sa svojim zdravim srodnicima i odgovarajućom grupom ispitanika iz opšte populacije, i to kako u domenu neurokognicije (niži ukupan IQ, lošije manipulativne sposobnosti), tako i u domenu socijalne kognicije (narušena sposobnost prepoznavanja emocija - straha, ljutnje i neutralnog emocionalnog stanja). Kod zdravih srodnika pacijenata su uočeni nešto niži ukupan IQ, verbalne i manipulativne sposobnosti, kao i lošije prepoznavanje straha i ljutnje u poređenju sa kontrolnom grupom, ali pomenute razlike nisu dostigle statističku značajnost. Ipak, sposobnost prepoznavanja ljutnje je bila raspoređena duž kontinuuma među grupama ispitanika, pri čemu su zdravi srodnici pacijenata imali intermedijarno postignuće u odnosu na pacijente i kontrole (krajevi kontinuuma). Iako su jasni pokazatelji disfunkcionalnosti zdravih srodnika pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika dobijeni tek sporadično na varijablama za koje se očekuje da bi mogle biti deo spektra predispozicionih faktora za poremećaje iz shizofrenog spektra, čini se da bi postojanje nekih tehničkih ograničenja istraživanja moglo biti razlog za odsustvo prominentnijih razlika u postignuću ispitanika. Prema našim saznanjima, aktuelno istraživanje je prvo koje je primenom genetički senzitivnog dizajna pokazalo postojanje značajnog grupisanja i ukrštene kovarijacije kognitivnih fenotipova (IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija) između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih prvostepenih srodnika. Navedeni nalazi ukazuju na zajedničku (dominantno naslednu) etiološku osnovu narušenosti ovih funkcija i na indirektan način sugerišu postojanje izmena u neuronskim mrežama zajedničkim za neurokogniciju i socijalnu kogniciju u psihotičnim poremećajima.

U aktuelnom istraživanju uočen je i trend postojanja dimenzionalne distribucije razvojnih adaptivnih kapaciteta kod osoba pod različitim rizikom za psihozu. Grupa pacijenata je imala značajno lošiju psiho-socijalnu adaptaciju u detinjstvu i ranoj adolescenciji u poređenju sa zdravim ispitanicima (srodnicima i kontrolnom grupom), a stepen uspešnosti razvojne adaptacije zdravih srodnika pacijenata bio je ispod adaptacionog

nivoa kontrola (uz napomenu da navedene razlike nisu dostigle statističku značajnost). Kod grupa psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih srodnika je uočen sličan obrazac progresivnog opadanja uspešnosti razvojne adaptacije tokom perioda odrastanja i sazrevanja (odnosno značajno lošije prilagođavanje u ranoj adolescenciji u poređenju sa detinjstvom), što nije bio slučaj kod kontrolne grupe ispitanika. Nadalje je pokazano da osobe obolele od psihotičnih poremećaja imaju kontinuitet adaptacionih abnormalnosti počevši od detinjstva i rane adolescencije, pa sve do adultnog doba (nakon pojave manifestnog poremećaja). Pored toga što imaju lošiju premorbidnu adaptaciju, uočeno je da pacijenti sa nepovoljnijim funkcionalnim ishodom u periodu remisije imaju raniji početak bolesti i veći stepen traumatizacije u detinjstvu u poređenju sa grupom pacijenata sa dobrom (ili samo blago narušenom) funkcionalnošću. Kao najznačajniji prediktori funkcionalnog ishoda (prognostički faktori) psihotičnih poremećaja identifikovani su vršnjačko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji. Pokazano je da kognitivne performanse individue (globalne intelektualne sposobnosti i sposobnost prepoznavanja emocija) predviđaju uspešnost njene psiho-socijalne adaptacije u adolescenciji, te da premorbidni adaptivni kapaciteti najverovatnije imaju ulogu medijatora između narušenih kognitivnih sposobnosti i sveukupne adultne funkcionalnosti u remisiji.

Neurokognicija. Nalaz nižeg ukupnog IQ-a kod grupe pacijenata je očekivan, u skladu je sa nalazima većine studija koje su ispitivale neurokognitivne sposobnosti osoba obolelih od psihotičnih poremećaja (*Aylward et al, 1984; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Bilder et al 2006; Kendler et al 2015*), i potvrđuje hipotezu da je narušenost globalnih intelektualnih sposobnosti (odnosno postojanje generalizovane neurokognitivne disfunkcije) jedno od osnovnih obeležja ovih osoba. Najizraženiji pad postignuća pacijenata uočen na supskali Šifra *WAIS-R* testa (približno dvostruko lošije od srodnika i kontrola), takođe je u saglasnosti sa ranijim zapažanjima da postignuće na ovom zadatku predstavlja pouzdano obeležje kognitivnog pada u psihozi (*Dickinson et al, 2007*). Verbalne sposobnosti pacijenata, koje se smatraju relevantnim pokazateljem njihovog premorbidnog IQ-a (*Johnstone & Wilhelm 1996; Kremen et al 1995*) u aktuelnom istraživanju su se pokazale relativno očuvanim, odnosno pacijenti su imali nešto lošije postignuće u poređenju sa zdravim ispitanicima ali navedene razlike nisu dostigle

statističku značajnost. Ovaj nalaz odgovara podacima iz literature da naglašenije alteracije IQ-a nastupaju tek nakon pojave manifestnog poremećaja, te da premorbidne intelektualne sposobnosti obolelih osoba vremenom opadaju - najvećim delim na račun narušavanja njihovih manipulativnih sposobnosti (*Kremen et al, 2001; Bilder et al 2006*).

Srednje vrednosti ukupnog IQ-a, verbalnih i manipulativnih sposobnosti, kao i postignuća na *WAIS-R* supskalama Informacije i Šifra bile su nešto niže kod zdravih srodnika pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom, što govori u prilog pretpostavljenoj dimenzionalnoj distribuciji neurokognitivnih sposobnosti, ali nijedna od pomenutih razlika nije dostigla statističku značajnost. Nalazi ranijih studija koje su poredile neurokognitivne sposobnosti zdravih srodnika pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja sa opštom populacijom su heterogeni. Meta-analičke studije uglavnom sugerišu postojanje blago do umereno lošijeg postignuća zdravih srodnika pacijenata na pojedinim neuropsihološkim testovima u poređenju sa kontrolama (za približno 0.5 standardnih devijacija, sa malom/umerenom veličinom efekta), pri čemu je pad postignuća uočen u domenima verbalnog pamćenja, egzekutivnih funkcija i kompleksne pažnje, odnosno - kognitivnim domenima koji su najviše narušeni i kod samih pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (*Sitskoorn et al, 2004; Snitz et al, 2006*). Međutim, diskriminativna analiza je pokazala da nijedan od primenjenih neuropsiholoških testova pojedinačno ne može uspešno da napravi distinkciju između grupa srodnika i kontrola, što znači da najveći broj srodnika pacijenata ipak ima postignuće koje je u okvirima referentnih vrednosti (*Sitskoorn et al, 2004*).

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za nalaz diskretnih razlika u neurokognitivnim sposobnostima (koje nisu dostigle statističku značajnost) između srodnika i kontrola u aktuelnom istraživanju. Jedno od njih je mogućnost da uzorak nije bio dovoljne veličine da bi bile detektovane veoma suptilne razlike u postignuću ispitanika (nedovoljna statistička snaga). Takođe, u aktuelno istraživanje su uključeni pacijenti (i njihovi srodnici) sa širokim spektrom dijagnoza psihotičnih poremećaja (MKB-X kodovi F20-29), dok su studije sa pozitivnim nalazima neurokognitivnih deficita kod zdravih srodnika uglavnom bile fokusirane samo na ispitivanje braće/sestara pacijenata obolelih od

shizofrenije (F20) - dijagnostičke kategorije konzistentno povezivane sa najizraženijim kognitivnim ispadima među psihotičnim poremećajima (*Ruocco et al, 2014; Zanelli et al, 2010*). Doduše, istraživanje koje su sproveli *Cuesta* i saradnici je pokazalo da pacijenti oboleli od shizofrenije (F20) i shizoafektivnog poremećaja (F25) imaju veoma sličan profil neurokognitivnih deficita kao i osobe obolele od drugih psihotičnih poremećaja (F29), kao i to da među grupama pacijenata iz navedenih dijagnostičkih kategorija nema značajnih razlika u kognitivnim performansama (*Cuesta et al, 2015*). Pored navedenih mogućnosti, koje ujedno predstavljaju i ograničenja aktuelnog istraživanja, nalaz neznatnih razlika u kognitivnim sposobnostima između srodnika i kontrola mogao bi proizilaziti i iz činjenice da su srodnici pacijenata osobe dobro upoznate sa psihotičnom simptomatologijom (te samim tim na nju obraćaju više pažnje), pa postoji verovatnoća da su oni srodnici koji iz određenih razloga sebe smatraju podložnima za oboljevanje od psihotičnih poremećaja odbili učešće u ovakvom tipu istraživanja. To bi moglo umanjiti reprezentativnost ove grupe ispitanika (s obzirom da samo „zdraviji“ srodnici prihvataju učešće u istraživanju) na način da bi bila povećana verovatnoća tipa II greške, odnosno lažno negativnih nalaza. U prilog tome govori istraživanje *Egan*-a i saradnika (2001) u kojem su, između ostalog, analizirane karakteristike srodnika psihotičnih pacijenata koji su odbili učešće u njihovoj studiji, pri čemu je među njima utvrđena značajno viša stopa psihotičnih poremećaja (19%) u poređenju sa očekivanim relativnim rizikom za oboljevanje koji na osnovu populacionih studija iznosi 6-10% (*Egan et al, 2001*).

Socijalna kognicija – sposobnost prepoznavanja emocija. Pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja su u aktuelnom istraživanju imali globalno narušenu sposobnost prepoznavanja emocija u poređenju sa njihovim zdravim srodnicima i kontrolnom grupom. Analizom uspešnosti prepoznavanja pojedinačnih modaliteta emocija, kod pacijenata je uočena narušena sposobnost prepoznavanja straha, ljutnje i neutralne ekspresije, dok je sposobnost prepoznavanja sreće bila intaktna (nije se razlikovala od postignuća zdravih ispitanika). Navedeni nalazi su u skladu sa podacima iz literature u vezi sa emocionalno-specifičnim deficitima socijalne kognicije u psihotičnim poremećajima, odnosno sa nalazima ranijih studija koje su kod psihotičnih pacijenata uglavnom prijavljivale narušenu sposobnost prepoznavanja emocija tzv. negativne valence (strah, tuga, ljutnja, gađenje)

(Allott et al, 2015; Bediou et al, 2007; Fett et al, 2013). Facijalna ekspresija sreće se generalno smatra izrazom lica koji se najlakše prepoznaje (sa najvećim procentom tačnosti) - kako kod opšte populacije, tako i kod osoba obolelih od različitih psihijatrijskih poremećaja (Kohler et al, 2004), a narušenost ove sposobnosti se u literaturi uglavnom povezuje sa podložnošću za oboljevanje od depresivnih poremećaja (Suslow et al, 2001; Andric et al, 2016). Nalaz značajno lošijeg prepoznavanja neutralne facijalne ekspresije kod grupe psihotičnih pacijenata u poređenju sa njihovim zdravim srodnicima i kontrolnom grupom razlikuje se od nalaza većine prethodnih studija iz ove oblasti. Doduše, istraživanja koja su sproveli Ruocco i saradnici (2014.) i Kohler i saradnici (2003.) takođe su pokazala narušenu sposobnost prepoznavanja neutralne facijalne ekspresije kod pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (Ruocco et al, 2014; Kohler et al, 2003). Moguće objašnjenje ovakavog nalaza je tendencija pogrešnog pridavanja značaja neutralnim stimulusima u psihozi (tzv. *abberant salience*), koja se smatra važnim svojstvom ovih poremećaja posredovanim hiperdopaminergijom u mezolimbickom sistemu (Kapur 2003). Naime, dopamin u normalnim uslovima ima ulogu u pridavanju značaja situaciono relevantnim stimulusima. Pretpostavlja se da je u psihozi ovaj proces narušen tako da disregulacija dopaminergičke transmisije dovodi do oslobađanja dopamina nezavisno od stimulacije i situacionog konteksta, što rezultuje pogrešnim i prenatlaženim pridavanjem značaja irelevantnim spoljašnjim i unutrašnjim doživljajima i posledičnom pojavom produktivne psihotične simptomatologije (sumanutih ideja i halucinacija). Pojedina istraživanja su čak i kod osoba pod naslednim rizikom za psihozu (zdravih srodnika pacijenata) pokazala tendenciju pridavanja negativne konotacije neutralnim stimulusima, odnosno pogrešnog pripisivanja negativnih emocionalnih valenci neutralnim facijalnim ekspresijama (Ruocco et al, 2014; Eack et al, 2010). Međutim, sličan nalaz nije replikovano u aktuelnom istraživanju.

Srodnici pacijenata su u aktuelnom istraživanju lošije prepoznavali strah i ljutnju i imali su nešto niži ukupan procenat tačnih odgovora na testu prepoznavanja emocija (*DFAR*) u poređenju sa kontrolnom grupom, međutim, navedene razlike nisu dostigle statističku značajnost. Ipak, sposobnost prepoznavanja ljutnje bila je raspoređena duž kontinuuma među grupama ispitanika, pri čemu su zdravi srodnici pacijenata imali

intermedijarno postignuće u odnosu na pacijente i kontrole. Kao i u slučaju neurokognitivnih sposobnosti, nalazi ranijih studija u kojima je kod osoba pod naslednim rizikom za psihozu ispitivana sposobnost prepoznavanja emocija heterogeni su i nekonzistentni. U pojedinim studijama su kod zdravih srodnika pacijenata pronađeni suptilni, ali statistički značajni, ispadi u sposobnosti prepoznavanja emocija negativne valence (*Alfimova et al, 2009; Bediou et al, 2007; Kee et al, 2004*), dok su u drugim studijama uočene samo neznatne razlike u postignuću srodnika i kontrola (*Cella et al, 2015; Fett et al, 2013*). Pomenuta varijabilnost među rezultatima studija mogla bi se, između ostalog, objasniti i njihovim metodološkim razlikama, odnosno različitim karakteristikama ispitanika (stepen srodstva sa probandom, neadekvatno usaglašavanje srodnika sa kontrolnom grupom prema polu, uzrastu, edukativnom nivou) i razlikama u svojstvima samih zadataka primenjivanih za procenu sposobnosti prepoznavanja emocija (postojanje vremenskog ograničenja za rešavanje zadatka, uključivanje različitog broja modaliteta emocija u analizu, testiranje sposobnosti identifikacije emocija ili diskriminacije među njima). Takođe, nalaz diskretnih razlika u sposobnosti prepoznavanja emocija između srodnika i kontrola u aktuelnom istraživanju (koje nisu dostigle statističku značajnost) mogao bi se barem delimično objasniti i nekim od njegovih ograničenja koja su detaljno obrazložena u prethodnom poglavlju.

Razvojna psiho-socijalna adaptacija kod osoba pod različitim rizikom za psihozu. U aktuelnom istraživanju je kod grupe pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja uočena značajno lošija psiho-socijalna adaptacija u detinjstvu i ranoj adolescenciji u poređenju sa njihovim zdravim srođnicima i kontrolnom grupom. Ovaj nalaz je očekivan s obzirom da većina podataka iz literature govori u prilog postojanja narušene premorbidne adaptacije pacijenata koja se odnosi na brojne aspekte njihovog funkcionisanja (*Cannon et al, 2001; Bucci et al, 2016*). Relativno uspešna premorbidna adaptacija uočena je samo u pojedinim studijama i to kod pacijenata sa abruptnim početkom bolesti u starijem uzrastu, koji imaju slabije izraženu negativnu simptomatologiju (*Larsen et al, 2004*). Rezultati aktuelnog istraživanja su u saglasnosti sa podacima iz literature da više od 60% pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja ima upadljivo narušenu premorbidnu adaptaciju koja se manifestuje

otežanim uklapanjem u vršnjačku grupu i lošijom adaptacijom na školsku sredinu (*Horton et al, 2015*).

Stepen uspešnosti sveukupne razvojne adaptacije zdravih srodnika pacijenata, kao i u svakom od ispitivanih perioda ponaosob (detinjstvo i rana adolescencija), u aktuelnom istraživanju je bio ispod adaptacionog nivoa kontrola, međutim, navedene razlike nisu dostigle statističku značajnost. Drugim rečima, uočen je trend postojanja dimenzionalne distribucije adaptivnih kapaciteta tokom perioda odrastanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu, pri čemu uspešnost razvojne adaptacije pacijenata i kontrolne grupe predstavljaju krajeve kontinuuma (najlošije i najuspešnije prilagođavanje), dok se razvojni adaptivni kapaciteti srodnika nalaze između ovih ekstrema - ali ipak znatno više nalikuju kontrolnoj grupi. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa neurorazvojnog teorijom prema kojoj se u osnovi psihotičnih poremećaja nalazi narušen neurorazvoj (u značajnoj meri uslovljen genetičkim faktorima), odnosno strukturalne i funkcionalne alteracije određenih neuronskih mreža koje već tokom perioda odrastanja uzrokuju suptilne kognitivne i bihejvioralne izmene - uočljive putem otežanog prilagođavanja individue na sredinu koja je okružuje. Jedno od mogućih objašnjenja za nalaz malih razlika u uspešnosti psiho-socijalne adaptacije između srodnika pacijenata i kontrola je to što se njena procena kod ovih grupa ispitanika uglavnom bazirala na autoanamnestičkim podacima (s obzirom da su to zdrave osobe koje ne poseduju medicinsku dokumentaciju), a u literaturi je opisana sklonost srodnika pacijenata da minimiziraju razvojnu problematiku takozvanim defanzivnim stilom prilikom davanja odgovora na upitnicima za detekciju prisustva psihotičnih simptoma i udruženih fenomena (*Appels et al, 2004*).

U aktuelnom istraživanju je u grupama pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i njihovih zdravih srodnika uočen sličan obrazac progresivnog opadanja uspešnosti razvojne adaptacije tokom perioda odrastanja i sazrevanja, odnosno značajno lošije prilagođavanje u periodu rane adolescencije u poređenju sa detinjstvom. Navedeni obrazac nije uočen kod kontrolne grupe, kod koje je psiho-socijalna adaptacija bila podjednako uspešna u oba ispitivana perioda (detinjstvo i rana adolescencija). Ovi rezultati su u skladu sa skorašnjim istraživanjima osoba pod visokim rizikom za psihozu koja su kod ove grupe ispitanika pokazala markantan pad školskog postignuća na prelazu iz detinjstva u

adolescenciju (Dannevang et al, 2016), i koja su društvenost/socijalno povlačenje i sposobnost formiranja bliskih relacija sa osobama iz okruženja u ranoj adolescenciji naznačila kao prediktore razvoja manifestnog psihotičnog poremećaja (Dragt et al, 2011). Razdoblje na prelazu detinjstva u adolescenciju karakterišu intenzivni procesi maturacije prefrontalnog korteksa – regiona mozga sa ključnom ulogom u razvoju egzekutivnih funkcija i socijalne kognicije, neophodnih za uspešnu adaptaciju individue na sredinu koja je okružuje. Stoga je očekivano da u ovom kritičnom i zahtevnom periodu života, čak i suptilne alteracije kognitivnih funkcija naročito dolaze do izražaja narušavajući adaptivne kapacitete individue.

Grupisanje i kovarijacija kognitivnih fenotipova i adaptivnih kapaciteta unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja. Sposobnost prepoznavanja emocija je značajno povezana sa globalnim intelektualnim sposobnostima, što je pokazano kod sve tri grupe ispitanika u aktuelnom istraživanju (pacijenti, srodnici, kontrole). Nalaz srednjih veličina korelacionih koeficijenata (r u opsegu 0.30-0.49) je potvrdio prethodnu konstataciju da neurokognicija i socijalna kognicija predstavljaju zasebne entitete, iako se u funkcionalnom smislu donekle preklapaju (Sergi et al, 2007). Kod pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i kontrolne grupe takođe je uočena povezanost IQ-a i psiho-socijalne adaptacije u razvojnem periodu, što nije bio slučaj kod zdravih srodnika pacijenata. Sposobnost prepoznavanja emocija i uspešnost razvojne adaptacije bili su značajno povezani samo kod pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja.

U ovom stadijumu analize povezanosti kognitivnih fenotipova (IQ-a, sposobnosti prepoznavanja emocija) i razvojnih adaptivnih kapaciteta ispitivane su intraindividualno (*cross-trait within-subject* analiza), stoga, nije bilo moguće isključiti opciju da se u osnovi uočenih korelacija nalazi neko drugo, neprepoznato, individualno svojstvo. Štaviše, s obzirom da povezanost IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija kod grupe pacijenata više nije bila statistički značajna nakon uvođenja postignuća na Bentonovom testu prepoznavanja lica kao remetilačke varijable, postojala je mogućnost da sposobnost prepoznavanja lica ima ulogu medijatora u opserviranoj korelaciji. U cilju razjašnjenja prirode povezanosti ispitivanih fenotipova, u narednim koracima analize je ispitivano

njihovo grupisanje unutar porodica pacijenata obolelih od psihoze, kao i ukrštena kovarijacija fenotipova među srođnicima.

Pokazano je značajno grupisanje kognitivnih fenotipova (IQ-a, sposobnosti prepoznavanja emocija) unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja. To znači da narušenost globalnih intelektualnih sposobnosti ili sposobnosti prepoznavanja emocija pacijenta, predviđa postojanje alteracija istog kognitivnog domena kod njegovog zdravog srođnika (*within-trait cross-sibling* analiza). Drugim rečima, pacijenti sa izraženijim deficitima neurokognicije i socijalne kognicije imaju braću i sestre koji takođe imaju niži IQ i lošije prepoznaju emocije u poređenju sa zdravim srođnicima pacijenata boljeg kognitivnog statusa. Nalazi grupisanja globalnih intelektualnih sposobnosti i sposobnosti prepoznavanja emocija unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja govore u prilog postojanja zajedničkih etioloških faktora koji se nalaze u osnovi narušenosti ovih funkcija. Navedeni etiološki faktori potencijalno bi mogli biti određeni genski polimorfizmi i sredinski uslovi odrastanja (koje srođnici u značajnoj meri međusobno dele), ali i slični epigenetički mehanizmi koji posreduju u interakciji gena i sredine (Maric & Svrakic, 2012).

Uspešnost razvojne psiho-socijalne adaptacije pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i njihovih zdravih srođnika nisu bile povezane u aktuelnom istraživanju. S obzirom da nije uočeno porodično grupisanje adaptivnih kapaciteta, što predstavlja jedan od osnovnih kriterijuma da bi se određeno svojstvo moglo smatrati prelaznim fenotipom (Gottesman & Gould, 2003), uspešnost prilagođavanja u razvojnom periodu nije uključena u finalnu analizu ukrštene kovarijacije fenotipova među srođnicima.

Primenom genetički senzitivnog dizajna ispitivanja ukrštene kovarijacije kognitivnih sposobnosti (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) – kandidata za prelazne fenotipove među srođnicima u porodicama pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja utvrđene su značajne povezanosti: 1) Sposobnosti prepoznavanja emocija pacijenata sa IQ-om njihovih zdravih srođnika, kao i 2) IQ-a pacijenata sa sposobnošću prepoznavanja emocija njihovih zdravih srođnika. To znači da pacijenti sa grublje narušenom sposobnošću prepoznavanja emocija imaju braću/sestre sa nižim IQ-om, kao i to da pacijenti sa

izraženijim deficitima globalnih intelektualnih sposobnosti imaju zdrave srodnike koji lošije prepoznaju emocije u poređenju sa srodnicima pacijenata boljeg kognitivnog statusa. Prema našim saznanjima, aktuelno istraživanje je prvo koje je pokazalo postojanje ukrštene kovarijacije IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija između pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja i njihovih zdravih prvostepenih srodnika, koja ukazuje na zajedničku etiološku osnovu ovih kognitivnih fenotipova.

Primena genetički senzitivnog dizajna ispitivanja ukrštene kovarijacije svojstava među srodnicima omogućava utvrđivanje njihove povezanosti uz istovremeno otklanjanje remetilackog uticaja faktora povezanih sa samom bolešću, s obzirom da su različiti fenotipovi (u aktuelnom istraživanju – IQ i sposobnost prepoznavanja emocija) ispitivani kod zasebnih, ali genetski povezanih individua (pacijenata i njihovih zdravih srodnika). Postojanje navedene ukrštene kovarijacije svojstava između pacijenata i njihovih zdravih braće/sestara ukazuje na zajedničku porodičnu etiologiju ovih svojstava, u čijoj bi osnovi teoretski mogli biti nasledni i sredinski činioci koje srodnici međusobno dele. Međutim, kako su prethodna istraživanja pokazala da porodično grupisanje fenotipova povezanih sa psihotičnim poremećajima i podložnost za oboljevanje u najvećoj meri ishoduju iz zajedničke (poli)genske osnove, a ne iz sredinski faktora koje srodnici međusobno dele, alteracije globalnih intelektualnih sposobnosti i sposobnosti prepoznavanja emocija se sa velikom verovatnoćom mogu smatrati naslednim konstitucionalnim svojstvom psihotičnih poremećaja (*Cardno et al 2002; Linney et al, 2003; Gur et al, 2007*). Kovarijacija IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija između srodnika u porodicama pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja mogla bi odražavati izmene u neuronskim mrežama koje ovi kognitivni domeni međusobno dele. Kao što je u prethodnom tekstu napomenuto, socijalna kognicija i neurokognicija se u izvesnoj meri funkcionalno preklapaju, odnosno oba domena zahtevaju angažovanje pojedinih istih kognitivnih funkcija - poput radne memorije i opažanja. Stoga je moguće da alteracije navedenih kognitivnih funkcija predstavljaju zajedničku osnovu narušenih intelektualnih sposobnosti i sposobnosti prepoznavanja emocija. Rezultati aktuelnog istraživanja na indirektan način i sugerišu postojanje izmena u neuronskim mrežama zajedničkim za neurokogniciju i socijalnu kogniciju u psihotičnim poremećajima, ali navedena pretpostavka zahteva potvrdu funkcionalnih neuroimidžing

studija. Međutim, treba imati na umu da bi narušeno prepoznavanje emocija moglo odražavati i opštu podložnost ka psihopatologiji, s obzirom da su alteracije ovih sposobnosti uočene i u drugim psihijatrijskim poremećajima (osim psihotičnih) (*Derntl et al, 2009; Demenescu et al, 2010; Ruocco et al 2014*).

Rezultate aktuelnog istraživanja bi trebalo sagledati u svetlu njegovih prednosti i ograničenja. Prednosti istraživačkog dizajna koji podrazumeva ispitivanje određenih svojstava kod pacijenata i njihovih zdravih srodnika omogućava automatsko kontrolisanje za remetilački uticaj faktora povezanih sa samom bolešću (kao što su prisustvo rezidualne simptomatologije i efekti primenjenih psihofarmaka) kao i brojnih drugih neprepoznatih faktora, s obzirom da ove osobe međusobno dele brojne socio-ekonomske i druge uslove odrastanja. Sa druge strane, jedan od potencijalnih nedostataka ovog dizajna je mogućnost već pomenutog defanzivnog stava srodnika pacijenata prilikom davanja odgovaranja na upitnicima namenjenim proceni psihotične simptomatologije i njihova sklonost ka minimiziranju takvih tegoba, što bi moglo umanjiti pouzdanost dobijenih podataka. Međutim, navedeni rizik je u aktuelnom istraživanju sveden na minimum s obzirom da su za procenu kognitivnih performansi ispitanika korišćeni objektivni/eksperimentalni zadaci, što predstavlja jednu od značajnih prednosti aktuelnog istraživanja.

Odsustvo kontrolne grupe sačinjene od parova zdravih srodnika u aktuelnom istraživanju nam onemogućava da sa sigurnošću zaključimo da li opservirano grupisanje i kovarijacija kognitivnih fenotipova unutar porodica pacijenata predstavljaju specifičnost psihotičnih poremećaja. Porodična kovarijacija navedenih svojstava mogla bi postojati i u opštoj populaciji (odražavajući generalnu tendenciju sličnih kognitivnih sposobnosti među srođnicima) ili u porodicama pacijenata obolelih od drugih psihijatrijskih poremećaja, što ostaje otvoreno pitanje i smernica za buduća istraživanja.

Dve trećine pacijenata u aktuelnom istraživanju je u terapiji imalo benzodijazepinske anksiolitike pa se ne može sa sigurnošću isključiti njihov uticaj na performanse ove grupe ispitanika na testovima namenjenim proceni kognitivnih sposobnosti (naročito na vremenski ograničenim supskalama *WAIS-R* testa). Ipak, linearnom regresionom analizom je pokazano da primena benzodijazepina nije bila

prediktor postignuća pacijenata na testovima za procenu kognitivnih sposobnosti u aktuelnom istraživanju.

Još jedno od ograničenja aktuelnog istraživanja je činjenica da su srednje vrednosti uzrasta zdravih srodnika pacijenata bile 28.6 ± 6.8 godina, pa postoji mogućnost da izvestan broj njih (naročito srodnika ženskog pola) još uvek nije dostigao uzrast u kojem se psihotični poremećaji najčešće dijagnostikuju (ima studija koje pokazuju da je pik rizika za muški pol uzrast 20-24 godine, za ženski pol 29-32 godine, mada u tome literatura nije sasvim konzistentna), te postoji minimalna mogućnost da će razviti poremećaj i posle dobi u kojoj su učestvovali u našoj studiji. Međutim, ranija istraživanja su pokazala da čak i roditelji pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (osobe koje su nedvosmisleno premašile pik uzrasta za oboljevanje) imaju blag ali značajan pad kognitivnih sposobnosti u poređenju sa opštom populacijom – što sugerise da kognitivni deficiti nisu samo prediktori oboljevanja, već konstitucionalno svojstvo osoba pod rizikom (s obzirom da postoje i kod onih osoba koje nikada neće ispuniti kriterijume za dijagnozu poremećaja) (*Appels et al, 2003*).

Funkcionalnost osoba obolelih od psihotičnih poremećaja. U aktuelnom istraživanju je pokazano da osobe obolele od psihotičnih poremećaja imaju kontinuitet adaptacionih abnormalnosti počevši od detinjstva i rane adolescencije pa sve do adultnog doba, odnosno nakon pojave manifestnog poremećaja. Drugim rečima, osobe koje su tokom perioda odrastanja (premorbidno) teže ostvarivale bliske odnose sa vršnjacima i otežano se uklapale u školsku sredinu, takođe će imati ozbiljnije narušenu funkcionalnost u svim važnim oblastima života i u odraslom dobu (nakon dijagnostikovanja poremećaja), i to u periodu remisije. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature prema kojima se narušena premorbidna psiho-socijalna adaptacija povezuje sa nepovoljnijim tokom psihotičnih poremećaja, u smislu postojanja izraženijih neurokognitivnih deficita, negativne i ekstrapiramidalne simptomatologije, dužeg trajanja hospitalnog lečenja i lošijeg odgovora na primenjenu terapiju (*Haim et al, 2006; Rabinowitz et al, 2006*).

Pored toga što imaju lošiju premorbidnu adaptaciju, pacijenti sa nepovoljnijim funkcionalnim ishodom u periodu remisije (odnosno sa ozbiljnim/umerenim poteškoćama u

socijalnoj, profesionalnoj ili akademskoj sferi) se od grupe pacijenata sa dobrom (ili samo blago narušenom) funkcionalnošću razlikuju i po tome što imaju početak bolesti u ranijem uzrastu i veći stepen traumatizacije u detinjstvu (emocionalno i fizičko zlostavljanje, vršnjačko maltretiranje). Nadalje, u aktuelnom istraživanju su kao najznačajniji prognostički faktori (prediktori funkcionalnog ishoda) psihotičnih poremećaja identifikovani vršnjačko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji. Pokazano je da kognitivne performanse individue (globalne intelektualne sposobnosti i sposobnost prepoznavanja emocija) predviđaju uspešnost njene psiho-socijalne adaptacije u adolescenciji, te da premorbidni adaptivni kapaciteti najverovatnije imaju ulogu medijatora između narušenih kognitivnih sposobnosti i sveukupne adultne funkcionalnosti u remisiji.

Praktične implikacije aktuelnih rezultata i smernice za buduća istraživanja. Nalazi aktuelne doktorske disertacije i sličnih istraživanja naglašavaju potrebu za pravovremenim preventivnim delovanjem kod psihotičnih poremećaja na svim nivoima (primarna, sekundarna i tercijarna prevencija). Saznanje o mogućnostima rane identifikacije dece i adolescenata sa hereditarnim opterećenjem i narušenom psiho-socijalnom adaptacijom kao osoba pod povišenim rizikom za oboljevanje od psihotičnih poremećaja nalaže primenu preventivnih strategija koje bi sprečile pojavu (ili barem ublažile efekte) štetnih sredinskih uticaja, popravile rezilijentnost ovih osoba i stvorile adekvatne uslove za što optimalniji neurorazvoj i maturaciju CNS-a. Psihotični simptomi niti označavaju početak procesa u poremećajima iz shizofrenog spektra, niti predstavljaju njihovo osnovno obeležje, pa samim tim ni rane preventivne intervencije ne bi trebalo da budu usmerene prema njima već je neophodno delovati ranije – pre nego što postanu manifestni (*Sommer et al, 2016*). Razdoblje na prelazu iz detinjstva u adolescenciju je ključan period kada se pažljivim posmatranjem mogu uočiti određene suptilne bihevioralne, kognitivne i adaptacione alteracije kod osoba pod povišenim rizikom za oboljevanje (mogućnost identifikacije prelaznih fenotipova), i istovremeno period kada maturacija moždanih regiona tipično narušenih u psihotičnim poremećajima još uvek nije završena. Pretpostavka je da u ovom periodu postoji „vremenski prozor“ u kojem je očuvana neuralna plastičnost i kada bi trebalo primeniti ciljne preventivne intervencije odgovarajućim farmakološkim i/ili nefarmakološkim tehnikama. Zbog opisanih suptilnih izmena u ponašanju i slabijih

mehanizama odbrane, deca i adolescenti pod povišenim rizikom za oboljevanje često su izloženi socijalnoj izolaciji i intenzivnijem emocionalnom i fizičkom zlostavljanju i zanemarivanju - važnim faktorima rizika za psihotične poremećaje. Potrebno je da ove osobe u kritičnom razvojnem periodu dobiju naročitu podršku kako užeg socijalnog okruženja (u porodici, školi), tako i društva u celini, koja bi im obezbedila odrastanje i sazrevanje u stimulatívnoj sredini koja omogućava pun razvoj njihovih kapaciteta.

Vršnjačko maltretiranje je potencijalno korektibilan faktor čija bi eliminacija mogla poboljšati tok i funkcionalni ishod psihotičnih poremećaja. Pored rezultata aktuelnog istraživanja, navedenu tvrdnju potkrepljuju i rezultati skorašnje prospektívne studije koji su pokazali značajno smanjenje incidence psihotičnih iskustava kod adolescenata čija je izloženost vršnjačkom maltretiranju redukovana/prekinuta tokom trajanja studije (*Kelleher et al, 2013*). Stoga, suzbijanje vršnjačkog nasilja zahteva neodložnu reakciju društva u smislu implementacije preventivnih strategija u školama, edukacije o njegovim štetnim posledicama, kao i kreiranje društvene sredine koja ne toleriše takve oblike ponašanja putem usvajanja odgovarajućih zakonskih regulativa (*Vasic et al, 2015*). Takođe, zbog sve češće upotrebe psihoaktivnih supstanci među mladima (prema rezultatima skorašnje populacione studije sprovedene u Velikoj Britaniji čak 24% ispitanika je do uzrasta od 15 godine barem jedanput probalo kanabis, *Mokrysz et al, 2016*), neophodni su podizanje svesti zajednice o njihovim štetnim uticajima (faktor rizika za psihozu) i striktnija primena postojećih zakona o zabrani njihove upotrebe. Primena određenih psihoterapijskih intervencija (kognitivno-bihevioralna terapija, porodična psihoedukacija) i nutritivnih suplemenata (poput omega-3 polinezasićenih masnih kiselina) kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu takođe je pokazala ohrabrujuće rezultate u smislu odlaganja pojave manifestnog poremećaja, mada još uvek nisu uočeni značajniji rezultati u pogledu popravljavanja kognitivnih deficita ovih osoba (*Prete & Cella 2010; Ising et al, 2015*).

Pored opisanih metoda primarne i sekundarne prevencije u psihotičnim poremećajima (čiji su ciljevi redukovanje uslova koji rezultuju nastankom poremećaja i njegovo rano otkrivanje), važni ciljevi istraživanja u oblastima neuronauka su i osmišljavanje nefarmakoloških i farmakoloških terapijskih intervencija u cilju

poboljšavanja same u funkcionalnosti obolelih (tercijarna prevencija). Usavršavanje i šira primena savremenih programa kognitivne remedijacije i neurokognitivne rehabilitacije mogla bi poboljšati kognitivne performanse obolelih ili barem pospešiti kompenzatorne mehanizme za prevazilaženje postojećih deficita, što bi sledstveno unapredilo i funkcionalni ishod. Pokazano je da kognitivna remedijacija ima značajan postojan pozitivan uticaj na globalne kognitivne sposobnosti (umerena veličina efekta), naročito ukoliko se primeni odmah nakon prve psihotične epizode - u što mlađem uzrastu i nakon što kraćeg trajanja bolesti (*Deste et al, 2015*). Delotvornost određenih strukturisanih kognitivno-bihejvioralnih treninga namenjenih poboljšanju narušene sposobnosti prepoznavanja emocija u psihotičnim poremećajima takođe je potvrđena meta-analitičkom studijom sa umerenom/velikom veličinom efekta (*Kurtz et al, 2012*). Sve više nalaza ukazuje na to da bi i izvesne psihofarmakološke intervencije takođe mogle biti delotvorne u poboljšavanju performansi socijalne kognicije. Poznato je da neuropeptid oksitocin ima ulogu u modulaciji funkcije amigdala i promovisanju pro-socijalnog ponašanja (*Kirsch et al, 2005*). Pojedina istraživanja sugerišu postojanje sniženih nivoi oksitocina u perifernoj krvi osoba obolelih od psihotičnih poremećaja (*Goldman et al, 2008*), zbog čega se poslednjih godina intenzivno ispituje njegova intranazalna primena kao novog terapijskog modaliteta (naročito u kombinaciji sa psihoterapijom) sa preliminarno ohrabrujućim efektima. U budućnosti bi se u ove svrhe mogle primenjivati i neinvazivne tehnike stimulacije mozga (poput transkranijalne magnetne stimulacije i duboke moždane stimulacije) koje bi direktnim podraživanjem odgovarajućih neuronskih mreža - koje se nalaze u osnovi kognitivnih procesa narušenih u psihotičnim poremećajima, mogle dovesti do poboljšanja kognitivnih performansi (*Hamilton et al, 2011*). Sve zajedno, nedvosmisleno postoji potreba za detaljnijim rasvetljavanjem etiopatogenetskih mehanizama koji se nalaze u osnovi kognitivnih deficita u psihotičnim poremećajima, kao i za razvojem novih terapijskih modaliteta – kako farmakoloških (*Maric et al, 2016*), tako i nefarmakoloških, čije bi dejstvo bilo usmereno direktno ka njima.

U fokusu aktuelnog istraživanja je bila identifikacija prelaznih fenotipova za poremećaje iz shizofrenog spektra, kao i riziko-faktora (naročito korektibilnih) koji utiču na funkcionalni ishod pacijenata u remisiji (prognozu bolesti). Međutim, moguć je i drugačiji

pristup u istraživanjima sa sličnim dizajnom - koji podrazumeva ispitivanje zdravih prvostepenih srodnika pacijenata, u smislu izučavanja protektivnih faktora kod psihotičnih poremećaja. Prema varijaciji „dijateza-stres“ modela, novoj teoriji koju su predložili *Belsky* i *Pluess*, izloženost nepovoljnim sredinskim okolnostima (riziko-faktorima) ne dovodi do pojave bolesti kod svih osoba, već samo kod onih koje su na neki način za to predisponirane (naslednim, fiziološkim, kognitivnim ili faktorima u vezi sa ličnošću) (*Belsky & Pluess, 2009*). Interakcija biološke podložnosti sa nepovoljnim sredinskim okolnostima koje narušavaju homeostazu individue dovodi do razvoja poremećaja onda kada njihov zbirni efekat premaši prag za pojavu bolesti. Sa druge strane, autori sugerišu da određeni protektivni faktori mogu neutralisati efekte biološke podložnosti i nepovoljnih sredinskih uticaja i time zaštititi osobu od pojave bolesti, što predstavlja osnovu koncepta „različite podložnosti“ (*Belsky & Pluess, 2009*). Prema ovoj teoriji, postoje značajne interindividualne razlike u podložnosti uticajima sredinskih faktora. Drugim rečima, ukoliko se „biološki vulnerabilna“ osoba nađe u nepovoljnim sredinskim okolnostima – to će rezultovati razvojem poremećaja, međutim, ukoliko je ta ista osoba izložena povoljnoj i stimulatívnoj sredini – može imati superiorniji ishod u poređenju sa osobama čiji je plasticitet mali. U osnovi navedene teorije je pretpostavka da pojedine osobe karakteriše naročít „razvojni plasticitet“ usled kojeg su podložnije uticajima poreklom iz spoljašnje sredine – i to kako negativnim (riziko-faktorima), tako i pozitivnim (protektivni faktori). Zdravi srodnici psihotičnih pacijenata su nosioci sličnih rizičnih genskih polimorfizama kao i njihova obolela braća/sestre, ali uprkos tome nemaju jasne fenotipske manifestacije poremećaja. Stoga, njihovo podrobno izučavanje može omogućiti bolji uvid u protektivne faktore koji su zaštitili ove hereditarno visoko opterećene individue i doprineli da kod njih ne dođe do razvoja bolesti. U postojećoj literaturi na temu interakcije gena i sredinskih faktora u etiopatogenezi psihotičnih poremećaja disproporcijalno više pažnje je posvećeno izučavanju štetnih posledica nepovoljnih sredinskih okolnosti (ili samo efektima njihovog odsustva), dok je ispitivanje protektivnih faktora uglavnom bilo zapostavljeno. Preporuka je da u fokusu budućih istraživanja osoba pod povišenim naslednim rizikom za psihozu bude identifikacija protektivnih faktora koji pozitivno utiču na neurorazvoj (i posledični razvoj adekvatnih kognitivnih veština i mehanizama odbrane), i koji bi mogli umanjiti

njihovu vulnerabilnost (u najpovoljnijem slučaju možda i sprečiti punu manifestaciju poremećaja), ili barem poboljšati tok i funkcionalni ishod poremećaja.

6. ZAKLJUČCI

- Neurokognicija, socijalna kognicija i psiho-socijalna adaptacija u detinjstvu i ranoj adolescenciji predstavljaju fenotipove koji su narušeni kod osoba obolelih od psihotičnih poremećaja i povezani su sa podložnošću za oboljevanje od ovih poremećaja.
- Kognitivne sposobnosti individue ispitivane u aktuelnom istraživanju (IQ i sposobnost prepoznavanja emocija) predviđaju uspešnost njenog psiho-socijalnog prilagođavanja.
- Oštećenja neurokognicije (globalnih intelektualnih sposobnosti) i sposobnosti prepoznavanja emocija (naročito ljutnje) grupišu se unutar porodica obolelih osoba i predstavljaju važne prelazne fenotipove i potencijalne rane kliničke markere psihotičnih poremećaja iz shizofrenog spektra.
- Osobe obolele od psihotičnih poremećaja imaju kontinuitet poremećaja prilagođavanja koji je diskretan u periodu pre manifestacije bolesti i upadljiv nakon pojave manifestnog poremećaja. Od različitih parametara ispitivanih u aktuelnom istraživanju pokazano je da su značajni prediktori kasnijeg kvaliteta remisije bila dva rana, potencijalno preventabilna premorbidna faktora - vršnjačko zlostavljanje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji.

7. LITERATURA

- Aas IH. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9: 20.
- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(5): 417-28.
- Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(2): 231-9.
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 565-71.
- Alfimova MV, Abramova LI, Barhatova AI, Yumatova PE, Lyachenko GL, Golimbet VE. Facial affect recognition deficit as a marker of genetic vulnerability to schizophrenia. *Span J Psychol* 2009; 12(1): 46-55.
- Allen DN, Strauss GP, Donohue B, van Kammen DP. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 93(1-3): 325-33.
- Allott KA, Rice S, Bartholomeusz CF, Klier C, Schlogelhofer M, Schafer MR et al. Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 161(2-3): 322-8.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC.
- Andric S, Maric Bojovic N. How social cognition deficits affect psychopathology – a neuroscientific approach. *Medical Youth* 2015; 66(2): 25-30.
- Andric S, Maric NP, Knezevic G, Mihaljevic M, Mirjanic T, Velthorst E et al. Neuroticism and facial emotion recognition in healthy adults. *Early Interv Psychiatry* 2016; 10(2): 160-4.

- Ang GK, Pridmore S. Theory of mind and psychiatry. *Australas Psychiatry* 2009; 17(2): 117-22.
- Appels MC, Sitskoorn MM, Vollema MG, Kahn RS. Elevated levels of schizotypal features in parents of patients with family history of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2004; 30(4): 781-90.
- Appels MC, Sitskoorn MM, Westers P, Lems E, Kahn RS. Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophr Res* 2003; 63(3): 285-93.
- Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 1984; 10(3): 430-59.
- Bacon SF, Collins MJ, Plake EV. Does the Global Assessment of Functioning assesses functioning. *J Ment Health Counseling* 2002; 24: 202-12.
- Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of of emotional and social intelligence. *Brain* 2003; 126(Pt 8): 1790-800.
- Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, D'Amato T, Saoud M et al. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 126-30.
- Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, Harvey PD, Heaton RK et al. Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop. *Schizophr Bull* 2007; 33(3): 805-22.
- Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull* 2009; 135(6): 885-908.
- Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. Contribution to neuropsychological assessment. NY: Oxford University Press, 1983.

- Bernstein D, Finkelhor L. Childhood trauma questionnaire: a retrospective self-report. San Antonio: The Psychological Corporation, 1998.
- Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(2): 270-82.
- Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46: 209-15.
- Brosch T, Pourtois G, Sander D. The perception and categorization of emotional stimuli: A review. *Cognition and Emotion* 2010; 24(3): 377-400.
- Brune M, Brune-Cohrs U. Theory of Mind – evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 437-55.
- Bucci P, Mucci A, Piegari G, Nobile M, Pini S, Rossi A et al. Characterization of premorbid functioning during childhood in patients with deficit vs. non-deficit schizophrenia and in their healthy siblings. *Schizophr Res* 2016; 174(1-3): 172-6.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(5): 449-56.
- Cannon M, Murray RM. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 1-3.
- Cannon M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray RM et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 420-6.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982; 8(3): 470-84.

- Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97(1): 12-7.
- Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4): 539-45.
- Cella M, Hamid S, Butt K, Wykes T. Cognition and social cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 2015; 20(3): 232-42.
- Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchan-Naranjo J, Corripio I et al. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res* 2015; 164(1-3): 65-73.
- Dannevang AL, Randers L, Gondan M, Krakauer K, Nordholm D, Nordentoft M. Premorbid adjustment in individuals at ultra-high risk for developing psychosis: a case-control study. *Early Interv Psychiatry* 2016; doi: 10.1111/eip.12375 [Epub ahead of print].
- DeLisi LE, Shaw SH, Crow TJ, Shields G, Smith AB, Larach VW et al. A genome-wide scan from linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(5): 803-12.
- Demenescu LR, KorteKaas R, den Boer JA, Aleman A. Impaired attribution of emotion to facial expressions in anxiety and major depression. *PLoS One* 2010; 5(12): e15058.
- Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol* 2009; 48(Pt 4): 363-75.
- Deste G, Barlati S, Cacciani P, DePerli L, Poli R, Sacchetti E et al. Persistence of effectiveness of cognitive remediation interventions in schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Schizophr Res* 2015; 161(2-3): 403-6.

- 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(5): 532-42.
- Dodge KA. Social cognitive mechanisms in the development of conduct disorder and depression. In: Porter LW, Rosenweig MR, editors. *Annual Review of Psychology*, vol 44. Palo Alto, CA: Annual Reviews 1993; 559-84.
- Donges US, Kersting A, Suslow T. Women's greater ability to perceive happy facial emotion automatically: gender differences in affective priming. *PLoS One* 2012; 7(7): e41745.
- Dragt S, Nieman DH, Veltman D, Becker HE, van de Fliert R, de Haan L et al. Environmental factors and social adjustment as predictors of a first psychosis in subjects at ultra high risk. *Schizophr Res* 2011; 125(1): 69-76.
- Eack SM, Mermon DE, Montrose DE, Miewald J, Gur RE, Gur RC et al. Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36(6): 1081-8.
- Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50(2): 98-107.
- Erol A, Mete L, Sonmez I, Unal EK. Facial emotion recognition in patients with schizophrenia and their siblings. *Nord J Psychiatry* 2010; 64(1): 63-7.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EUGEI), group authorship. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull* 2014; 40(4): 729-36.

- Fett AK, Viechtbauer W, Dominquez 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; 35(3): 573-88.
- Fett AK, Maat A, GROUP Investigators. Social cognitive impairments and psychotic symptoms: what is the nature of their association? *Schizophr Bull* 2013; 39(1): 77-85.
- Frith CD. The social brain? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362: 671-8.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(21): 8174-9.
- Goldman M, Marlow- O'Connor M, Torres I, Carter CS. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 2008; 98(1-3): 247-55.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etimology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 636-45.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004; 56(5): 301-7.
- Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Poque-Geile MF et al. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164(5): 813-9.
- Haim R, Rabinowitz J, Bromet E. The relationship of premorbid functioning to illness course in schizophrenia and psychotic mood disorders during two years following first hospitalization. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194(10): 791-5.

- Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 1995; 36(3): 267-75.
- Hamilton R, Messing S, Chatterjee A. Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology* 2011; 76(2): 187-93.
- Harding CM, Zubin J, Strauss JS. Chronicity in schizophrenia: fact, partial fact, or artifact? *Hosp Community Psychiatry* 1987; 38(5): 477-86.
- Harris LT, Todorov A, Fiske ST. Attributions on the brain: neuro-imaging dispositional inferences, beyond theory of mind. *Neuroimage* 2005; 28(4): 763-9.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-45.
- Horton LE, Tarbox SI, Olino TM, Haas GL. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning in schizophrenia-spectrum psychoses: A first-episode study. *Psychiatry Res* 2015; 227(2-3): 339-46.
- Isaacowitz DM, Lockenhoff CE, Lane RD, Wright R, Sechrest L, Riedel R et al. Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychol Aging* 2007; 22(1): 147-59.
- Ising HK, Smit F, Veling W, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen RM et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 45(7): 1435-46.
- Isohanni M, Jones PB, Moilanen K, Rantakallio P, Veijola J, Oja H et al. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychosis. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2001; 52(1-2): 1-19.
- Isohanni M, Murray GK, Jokelainen J, Croudace T, Jones PB. The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic

- psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2004; 71: 213-25.
- Johnstone B, Wilhelm KL. The longitudinal stability of the WRAT-R Reading subtest: Is it an appropriate estimate of premorbid intelligence? *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2(4): 282-5.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344(8934): 1398-402.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 13-23.
- Kee KS, Horan WP, Mintz J, Green MF. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophr Res* 2004; 67(1): 87-94.
- Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry* 2013; 170(7): 734-41.
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk. *Am J Psychiatry* 2015. 172(3): 259-65.
- Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci* 2012; 16(11): 559-72.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. Mental-illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees – replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(6): 442-55.
- Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 132(2-3): 220-7.

- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J et al. Heterogeneity in incidence rates in schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(3): 250-8.
- Kirsch P, Esslinger P, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25(49): 11489-93.
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 2003; 160(10): 1768-74.
- Kohler CG, Turner TH, Gur RE, Gur RC. Recognition of facial emotions in neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr* 2004; 9(4): 267-74.
- Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2010; 36(5): 1009-19.
- Krabbendam L, Marcelis M, Delespaul P, Jolles J, van Os J. Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia? *Am J Med Genet* 2001; 105(2): 183-8.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing Co Inc, 1971.
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Pepple SR, Lyons MJ, Tsuang MT. The '3 Rs' and neuropsychological function in schizophrenia: a test of the matching fallacy in biological relatives. *Psychiatry Res* 1995; 56(2): 135-43.
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry* 2001; 50(6): 453-62.
- Kriglen E. Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *Am J Med Genet* 2000; 97: 4-11.

- Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012; 38(5): 1092-104.
- Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S et al. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 108-15.
- Lataster T, Shazad A, Henquet C, Quee P, GROUP Investigators. No evidence for familial covariation of neurocognition and negative symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res* 2012; 139(1-3): 271-2.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 401: 3-38.
- Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I et al. Genom scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Human Genet* 2003; 73(1): 34-48.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373(9659): 234-9.
- Linney YM, Murray RM, Peters ER, MacDonald AM, Rijdsdijk F, Sham PC. A quantitative genetic analysis of schizotypal personality traits. *Psychol Med* 2003; 33(5): 803-16.
- Marić N (2003). Polne razlike u shizofreniji – analiza moždane morfologije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu.
- Maric NP, Svrakic DM. Why schizophrenia genetics need epigenetics: a review. *Psychiatr Danub* 2012; 24(1): 2-18.
- Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving current treatments for schizophrenia. *Drug Dev Res* 2016; doi: 10.1002/ddr.21337 [Epub ahead of print].

- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23(3): 315-36.
- Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *J Neurosci* 2004; 24(21): 4912-7.
- Mokrysz C, Landy R, Gage SH, Munafo MR, Roiser JP, Curran HV. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol* 2016; 30(2): 159-68.
- Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med* 2005; 35(2): 163-74.
- Nelson EE, Guyer AE. The development of the ventral prefrontal cortex and social flexibility. *Dev Cogn Neurosci* 2011; 1(3): 233-45.
- Nieuwenstein MR, de Haan EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research* 2001; 35: 119-25.
- Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2009; 14(8): 774-85.
- Olweus D. *Bullying at School: what we know and what we can do*. Cambridge: Blackwell Publishers, 1993.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Gottesman II (2004). Schizophrenia. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds). *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford: Oxford University Press, 247-66.
- Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev* 2009; 19(3): 365-84.

- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997; 11: 437-46.
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(1): 19-28.
- Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Graham KA, Siegel M. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: A comparison of individuals „At-risk“ for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cognitive Neuropsychiatry* 2007; 12: 198-212.
- Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra-high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010; 123(1): 30-6.
- Rabinowitz J, Harvey PD, Eerdekens M, Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 31-5.
- Riley B, Riley B. Linkage studies of schizophrenia. *Neurotoxicity Research* 2004; 6(1): 17-34.
- Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, Daros AR, Gershon ES, Tamminga CA et al. Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophr Res* 2014; 158(1-3): 105-12.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 20): 22-33.
- Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 61: 108-20.

- Seidel EM, Eickhoff SB, Kellermann T, Schneider F, Gur RC, Habel U et al. Who is to blame? Neural correlates of causal attribution in social situations. *Soc Neurosci* 2010; 5(4): 335-50.
- Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart C, Braff DL et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 316-24.
- Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 61: 108-20.
- Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banio J et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res* 2005; 80(1): 117-30.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71(2-3): 285-95.
- Snitz BE, MacDonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32: 179-94.
- Solberg ME, Olweus D. Prevalence estimation of school bullying with the Olweus Bully/Victim questionnaire. *Aggressive Behavior* 2003; 29(3): 239-68.
- Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, Breetvelt EJ, Duijff SN, Maijer K et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *NJP Schizophr* 2016; 2: 16003.
- Stevens MC, Skudlarski P, Pearlson GD, Calhoun VD. Age-related cognitive gains are mediated by the effects of white matter development on brain network integration. *Neuroimage* 2009; 48(4): 738-46.

- Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clin Neurosci* 2010; 12(3): 305-15.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12): 1187-92.
- Suslow T, Junghanns K, Arolt V. Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills* 2001; 92(3 Pt 1): 857-68.
- Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 2006; 29(3): 148-59.
- Van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, a Campo J, Mengelers R et al. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res* 2008; 103(1-3): 257-65.
- Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; 39(2): 179-95.
- Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(3): 829-58.
- Van't Wout M, Aleman A, Kessels RP, Laroi F, Kahn RS. Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res* 2004; 68: 271–81.
- Vasic J, Andric S, Maric Bojovic N. Evaluation of bullying in persons with different risk for psychosis. *Medical Youth* 2015; 66(2): 44-9.
- Vassos E, Sham PC, Cai G, Deng H, Liu X, Sun X et al. Correlation and familial aggregation of dimensions of psychosis in affected sibling pairs from China. *Br J Psychiatry* 2008; 193(4): 305-10.

- Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, de Haan L, van Os J, Myin-Germeys I et al. To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia – a control – case family study. *Cogn Neuropsychiatry* 2013; 18(6): 574-93.
- Walshe M, Taylor M, Schulze K, Bramon E, Franqou S, Stahl D et al. Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 260-1.
- Walters J, O'Donovan M, Owen M (2011). The genetics of schizophrenia. In: Gaebel W (editor), *Schizophrenia Current Science and Clinical Practice*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346: 552-7.
- Whiteford HA, Ferrari AJ, Dequenhardt L, Felqin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116820.
- Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P et al. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010; 167(1): 78-85.

PRILOZI

SPISAK SKRAĆENICA

BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor, neurotrofni moždani faktor

BFRT – The Benton Facial Recognition Test

CNS – Centralni nervni sistem

CTQ – The Childhood Trauma Questionnaire

DALY – Disability-Adjusted Life Years

DF – Stepen slobode

DFAR – The Degraded Facial Affect Recognition Task

DISC1 – Disrupted in Schizophrenia 1 gen

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, Dijagnostičko-statistički priručnik američkog udruženja psihijatara, IV revizija

EUGEI – The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment interaction

fMRI – Funkcionalna magnetna rezonanca

FP7 – Sedmi okvirni program Evropske Komisije

GAF – Global Assessment of Functioning scale, skala za procenu opšte funkcionalnosti

GxE – Gene-Environment interaction

GWAS – Genome Wide Association Studies, genomske asocijacijske studije

5-HT2A – 5-hidroksitriptamin receptor 2A

MATRICES – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

NIMH – National Institute of Mental Health

NOS – The Nottingham Onset Schedule

PAS – The Premorbid Adjustment Scale

SD – Standardna devijacija

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

VITI – Vekslerov individualni test inteligencije

WAIS-R – The Wechsler Adult Intelligence Scale - III

Biografija autora

Sanja Andrić Petrović je rođena 03.04.1985. u Beogradu gde je završila osnovnu školu i XIII beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 2004. godine, a diplomirala je u julu 2010. godine sa prosečnom ocenom 9.19.

Tokom obaveznog lekarskog staža započela je volontiranje na odeljenju za naučno-istraživački rad i rane intervencije u psihijatriji Klinike za psihijatriju Kliničkog Centra Srbije. Akademske 2010/11. godine upisala je Specijalističke akademske studije – modul neurologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a akademske 2011/12. godine u istoj ustanovi je upisala doktorske studije – modul neuronauke. U periodu od 2011. do 2015. godine zaposlena je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na poslovima istraživača pripravnika/saradnika na realizaciji projekta Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom „Definisanje klastera molekularnih biomarkera za poboljšanu dijagnostiku i terapiju poremećaja raspoloženja“. Istovremeno je bila angažovana kao istraživač saradnik na internacionalnom projektu finansiranom od strane Evropske Komisije u okviru sedmog okvirnog programa (FP7) pod nazivom „*European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions*“. U junu 2014. godine, na osnovu odluke Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu stekla je istraživačko zvanje – istraživač saradnik.

Tokom 2014. godine kao polaznik akreditovanog kursa „Neuropsihološka dijagnostika – primena testova i tehnika“ obavila je edukaciju u oblasti neuropsihologije i savladala osnovna teorijska i praktična znanja potrebna za sprovođenje neuropsihološkog testiranja.

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu ispoljila je naročito interesovanje za psihotične i depresivne poremećaje, što je rezultovalo publikacijama (kao autor i ko-autor) u časopisima od međunarodnog i nacionalnog značaja (8 publikacija iz kategorije M21, 1 iz kategorije M22, 2 iz kategorije M23, 3 iz kategorije M52; kumulativni impakt faktor 39.67), kao i brojnim saopštenjima na međunarodnim i nacionalnim skupovima štampanim u izvodima.

U periodu 2012/13. godine bila je zaposlena na određeno vreme na poslovima mesta rada kliničkog lekara u Klinici za psihijatriju Kliničkog Centra Srbije, a od juna 2015. godine je u istoj ustanovi zaposlena na neodređeno vreme. U oktobru 2015. godine je započela specijalizaciju iz psihijatrije, pri čemu aktuelno pohađa drugu godinu.

Izjava o autorstvu

Potpisana: Sanja Andrić Petrović

broj upisa: NN-10/11

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Analiza kognicije i razvojnog prilagođavanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 31.03.2017. god.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Sanja Andrić Petrović

Broj upisa: NN-10/11

Studijski program: Neuronauke

Naslov rada: “Analiza kognicije i razvojnog prilagođavanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu”

Mentor: Prof. dr Nađa Marić Bojović

Komentor: Prof. dr Goran Knežević

Potpisana: Sanja Andrić Petrović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 31.03.2017. god.

Potpis doktoranda



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Analiza kognicije i razvojnog prilagođavanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 31.03.2017. god.

Potpis doktoranda

