



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

**UTICAJ DUŽINE EKSPozICIJE  
HEROINU NA EGZEKUTIVNE  
FUNKCIJE OPIJATSKIH ZAVISNIKA  
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor:

Prof. Dr Aleksandra Dickov

Kandidat:

Sladana Martinović Mitrović

Novi Sad, 2015. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Sladana Martinović Mitrović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Aleksandra Dickov
Naslov rada: NR	Uticaj dužine ekspozicije heroinu na egzekutivne funkcije opijatskih zavisnika
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	8 poglavlja / 162 stranice / 7 grafikona / 3 dijagrama / 52 tabele / 295 bibliografskih jedinica / 32 priloga
Naučna oblast: NO	medicina
Naučna disciplina: ND	psihijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Heroinska zavisnost; Zloupotreba droga; Egzekutivne funkcije; Upitnici; Faktori rizika; Vremenski faktori
UDK	159.95:613.83
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>UVOD: Egzekutivne funkcije predstavljaju integrisanu grupu mentalnih sposobnosti, uključenih u proizvodnju, monitoring i kontrolu ponašanja orijentisanih ka određenom cilju i prevashodno su zadužene za snalaženje u novim situacijama, smeštenim izvan domena automatskih psihičkih procesa. Zloupotreba heroina tokom dužeg vremenskog perioda rezultira oštećenjem egzekutivnih funkcija, što se može značajno reflektovati na lično, profesionalno i socijalno funkcionisanje zavisnika. CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja je ispitivanje uticaja zloupotrebe opijata na egzekutivne kontrolne procese, ispitivanje postojanja specifičnog odnosa eventualnih deficita egzekutivne performanse opijatskih zavisnika sa dužinom ekspozicije heroinu, kao i definisanje prediktora oštećenja egzekutivnih funkcija kod opijatskih zavisnika. MATERIJAL I METODOLOGIJA: Istraživanje je izvršeno po tipu studije preseka, a njime je obuhvaćeno 200 ispitanika, podeljenih u dve grupe. <i>Ekperimentalnu grupu</i> činilo je 150 zavisnika od heroina, starosti 18-35 godina, koji su u apstienenciji najmanje 3 nedelje. U <i>kontrolnu grupu</i> uvršteno je 50 zdravih subjekata, ujednačenih po polu, obrazovanju i starosti sa ispitanicima eksperimentalne grupe.</p>

	<p>Za prikupljanje podataka korišćeni su sledeći instrumenti: <i>opšti strukturisani upitnik</i>, posebno konstruisan za potrebe ovog istraživanja, zasnovan na samoproceni, koji se odnosi na osnovne sociodemografske karakteristike ispitanika i adiktološka obeležja; <i>test za procenu psihopatije</i>, za procenu (kontrolu) eventualnog uticaja strukture ličnosti zavisnika na postignuće na testovima kojima se procenjuju egzekutivne funkcije; za procenu stanja egzekutivnih funkcija: <i>test verbalne fluentnosti - segment fonemska fluentnost</i>, <i>Vekslerov individualni test inteligencije</i>, <i>test praćenja-markiranja traga</i>, <i>Baretova skala za procenu impulsivnosti</i>, <i>Viskonsin test sortiranja karata</i>, <i>Iowa Gambling Task</i>. <b>REZULTATI:</b> Kod heroinskih zavisnika beleže se signifikantni deficiti u egzekutivnim domenima: ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije, inhibitorna kontrola, izmena mentalnog seta i donošenje odluka. Faktori na osnovu kojih se može predvideti oštećenje egzekutivnih funkcija su: ukupno trajanje konzumiranja heroina, prosečna dnevna doza heroina, broj apstinencija u odnosu na ukupno trajanje heroina i uzrast pri prvom kontaktu sa psihoaktivnim supstancama. <b>ZAKLJUČAK:</b> Konzumiranje heroina dovodi se u vezu sa značajnim oštećenjem sistema egzekutivnih funkcija, što rezultira teškoćama zavisnika da prevazilaze habitualne odgovore i prilagođavaju ponašanje zahtevima koje nudi nova situacija, kao i sklonošću da donose visoko rizične odluke, koje rezultiraju trenutnom dobiti, bez obzira na neminovne kasnije negativne posledice.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća:DP	22.03.2012.
Datum odbrane: DO	

Članovi komisije:  
(ime i prezime / titula / zvanje /  
naziv organizacije / status)  
KO

Predsednik: \_\_\_\_\_

Član: \_\_\_\_\_

Član: \_\_\_\_\_

Član: \_\_\_\_\_

Član: \_\_\_\_\_

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Sladana Martinović Mitrović
Mentor: MN	Prof. Aleksandra Dickov
Title: TI	The influence of heroin exposure length on executive functions in opiate addicts
Language of text: LT	Serbian (Latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	8 chapters / 162 pages / 7 graphs / 3 diagrams / 52 tables / 295 references / 32 contributions
Scientific field SF	medicine
Scientific discipline SD	psychiatry
Subject, Key words SKW	Heroin Dependence; Substance-Related Disorders; Executive Function; Questionnaires; Risk Factors; Time Factors
UC	159.95:613.83
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>INTRODUCTION:</b> Executive functions represent an integrated set of mental abilities involved in the production, monitoring and controlling of the goal-oriented behavior. Primarily, they are responsible for managing new situations which are placed outside the domain of automatic mental processes. Heroin abuse over a longer period of time results in the damage of the executive functions which significantly reflects on personal, professional and social functioning of an addict.</p> <p><b>THE AIM OF THE STUDY:</b> The aim of this study is investigating the impact of substance abuse on executive control processes, testing the existence of a specific relationship between possible deficits of executive performance of opiate addicts and heroin exposure length, as well as defining the damage predictors of executive functions in opiate addicts.</p> <p><b>MATERIALS AND METHODS:</b> The study was conducted by the cross-sectional study and included 200 examinees divided into two groups. <i>The experimental group</i> consisted of 150 heroin addicts, aged from 18 to 35 years, who were abstinent for at least 3 weeks. <i>The control group</i> included 50 healthy examinees of the same sex, age and educational</p>

	<p>background as the examinees in the experimental group. To collect the data, the following instruments were used: <i>a general structured questionnaire</i> - specifically designed for the purposes of this study, based on self-assessment, which refers to the basic socio-demographic characteristics and addictological features of examinees; <i>Psychopathy Assessment Questionnaire</i> for evaluation (control) of the possible impact of personality structure of addicts on achievement on tests used to assess executive functions; for the assessment of condition of executive functions: Verbal Fluency Task - phonemic fluency, Wechsler Adult Intelligence Scale, Trail Making Test, Barratt impulsiveness Scale, Wisconsin Card Sorting Test, Iowa Gambling Task Iowa Gambling Task. RESULTS: In heroin addicts significant deficits in executive domains were recorded: updating, inhibition, shifting and decision making. The damage of executive functions can be predicted on the basis of the following factors: total length of heroin abuse, the average daily dose of heroin, number of abstinence compared to the total duration of heroin abuse and age of addicts at their first contact with psychoactive substances. CONCLUSION: The consumption of heroin is associated with significant impairment of the system of executive functions. This results in addicts having difficulties to overcome habitual responses and adjust behavior to the requirements imposed by new situations, as well as in the tendency to make high-risk decisions that result in current gain, regardless of inevitable later negative consequences.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	22 March 2012
Defended: DE	



Thesis Defend Board:  
DB

President: \_\_\_\_\_

Member: \_\_\_\_\_

Member: \_\_\_\_\_

Member: \_\_\_\_\_

Member: \_\_\_\_\_

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI KONTEKST ISTRAŽIVANJA .....	3
2.1. EGZEKUTIVNE FUNKCIJE.....	3
2.1.1. Istorijska perspektiva .....	3
2.1.2. Konceptualni modeli sistema egzekutivnih funkcija .....	5
2.1.2.1. Supervizorski sistem pažnje.....	5
2.1.2.2. Barklijev model samoregulacije .....	6
2.1.2.3. Konceptualni model egzekutivnih funkcija M. Lezak .....	6
2.1.2.4. Miler-Koenov model egzekutivnog sistema .....	7
2.1.2.5. Model „kaskada kontrole“ .....	9
2.1.3. Komponente egzekutivnog sistema .....	10
2.1.3.1. Mijaki – Fridmanov koncept egzekutivnih funkcija.....	10
2.1.3.2. Frontalni sistem donošenja odluka kao komponenta egzekutivnog sistema ..	14
2.1.4. Biološki korelati sistema egzekutivnih funkcija .....	16
2.1.4.1. Egzekutivne funkcije i prefrontalni korteks.....	16
2.1.4.2. Uloga drugih cerebralnih regiona u realizaciji egzekutivnih funkcija.....	24
2.1.4.3. Neuronatonski supstrati procesa donošenja odluka .....	27
2.1.4.4. Neurobiohemijska podloga egzekutivnog sistema.....	30
2.2. ZAVISNOST OD PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI.....	32
2.2.1. Osnovni pojmovi.....	32
2.2.2. Etiologija zavisnosti od psihoaktivnih supstanci .....	37
2.2.3. Neurofiziološke osnove bolesti zavisnosti.....	40
2.2.3.1. Mehanizmi nagrade i zadovoljstva .....	41

2.2.3.2. Motivaciono ponašanje .....	42
2.2.3.3. Biologija žudnje i potrage za drogom .....	46
2.2.3.4. Stadijumi zavisnosti .....	51
2.2.4. Zavisnost od heroina .....	53
2.2.4.1. Heroin – fizičke osobine i farmakološka svojstva .....	53
2.2.4.2. Kratkoročni efekti upotrebe heroina .....	54
2.2.4.3. Dugoročne posledice upotrebe heroina.....	55
2.2.4.4. Psihičke i bihejvioralne posledice zloupotrebe heroina.....	56
2.2.4.5. Kognitivna oštećenja kao posledica ekspozicije heroinu.....	57
2.3. DEJSTVO HEROINA NA EGZEKUTIVNE FUNKCIJE OPIJATSKIH ZAVISNIKA.....	58
2.3.1. Karakteristike oštećenja egzekutivnih funkcija kod heroinskih zavisnika .....	58
2.3.2. Faktori povezani sa oštećenjem egzekutivnih funkcija kod opijatskih zavisnika..	63
3. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	65
3.1. PROBLEM I CILJ ISTRAŽIVANJA.....	65
3.2. HIPOTEZE .....	66
4. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	68
4.1. UZORAK.....	68
4.1.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	68
4.1.2. Opis uzorka .....	68
4.1.2.1. Pol ispitanika.....	69
4.1.2.2. Starost ispitanika.....	69
4.1.2.3. Stepen obrazovanja .....	70
4.1.2.4. Radni status .....	71
4.1.2.5. Materijalna situacija.....	72

4.1.2.6. Bračni status i roditeljski status .....	72
4.2. ISTRAŽIVAČKI POSTUPAK.....	73
4.2.1. Mesto istraživanja .....	73
4.2.2. Instrumenti .....	73
4.2.3. Statistička obrada podataka.....	79
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	81
5.1. Deskriptivne karakteristike uzorka na subtestovima namenjenim za registrovanje kriterijumskih varijabli.....	81
5.1.1. Domen ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije.....	81
5.1.2. Domen inhibicija odgovora.....	83
5.1.3. Domen izmena mentalnog seta .....	86
5.1.4. Domen donošenje odluka.....	87
5.2. Deskriptivne karakteristike uzorka na prediktorskim varijablama .....	89
5.2.1. Trajanje konzumiranja heroina .....	89
5.2.2. Prosečna dnevna doza heroina .....	90
5.2.3. Broj apstinencija .....	90
5.2.4. Trajanje najduže apstinencije i vreme proteklo od poslednje apstinencije.....	91
5.2.5. Način uzimanja heroina .....	92
5.2.6. Uzrast pri prvom kontaktu sa heroinom/bilo kojom psihoaktivnom supstancom .	92
5.3. Deskriptivne karakteristike uzorka na kontrolnoj varijabli .....	93
5.4. Socio-demografske karakteristike uzorka i ostale ispitivane varijable.....	94
5.4.1. Socio-demografske i kriterijumske varijable.....	94
5.4.1.1. Starosna dob i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija.....	94
5.4.1.2. Pol i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija .....	95
5.4.1.3. Stepen obrazovanja i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija .....	96
5.4.2. Sociodemografske i prediktorske varijable.....	97

5.5. Predikcija oštećenja sistema egzekutivnih funkcija zavisnika.....	98
5.5.1. Pojedinačna povezanost glavne prediktorske varijable (dužina ekspozicije heroinu) sa kriterijumskim varijablama .....	98
5.5.2. Predikcija performanse zavisnika u domenu ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije .....	101
5.5.2.1. Predikcija postignuća zavisnika na Testu verbalne fluentnosti - fonemska fluentnost.....	101
5.5.2.2. Predikcija postignuća zavisnika na Vekslerovom individualnom testu inteligencije (VITI) – subtest Šifra .....	102
5.5.3. Predikcija performanse zavisnika u <i>domenu inhibicija odgovora</i> .....	103
5.5.3.1. Predikcija performanse zavisnika na Trail Making Testu .....	103
5.5.3.2. Predikcija skorova ispitanika na subskalama Baretove skale impulsivnosti (BIS).....	109
5.5.4. Predikcija performanse zavisnika u <i>domenu izmena mentalnog seta</i> .....	117
5.5.4.1. Predikcija performanse zavisnika na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST).....	117
5.5.5. Predikcija performanse zavisnika u <i>domenu donošenje odluka</i> .....	119
5.5.5.1. Predikcija performanse zavisnika na testu Iowa Gambling Task .....	119
6. DISKUSIJA .....	122
6.1. Domen ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije.....	122
6.2. Domen inhibitorna kontrola.....	126
6.3. Domen izmena mentalnog seta .....	130
6.4. Domen donošenje odluka.....	133
6.5. Završna razmatranja.....	136
7. ZAKLJUČCI.....	137
LITERATURA .....	140

# 1. UVOD

Egzekutivne funkcije predstavljaju integrisanu grupu mentalnih sposobnosti, uključenih u proizvodnju, monitoring i kontrolu ponašanja orijentisanih ka cilju (1). Njima pripada najviša, supraordinirajuća pozicija u organizaciji kognicije i ponašanja. Egzekutivne funkcije su prevashodno zadužene za snalaženje u novim situacijama, smeštenim izvan domena automatskih psihičkih procesa, koji se mogu objasniti reprodukcijom naučenih šema i setova ponašanja. Danas u naučnim krugovima postoji konsenzus po pitanju čvrste veze egzekutivnog sistema sa frontalnim regionima mozga (2).

Zloupotreba heroina tokom dužeg vremenskog perioda može rezultirati organskim oštećenjem cerebralnih struktura, što se manifestuje nizom sekvela u kognitivnoj i konativnoj sferi psihičkog funkcionisanja. Brojna istraživanja ukazuju da su na dejstvo opijata najvulnerabilniji, upravo, neuroni frontalnog i prefrontalnog korteksa (3, 4, 5), filogenetski najmlađih struktura mozga, odgovornih za kontrolu, planiranje i programiranje svih viših psihičkih i motornih funkcija (6).

S obzirom na supraordinirajuću poziciju egzekutivnih funkcija u planiranju, organizaciji i kontroli celokupnog ponašanja pojedinca, njihovo oštećenje se značajno reflektuje na lično, profesionalno i socijalno funkcionisanje zavisnika. Oštećenje egzekutivnog sistema zavisnika povećava vulnerabilnost za recidiv, odnosno verovatnoću za ponašanja usmerena u pravcu potrage za drogom, čak i nakon dugog perioda apstinencije. Deficiti u procesima inhibicije otežavaju kontrolu impulsivnih reakcija na stimulus koji predstavlja droga, dok oštećenje procesa donošenja odluka doprinosi relapsu, favorizujući izbor onih ponašanja, koja obezbeđuju trenutno zadovoljstvo uprkos dugoročnim ozbiljnim i štetnim posledicama.

Predmet ovog istraživanja je ispitivanje uticaja heroina na egzekutivne kontrolne procese, kao i utvrđivanje mogućnosti predviđanja eventualnih oštećenja egzekutivnog sistema na osnovu dužine konzumiranja heroina, kao glavnog prediktora, ali i drugih adiktoloških obeležja.

Utvrđivanje i specifikacija deficita u egzekutivnom sistemu opijatskih zavisnika, kao i definisanje prediktora takvih deficita, pomaže boljem razumevanju samog problema zavisnosti, kao i preciznijem definisanju tipova i pravaca procesa lečenja i rehabilitacije zavisnika.

## 2. TEORIJSKI KONTEKST ISTRAŽIVANJA

### 2.1. EGZEKUTIVNE FUNKCIJE

#### 2.1.1. Istorijska perspektiva

Iako istraživanja na polju egzekutivnih funkcija, prevashodno napori da se utvrdi neurobiološka osnova ovog sistema, dobijaju svoj zamah tokom poslednjih desetak godina, teorijski okvir u koga je postavljen egzekutivni sistem mozga nije tako nov.

Još tokom 50-ih godina prošlog veka, Brodbent (7) uvodi pojam *selektivne pažnje*, koja, prema većini savremenih modela egzekutivnog sistema, predstavlja jednu od njegovih ključnih komponenti. Brodbent iznosi pretpostavku da se primljena informacija, u neobrađenom vidu kratkotrajno zadržava u tzv. *ulaznim kanalima (baferima)*, gde čeka da bude prosleđena u dublje nivoe obrade. S obzirom na ograničenost kapaciteta, kognitivni sistem nije u stanju da istovremeno obrađuje više informacija, što implicira neophodnost selekcije materijala u baferu. *Filter* selektivno propušta materijal samo sa jednog ulaznog kanala, što onemogućava osobu da paralelno obrađuje dva tipa stimulusa, prezentovana u istom vremenu. Filter obezbeđuje propuštanje samo jednog seta stimulusa, istovremeno zadržavajući drugi tip/druge tipove stimulusa u baferu za kasnije procesuiranje. Na ovaj način sprečava se prepunjavanje sistema za dalju obradu informacija, koji će kasnije biti prepoznat kao *kratkotrajna (radna) memorija* (8). Centralna uloga u kontroli prodiranja određenih stimulusa u svest pripisuje se pažnji, koja bi bila korelat Brodbentovih filtera. Otpornost pažnje na irelevantne i distraktorne stimulse, poznata kao *selektivnost pažnje*, jedan je od njenih najbitnijih kvaliteta. Po teoriji Brodbenta, kategorizacija stimulusa bazira se isključivo na fizičkim karakteristikama informacije, što Trejzmenova, nekoliko godina kasnije, dovodi u pitanje, dokazujući da do promene odabira i promene fokusa pažnje dolazi na osnovu značenjskog kriterijuma (9). Zajedničko modelima Brodbenta i Trejzmenove je da do selekcije ulaznih informacija dolazi u ranim fazama kognitivne obrade, na osnovu čega se ovakvi pristupi nazivaju *teorijama rane selekcije informacija* (10).



Jedan od najprominentnijih kognitivnih okvira koji se dovodi u vezu sa konceptom egzekutivnih funkcija je *model multikomponentne radne memorije*, koga sredinom sedme decenije prošlog veka razvijaju Badelej i Hič (8). Prema njihovom modelu, centralnu tačku multikomponentne radne memorije predstavlja *centralni izvršilac*, kontrolna struktura koja reguliše tri ostala podsistema: *artikulatornu ili fonološku petlju*, zaduženu za obradu verbalnih informacija; *vizuospacijalnu konturu*, odgovornu za manipulisanje vizuelnim materijalom i *epizodični bafer*, koji integriše informacije iz kratkoročne i dugoročne memoriju i uklapa upamćene činjenice u odgovarajući vremenski i prostorni kontekst. Centralna kontrolna struktura (centralni izvršilac), dozvoljava manipulaciju informacijama u okviru sistema kratkotrajnog pamćenja, neposredno se naslanja na sistem selektivne pažnje, a njeno funkcionisanje pomenuti autori dovode u vezu sa funkcionisanjem frontalnih režnjeva mozga.

Istražujući sistem pažnje, Pozner (11), 70-ih godina prošlog veka, uvodi pojam *kognitivne kontrole*, koja je kasnije često izjednačavana sa egzekutivnim funkcijama u užem smislu reči. U tom periodu Šifrin i Šnajder (12), naslanjajući se na teoriju Brodbenta, definišu razliku između *automatskih i kontrolisanih procesa*, što po mnogim autorima, predstavlja polaznu tačku iz koje je iznikla ideja o funkcionisanju egzekutivnog sistema mozga. Pod automatskim procesom podrazumeva se svaka sekvenca ponašanja koja će se skoro uvek javiti kao odgovor na pojedinačnu ulaznu konfiguraciju informacije i koja se aktivira automatski, nezavisno od aktivne kontrole ili pažnje subjekta. Generalno gledano, automatski procesi odvijaju se kroz relativno permanentan set asocijativnih konekcija (13). Nasuprot automatskim procesima, Šifrin i Šnajder definišu kontrolisane procese kao privremene sekvence ponašanja, koje se odvijaju uz aktivnu kontrolu i uz učešće pažnje subjekta (12). Kontrolisani procesi se organizuju, primenjuju, ali i oštećuju, prilikom snalaženja u novim situacijama, za koje automatske bihevioralne sekvence nisu formirane (13).

Iako je pomodnost terminologije donekle zamaglila ranije uvide u ovu oblast, ne možemo da u egzekutivnim funkcijama ne prepoznamo ono što je Lurija (14) u svojim radovima nazivao mišljenje, sa orijentacijom u početnim uslovima nekog zadatka, formiranjem strategije njegovog rešavanja, taktičkim pristupima, proverom postignutog sa početnim uslovima i uspešno ostvarenje cilja. Lurija je upravo u ovim funkcijama video čovekovu superiornost u odnosu na druga živa bića, iskazanu kroz činjenicu da je čovek oslobođen refleksne krutosti, što ga predisponira na mogućnost da postiže postavljeni cilj na različite načine.

Radovi uticajnih istraživanja na polju neurokognitivne nauke tokom 80-ih godina u svom sadržaju sve više se približavaju sadašnjim saznanjima o egzekutivnim funkcijama. Nastavljajući svoj angažman na proučavanju pažnje, Pozner pretpostavlja da postoji posebna “egzekutivna” grana atentivnog sistema, koja je odgovorna za fokusiranje pažnje na odabrane aspekte okruženja (15).

## **2.1.2. Konceptualni modeli sistema egzekutivnih funkcija**

### **2.1.2.1. Supervizorski sistem pažnje**

Norman i Šelis (16) kreiraju konceptualni model, poznat kao *supervizorski sistem pažnje*, koji predstavlja paradigmu egzekutivnih funkcija. Glavna karakteristika supervizorskog sistema pažnje je sposobnost nadjačavanja automatskih odgovora u korist ponašanja sprovedenih na osnovu plana i namere. U tom kontekstu, autori ističu pet tipova situacija u kojima aktivacija rutinskih ponašanja nije suficijentna za optimalno postignuće: situacije koje uključuju planiranje i donošenje odluke; situacije koje podrazumevaju korekciju greške i promašaja; situacije gde odgovori nisu dobro uvežbani ili sadrže neobične nizove akcije; opasne ili tehnički zahtevne situacije; situacije koje podrazumevaju prevazilaženje uobičajenog odgovora i jak otpor iskušenju. Dobro utemeljene bihevioralne matrice automatski se aktiviraju u rutinskim situacijama, dok prilikom suočavanja sa novim okolnostima primat zauzimaju izvršne funkcije, ostvarujući svoju ključnu ulogu u generisanju novih šema ponašanja, implementaciji tih šema i proceni njihove tačnosti i efikasnosti. Ukoliko je pojedincu prezentovan potencijalno nagrađujući stimulus, uobičajena reakcija je automatska, sa ciljem da se taj stimulus pribavi. Kada izlaganje takvom stimulusu za posledicu može imati i određene negativne konsekvence, na scenu stupa supervizorski sistem pažnje, koji u skladu sa procenjenim rizikom, inhibira automatski odgovor. Prema teoriji Normana i Šelisa, anatomski korelat nadzornog sistema pažnje predstavlja frontalni režanj mozga.

Tranel i saradnici (17) se kritički osvrću na činjenicu da se koncept egzekutivnih funkcija koristi kao sinonim za funkcije frontalnog režnja. Kao argumente navode još uvek problematičnu i nedovoljno jasnu definiciju egzekutivnih funkcija, kao i činjenicu da se pojedine komponente egzekutivnih funkcija nisu pod isključivom kontrolom frontalnih režnjeva. U nastojanju da preciznije odrede psihološki sadržaj egzekutivnih funkcija i njihov odnos prema frontalnom režnju, isti autori im dodeljuju supraordinirajuću poziciju u

hijerarhijskoj organizaciji kognicije, podrazumevajući pod njima sposobnost rasuđivanja, donošenja odluke, planiranja i socijalne adaptacije.

### **2.1.2.2. Barklijev model samoregulacije**

Primarno izveden iz teorija bihevioralne inhibicije, *model samoregulacije*, koga krajem 90-ih godina prošlog veka postavlja Barkli (18), tumači egzekutivne funkcije kao kompoziciju četiri glavne sposobnosti. Prvi element je radna memorija, koja omogućava otpornost na interferentne stimulse. Drugu komponentu predstavlja upravljanje emocionalnim odgovorima u svim ponašanjima koja vode ka određenom cilju. Treća komponenta, internalizacija govora usmerenog ka sebi, stub je kontrole ponašanja sprovedenih na osnovu ustaljenih pravila i generisanja planova za rešenje problema. Poslednji element bazira se na analizi i sintezi informacija u bihevioralne odgovore usmerene na ostvarivanje određenog cilja.

### **2.1.2.3. Konceptualni model egzekutivnih funkcija M. Lezak**

Značajan doprinos na polju istraživanja egzekutivnih funkcija daje Lezakova (19), koja definiše egzekutivne funkcije kao najviši oblik ljudske aktivnosti, koja omogućava osobi da uspešno organizuje samostalno i svrsishodno ponašanje. Prema ovom konceptualnom modelu, egzekutivni sistem podrazumeva sledeće psihološke komponente:

Formulaciju namere u skladu sa subjektivim potrebama i željama, uz osmišljavanje njihove realizacije u budućnosti. Ukratko, to je kapacitet ponašanja determinisan nekim ciljem. On obuhvata motivaciju, sposobnost pokretanja određene aktivnosti i uvid u sopstvene psihološko-fizičke kapacitete, kao i odnose sa okolinom. Njen klinički korelat čine apatija, nepotpun doživljaj o sopstvenoj jedinstvenosti, otežano pokretanje neke aktivnosti bez spoljne stimulacije, otežano izvršavanje aktivnosti bez instrukcija, pasivnost i povlačenje.

Planiranje, manifestovano kroz sposobnost preciziranja strategije kojom će biti sprovedene namere i postignut cilj, uz uviđanje razlika između želja i realnih okolnosti, anticipiranje kroz razmatranje alternativa i opredeljivanja. Neophodni uslovi uspešnog planiranja su dobra kontrola impulsa, kao i dobar kapacitet održavanja pažnje i pamćenja.

Izvođenje planirane aktivnosti, koje podrazumeva njenu realizaciju kroz samostalno pokretanje integrisanog ponašanja, održavanje, zaustavljanje i izmenu pojedinih sekvenci ponašanja. Klinički korelat navedene komponente egzekutivnog sistema čini globalna

usporenost i osiromašenje obrazaca ponašanja, perseverativnost, stereotipija i izostanak adaptacije.

Efikasnost postignuća obuhvata sposobnost osmatranja, samokorekcije i regulacije kvalitativnih aspekata ponašanja. Disfunkcija ove komponente procenjuje se kroz analizu prirode grešaka, sposobnost uviđanja, reakciju pojedinca na greške i oblike ponašanja koje koristi za prevazilaženje grešaka.

U deskripciji poremećaja ponašanja izazvanih oštećenjem frontalnih režnjeva mozga, Lezakova, u suštini opisuje poremećaje egzekutivnih funkcija. U ove poremećaje svrstava: teškoće u pokretanju aktivnosti, opadanje spontanosti, gubitak inicijative; perseverativnost i rigidnost, teškoće u izmeni mentalnog seta; probleme zaustavljanja pojedinih sekvenci složenih aktivnosti sa simptomima dezinhibicije i impulsivnosti; nemogućnost razumevanja sopstvene uloge u socijalnoj situaciji ili uviđanja sopstvenih grešaka, zauzimanje konkretnog stava zbog nerazumevanja apstraktne prirode stimulus i situacija, kao i nemogućnost planiranja ponašanja usmerenog ka nekom cilju (20).

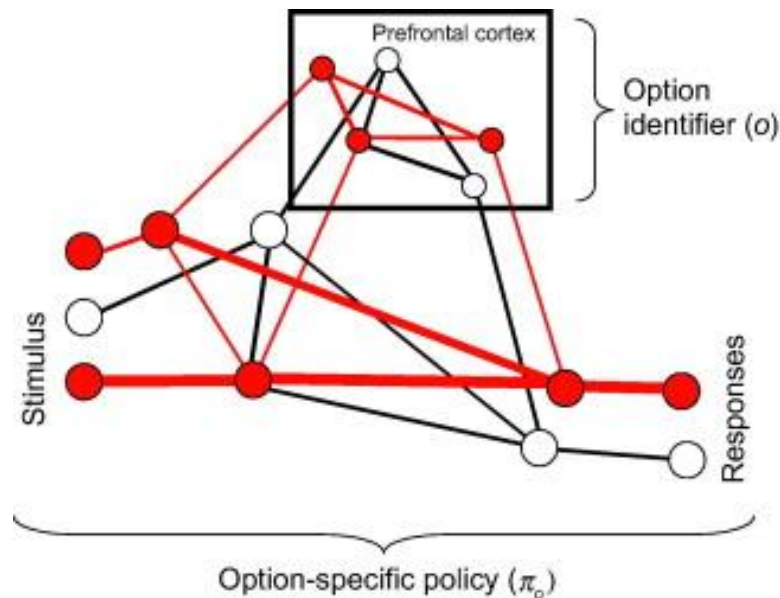
Konceptualni model Lezakove našao je svoju široku primenu, kako u istraživanjima, tako i u kliničkoj praksi, ali je izostanak jasno definisane teoretske baze i mali broj pokušaja validizacije, ostao njegov glavni nedostatak.

#### ***2.1.2.4. Miler-Koenov model egzekutivnog sistema***

Jedno od najvažnijih pitanja kojima se bavi savremena neuronauka je kako interakcija između miliona neurona unutar centralnog nervnog sistema rezultira ponašanjem koje je koordinisano, efikasno i željeno. U nauci, danas, postoji konsenzus da sinhronizacija neuralne aktivnosti dominantno stoji pod kontrolom prefrontalnog korteksa mozga, ali su objašnjenja o mehanizmima koji leže u osnovi izvršne kontrole prefrontalnog korteksa još nedovoljno razrađena. Miler i Koen (21) postuliraju da prefrontalni korteks obavlja specifičnu funkciju kognitivne kontrole: aktivno održavanje obrazaca ponašanja koji reprezentuju cilj i odabiranje sredstava potrebnih za dostizanje cilja. Neuron prefrontalnog korteksa ostvaruju tesne i mnogobrojne veze sa drugim regionima mozga, dajući osnov bogatoj mreži signala unutar centralnog nervnog sistema, koja obuhvata ne samo procese vezane za različite senzorne modalitete, nego i sisteme odgovorne za realizaciju odgovora, prizivanje sećanja, emocionalnu evaluaciju, motivaciono ponašanje i slično. Sumarni efekat ovog umrežavanja je usmeravanje neuralne aktivnosti kroz puteve u kojima je obezbeđeno najpogodnije mapiranje

između ulaznih informacija, unutrašnjeg stanja i izlaznih informacija, a sve sa ciljem da se ostvari određeni zadatak. To je posebno značajno kada su stimulus brojni i neodređeni, ili kada su mogući multipli odgovori. Gledano iz ove perspektive, konstelacija prefrontalnog prenosa signala, koja rešava kompeticiju stimulusa, usmerava neuralnu aktivnost preko odgovarajućih puteva i ustanovljava mapiranje neophodno za realizaciju određenog zadatka, može se posmatrati kao neuralna implementacija obrazaca pažnje, pravila i ciljeva.

U okviru prefrontalnog korteksa, Miler i Koen, razlikuju više tipova procesorskih jedinica: a) jedinice koje reprezentuju signale (senzorni ulazi, unutrašnja stanja kao što su uskladištena sećanja, emocije ili njihova kombinacija); b) jedinice koje korespondiraju sa motornim sistemom zaduženim za realizaciju odgovora i c) intervenišuće ili “skrivenne” jedinice, koje definišu komunikaciju između jedinica koje reprezentuju signal i jedinica koje reprezentuju odgovor (shema 1). Svaki podsticaj, iz okruženja ili unutrašnje sredine, aktivira internu reprezentaciju unutar prefrontalnog korteksa, koji nakon toga selektuje odgovarajuću akciju. Pojedinačni signal, u zavisnosti od situacije, može proizvesti različite odgovore, a procena najsvrsishodnije bihevioralne alternative je suština kognitivne kontrole koju vrši prefrontalni korteks.



Shema 1. Pretpostavljena uloga prefrontalnog korteksa u procesu kognitivne kontrole prema Miler – Koenovom modelu

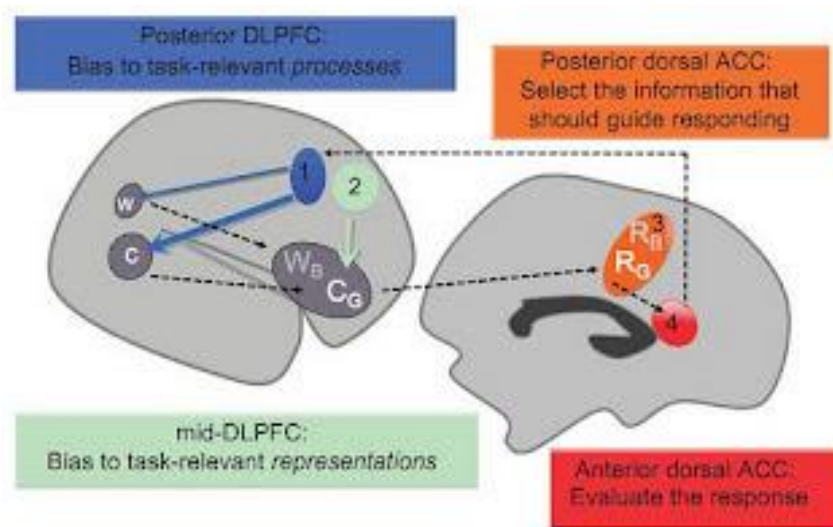
U susretu sa nepoznatom situacijom pojedinac ima mogućnost izbora različitih ponašanja koja vode dostizanju određenog cilja i verovatno je da će na početku odabrati ona koja su se u sličnim okolnostima pokazala kao korisna i efikasna. Ukoliko takva ponašanja ne

daju zadovoljavajući rezultat, biramo nove bihevioralne alternative, sve do momenta ostvarenja cilja. Kada se u tom smislu određeno ponašanje pokaže kao efikasno, potkrepljujući signali bivaju augmentovani u datu matricu aktivnosti, ojačavajući veze između neurona prefrontalnog korteksa, koji su aktivirani tim ponašanjem. Navedeni proces, takođe, ojačava vezu između neurona prefrontalnog korteksa i neurona čija aktivnost reprezentuje situaciju u kojoj se ponašanje pokazalo kao korisno, uspostavljajući link između okolnosti i prefrontalnih matrica koje podržavaju efikasno ponašanje. Tokom vremena, u susretu sa novim kombinacijama događaja i njihovom nepredvidljivošću, prefrontalne reprezentacije određenih signala i odgovora bivaju iznova elaborirane, a nova ponašanja naučena.

U odsustvu prefrontalnog korteksa, najčešće korišćeni i najbolje ustanovljeni neuralni putevi preuzimaju dominaciju, a kao simbol prefrontalne disfunkcije na scenu stupa neodgovarajuće, nesvrshodno, dezorganizovano i impulsivno ponašanje.

#### 2.1.2.5. Model „kaskada kontrole“

Benič (22) postavlja konceptualni model koji integriše različite teorijske okvire koji se bave sistemom egzekutivnih funkcija, pokušavajući da specifikuje mehanizme koji leže u osnovi egzekutivne kontrole. Pomenuti autor promovise stav da je u organizaciju ponašanja radi dostizanja određenog cilja uključena sekvencionalna kaskada nekoliko moždanih regiona, kao što su zadnji i središnji deo dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, ali i posteriorni i anterodorsalni cingularni korteks.



Shema 2. Beničov model „kaskada kontrole“

Posteriorni dorzolateralni prefrontalni korteks kreira odgovarajući atentivni set, sistem pravila koja će biti korišćena u ostvarivanju cilja. On ima ulogu i u odstranjivanju i kontroli irelevantnih informacija. Središnji dorzolateralni prefrontalni korteks je sledeća komponenta kaskade, značajna u selekciji mentalne reprezentacije po kojoj će se cilj ispuniti. Informacije relevantne za ostvarenje zadatka se na ovaj način odvajaju od drugih izvora informacija. Nakon ovog koraka, funkciju u vođenju ponašanja kao ostvarenju cilja, preuzimaju posteriorni i anterodorzalni cingularni korteks, koji su odgovorni za selekciju odgovora, njegovu evaluaciju i odluku da li je odgovor ispravan ili ne. Aktivnost u ovoj regiji mozga raste ukoliko je verovatnoća za grešku veća. Nivo aktivnosti bilo koje komponente u kaskadi zavisi od stepena aktivnosti prethodne komponente, te ukoliko je ona viša, u narednoj stepenici nivo intrinzične aktivnosti biće redukovan.

### 2.1.3. Komponente egzekutivnog sistema

U ranim fazama teorijskog razvoja, egzekutivni sistem mozga karakterisala je unitarnost strukture i funkcije, a koncepti kao što su *centralni izvršilac* (8) ili *supervizorski sistem pažnje* (16), nisu podrazumevali nikakve subkomponente. Savremena neuropsihologija, međutim, nudi brojne dokaze o neunitarnoj prirodi egzekutivnih funkcija. Jedna linija dokaza potiče iz kliničkih opservacija, kojima se često kod iste osobe registruje disocijacija performanse na testovima egzekutivnih funkcija (23). Druga linija dokaza o neunitarnoj prirodi egzekutivnih funkcija bazira se na velikom broju istraživanja, dominantno oslonjenih na metode neuroimidžinga, koja uključuju različite populacije: mlade odrasle osobe bez oštećenja egzekutivnih funkcija (24), neoštećene odrasle osobe (25), odrasle osobe sa cerebralnim oštećenjem (26, 27), kao i decu sa neurokognitivnom patologijom (28, 29). Uprkos različitosti ciljne populacije, kroz sve nevedene studije konzistentno se provlači se obrazac niske interkorelacije (najčešće  $r = 0,40$  ili niže) između različitih egzekutivnih zadataka.

#### 2.1.3.1. Mijaki – Fridmanov koncept egzekutivnih funkcija

Razvijajući koncept neunitarnosti egzekutivnih funkcija, Mijaki i Fridman (30) u okviru egzekutivnog sistema mozga prepoznaju tri važna domena: *ažuriranje, prebacivanje i inhibiciju*.

*Ažuriranje i monitoring reprezentacija radne memorije*. Radna memorija je komponenta mnestičkog sistema, zadužena za privremeno zadržavanje različitih delova

određene informacije u mozgu. Ulazna informacija se u sistemu radne memorije zadržava radi njene dalje obrade. Radna memorija sadrži dve osnovne operacionalne komponente: skladištenje informacija i manipulaciju njima (31). Njen glavni zadatak je da se, kao deo kompletiranja akcije usmerene ka cilju, a u uslovima interferirajućih procesa i distrakcije, izvrše potrebne kognitivne operacije (mišljenje, računanje, organizacija određene aktivnosti). Radna memorija povezuje opažanje, dugoročno pamćenje i akciju (32).

*Ažuriranje* je egzekutivna funkcija koja podrazumeva kodiranje i monitoring dolaznih informacija od značaja za zadatak, kao i odgovarajuću reviziju sadržaja radne memorije, odnosno zamenu starih, irelevantnih informacija, novim, za zadatak važnim informacijama (33). U cilju praćenja relevantnosti informacije navedena funkcija uključuje i „vremensko označavanje“ (34). Suština ažuriranja leži u zahtevu za aktivnim manipulisanjem informacijama u radnoj memoriji. To je proces koji obezbeđuje dinamičku obradu sadržaja radne memorije (24).

Razrađujući model Miyaki-Fridmana na eksperimentalnom planu, Verdeho-Garsia i Perez-Garsia (35), zaključuju da domen ažuriranje, osim inicijalnog zahteva za održavanje i manipulaciju informacija u radnoj memoriji, podrazumeva i funkcije *fluentnosti i rezonovanja*. Iako testovi fluentnosti predstavljaju indikativnu meru pristupa sistemu dugoročne memorije (6), faktorska analiza pokazuje da je fluentnost sama po sebi komponenta radne memorije (36). Psiholingvističari smatraju radnu memoriju prediktorom verbalne fluentnosti (37). Iako se apstraktno rezonovanje nekada dovodilo u neposrednu relaciju sa procesom mentalne fleksibilnosti (38, 39), istraživanja ukazuju na direktnu vezu rezonovanja sa sposobnošću aktivnog održavanja i ažuriranja različitih modaliteta jedne informacije (35). Upravo ova sposobnost predstavlja značajan preduslov za generaciju zaključaka o međusobnoj vezi između složenih kognitivnih koncepata.

*Prebacivanje sa jednog na drugi zadatak ili izmena mentalnog seta* podrazumeva kretanje napred i nazad kroz različite zadatke, operacije ili mentalne setove. Kognitivna fleksibilnost ogleda se kroz sposobnost pojedinca da prilagodi mišljenje i preusmeri pažnju kao odgovor na promenu postavljenog cilja i/ili stimulusa. Specifičnije posmatrano, kognitivna fleksibilnost predstavlja kapacitet pomeranja (prebacivanja) mišljenja ili pažnje između različitih zadataka ili operacija, kao odgovor na promenu pravila i/ili zahteva (30). Upravo iz tog razloga, sposobnost izmene mentalnog seta, u novijoj neuropsihološkoj literaturi, izjednačava se sa pojmom *kognitivna (mentalna) fleksibilnost*, koja se definiše iz



različitih uglova. Kognitivna fleksibilnost predstavlja izmenu procesa mišljenja, specifično baziranu na izmeni pravila. U širem smislu, mentalna fleksibilnost se odnosi na promenu ranijih uverenja osobe ili stava prema određenoj situaciji, a sve sa ciljem da se prevaziđu habitualni odgovori, a ponašanje prilagodi zahtevima koje postavlja nova situacija (40). Kognitivna fleksibilnost podrazumeva uzimanje u obzir različitih aspekata jednog objekta, ideje ili situacije u jednoj tački vremena, odnosno podrazumeva istovremeno razumevanje ili svesnost svih mogućih alternativa u okviru date situacije (41). Sposobnost pojedinca da lako, brzo i efikasno menja kognitivni set od situacije do situacije, obezbeđuje manje fokusiranje na stresore koje situacija nosi i, samim tim, bolje savladavanje određenih situacija (42).

Istraživači tvrde da je kognitivna fleksibilnost komponenta multiple klasifikacije, koju je prvobitno opisao Pijaže (43). U zadacima višestruke klasifikacije, participanti (pre svega deca, koja su već razvila ili su u procesu razvoja ove sposobnosti) klasifikuju objekte na nekoliko različitih načina odjednom, što im omogućuje fleksibilno razmišljanje o njima. U literaturi nailazimo na stav da je mentalna fleksibilnost tesno povezana sa drugim kognitivnim sposobnostima, kao što je fluidna inteligencija, fluentnost čitanja i razumevanje pročitano (44).

Pretpostavka da je sposobnost prebacivanja sa jednog na drugi zadatak bitan aspekt egzekutivne kontrole prvi put se javlja u modelu supervizorskog sistema pažnje (16). Danas znamo da je kognitivna fleksibilnost u visokoj korelaciji sa drugim egzekutivnim funkcijama, uključujući inhibiciju, planiranje i radnu memoriju (30).

Prvobitna tumačenja kognitivne fleksibilnosti, bazirana na isključenju irelevantnog seta mentalnih operacija i subsekventnom angažmanu seta relevantnih zadataka, danas deluju prilično simplificirano. Prema novijim teorijama, izvršenje nove mentalne operacije na bazi prethodno postavljenog seta stimulusa, zahteva prevazilaženje proaktivne interferencije („negative priming“), uslovljene prethodnom mentalnom operacijom na istom tipu stimulusa (45).

Domen *inhibicija* najčešće podrazumeva: a) inhibiciju odgovora i b) otpornost na interferentne stimulse.

*Inhibicija automatskih i suvišnih odgovora* manifestuje se kao sposobnost voljne inhibicije dominantnih, automatskih odgovora kada je to neophodno i važno za postizanje određenog cilja. Ovaj proces razlikuje se od inhibicije koja se odnosi na umanjevanje nivoa

aktivnosti izazvanog negativnom aktivacijom, koji ne mora biti voljno kontrolisan proces, ali i od takozvane rezidualne inhibicije, koja predstavlja rezidualni artefakt aktivnosti za koju nije postojala namera i plan da se izvrši.

Automatsko, brzo reagovanje, bez odgovarajuće namere i plana za akciju, primer je slabosti mehanizma inhibicije automatskih odgovora (46). *Impulsivnost* je multifaktorijelni konstrukt koji obuhvata tendenciju da se deluje hirovito, bez promišljanja, refleksije ili razmatranja posledica (47). Impulsivni postupci su obično loše zamišljeni, prerano izraženi, rizični i neprikladni za situaciju, te često rezultiraju neželjenim posledicama, koje ugrožavaju dugoročne ciljeve i strategije za uspeh (48). Daruna i Barns (49) smatraju da konstrukt impulsivnosti uključuje najmanje dve nezavisne komponente: (a) delovanje bez prethodnog promišljanja, koje ne mora biti nefunkcionalno i (b) odabir kratkoročnih nad dugoročnim ciljevima.

Disturbanca mehanizma inhibitorne kontrole stoji u pozitivnoj korelaciji sa *motornom impulsivnošću*, nastojanjem da se deluje bez razmišljanja, po principu „sad i odmah“, opštom tendencijom da se dožive snažni impulsi, često u uslovima negativnog afektiviteta (50).

Drugi aspekt mehanizma inhibitorne kontrole ogleda se kroz *sposobnost pružanja otpora prodoru informacije koja je neželjena ili za zadatak irelevantna* (46). Otpornost na interferentne i distraktorne stimuluse odgovara onome što se u klasičnoj neuropsihološkoj literaturi podrazumeva pod konceptom *selektivne pažnje* (20). Ona omogućava koncentraciju na određeni stimulus, odnosno na određeni zadatak koji je u funkciji ostvarenja postavljenog cilja. Slabost ovog procesa manifestuje se kroz nemogućnost interne inhibicije svih suvišnih informacija koje se pojavljuju u polju svesti, što kao krajnju konsekvencu ima teškoće u adekvatnoj izmeni mentalnog seta. Slaba sposobnost inhibicije irelevantnih stimulusa dovodi se u vezu sa crtom ličnosti poznatom kao *kognitivna impulsivnost*, izraženom kroz tendenciju ka čestom menjanju mišljenja i stavova, kroz probleme koncentracije ili kroz nesposobnost fokusiranja na zadatak koji je težak ili dosadan (50). U svakodnevnom životu, kognitivna impulsivnost manifestuje se kao donošenje brzih odluka, odluka bez razmišljanja. Kognitivna impulsivnost doprinosi disfunkcionalnosti procesa donošenja odluka u situacijama kada pojedinac treba da bira između konzervativne opcije i riskantnije opcije, koja na površnom planu nudi primamljiviju dobit (51). Ovakav proces poznat je pod nazivom odlučivanje u uslovima rizika (nesigurnosti), gde je tačan ishod neizvestan, ali su mogući ishodi poznati (52).

Treći aspekt impulsivnosti poznat je kao *neplaniranje, izostanak strateškog planiranja*, a manifestuje se kao nesposobnost da se razmišlja unapred, aktivno traži odgovarajuća rešenja i planira budućnost (50).

Nesumnjivo je da pojedinačne egzekutivne funkcije stupaju u brojne i višesmerne međusobne relacije, pri čemu se pojedini aspekti komponenata iz jednog domena delimično upliću i u realizaciju funkcija iz drugog egzekutivnog domena. Može se zaključiti da egzekutivne funkcije predstavljaju integrisanu grupu relativno fracionisanih komponenata, koje se kordinisano i fleksibilno organizuju u realizaciji svakog, ciljem vođenog ponašanja (53).

Kamen temeljac teorijskog okvira koga postavljaju Mijaki i Fridman je pretpostavka da individualne razlike u egzekutivnim funkcijama reflektuju kako jedinstvo celog sistema, tako i raznovrsnost svake komponente. U radovima koji su kasnije proistekli iz ovog teorijskog koncepta promovisan je stav o dominantnoj genetskoj determinisanosti egzekutivnog sistema (54), jasnoj korelaciji razlika u egzekutivnim funkcijama sa specifičnostima ponašanja kliničke i nekliničke populacije (55), te relativnoj stabilnosti egzekutivnih funkcija tokom razvoja (56).

### ***2.1.3.2. Frontalni sistem donošenja odluka kao komponenta egzekutivnog sistema***

Donošenje odluka je proces u kojem jedinka bira određeni odgovor na osnovu procene potencijalne koristi i štete, povezanih sa alternativnim akcijama. Taj proces je dinamičan i stalno se podešava prema iskustvu. Goci i saradnici (57) definišu odlučivanje kao izbor između više alternativa. Prema njima, da bi se proces donošenja odluka uopšte pokrenuo, potrebne su najmanje dve alternative. Kako bi smo odlučili koja alternativa je najpovoljnija za nas, poredimo ih prema relevantnim karakteristikama. Kada su u pitanju karakteristike same alternative, poredimo privlačnost nagrade i verovatnoću kazne koju određeni izbor nosi. Takođe, izbor možemo vrednovati i prema individualnim preferencijama. Individualne preferencije predstavljaju interese, stavove, želje i potrebe pojedinca.

Da bi se neka akcija ostvarila neophodne su spoljašnje i unutrašnje determinante koje pokreću motivaciju, izbor ciljeva, stvaranje plana za akciju, njeno započinjanje, izvršavanje i procenu efekata aktivnosti u odnosu na prvobitni cilj (58).

Koja alternativa će biti izabrana i način na koji ćemo je odabrati zavisi od strategije odlučivanja. Karakteristike alternative, kao i njihov broj, faktori su koji determinišu kompleksnost strategije odlučivanja.

Psihologija donošenja odluka predlaže dve strategije odlučivanja: intuitivnu strategiju i analitičku (59). Intuitivna strategija predstavlja brzo i automatsko razmišljanje, koje zahteva jednostavnu i početnu reprezentaciju problema, najčešće uzima u obzir njegovu najprominentniju karakteristiku i često zavisi od emocionalnih indicija. Nasuprot ovoj strategiji, analitička koristi sve važne karakteristike problema, sporija je i kontrolisana. Ona zahteva pamćenje i pažnju, može se menjati učenjem, i manje je podložna uticaju emocionalnog sadržaja.

Verdeho-Garsija i saradnici (60) su u svojim istraživanjima podelili strategiju donošenja odluka u odnosu na situaciju. Stoga, imamo situaciono – nezavisno donošenje odluka i situaciono – zavisno donošenje odluka. *Situaciono – nezavisno donošenje odluka* predstavlja pokušaj ostvarivanja najboljeg mogućeg odgovora, koji je zasnovan na postojećim reprezentacijama stimulusa, te se njima osoba vodi, a da pri tome ne uzima u obzir jedinstvene odlike situacije u kojoj se nalazi. *Situaciono – nezavisno donošenje odluka* znači da će se osoba, ukoliko je stimulus odnosno izbor isti ili sličan, u većini slučajeva postupiti isto, bez obzira na situaciju. Ono je vođeno preferencijama osobe za što jednostavnijim rešenjem. *Situaciono – nezavisno donošenje odluka* je primećeno kao obrazac kod pacijenata sa oštećenjima levog prefrontalnog korteksa. Donošenje odluka nezavisno od situacije kao obrazac se kod zavisnika može povezati sa štetnim efektima psihoaktivnih supstanci. Suprotno ovoj strategiji, *situaciono – zavisno donošenje odluka* uzima u obzir jedinstvene i specifične odlike date situacije, i njih pokušava da prilagodi prethodnim reprezentacijama u cilju donošenja najboljeg mogućeg izbora.

U određenim situacijama, jedan izbor je ispravan, a ostali su pogrešni. Sama situacija uslovljava i određuje ispravni ili pogrešni izbor. Kada je u pitanju donošenje odluka u odnosu na ispravnost/neispravnost izbora, Goldberg (61) je strategije podelio na verodostojno i prilagođeno donošenje odluka. Donošenje odluka koje je visoko strukturisano i do kojeg se dolazi konvergentnim mišljenjem, rangiranjem prioriteta, samokontrolom ponašanja spram unutrašnjih ciljeva, prošlog iskustva i budućih očekivanja se naziva *verodostojnim donošenjem odluka*. Međutim, kada situacije nisu dvosmislene i kada ne postoji isključivo

pogrešan ili isključivo ispravan izbor, gde odluka u velikoj meri zavisi od trenutnih potreba osobe, primenjuje se *prilagođeno donošenje odluka*.

U savremenoj neuropsihološkoj literaturi, donošenje odluka predstavlja neuropsihološku funkciju koja kombinuje egzekutivne komponente sa emocionalnim procesuiranjem, u uslovima dvosmislenosti informacije ili potencijalnog rizika (62, 63). Osnovne pretpostavke su da: (a) znanje i rezonovanje samo po sebi nisu dovoljno suficijentni za donošenje povoljnih odluka; (b) emocije su korisne u procesu donošenja odluka kada su usklađene sa zadatkom, dok ukoliko za zadatak nisu relevantne, mogu narušiti sam proces odlučivanja; (c) donošenje odluka u uslovima sigurnosti i neizvesnosti aktivira različite neuralne krugove (62).

#### **2.1.4. Biološki korelati sistema egzekutivnih funkcija**

Klasična neuropsihološka literatura bazira se na stavu da su egzekutivne funkcije u tesnom, neposrednom i linearnom odnosu sa funkcijom frontalnog režnja mozga, do te mere da se pojam „egzekutivne funkcije“ vrlo često se izjednačava sa pojmom „funkcija frontalnog režnja“, uz glavni argument u prilog tome iskazan kroz činjenicu da pacijenti sa oštećenjem frontalnog korteksa, po pravilu, ispoljavaju deficite egzekutivnih funkcija. Savremena neuronauka opovrgava pravolinijsku i nužnu povezanost egzekutivnih funkcija sa frontalnim korteksom, ukazujući na značajno učešće supkortikalnih struktura u realizaciji egzekutivnih funkcija. Rezultati studija baziranih na tehnikama neuroimidžinga upućuju na zaključak da biološki supstrat egzekutivnih funkcija nije pojedinačna, izolovana cerebralna regija, nego neuralni krugovi, zasnovani na međusobnoj umreženosti različitih delova centralnog nervnog sistema. Ključna prednost neuroimidžing pristupa je mogućnost specifikacije različitih egzekutivnih kompenenti u okviru prefrontalnog regiona, čime se izašlo iz modela jednostavne ekvivalentnosti egzekutivnih funkcija sa funkcijom frontalnog režnja.

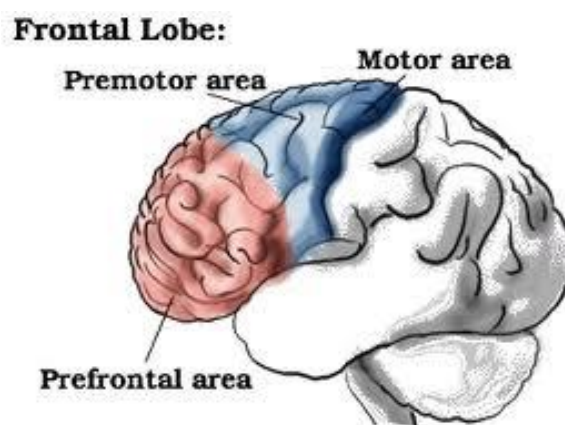
##### **2.1.4.1. Egzekutivne funkcije i prefrontalni korteks**

Iako je danas jasno da frontalni korteks nije jedini anatomske supstrat egzekutivnog sistema mozga, njegova uloga u realizaciji egzekutivnih funkcija nesumnjivo je od vodećeg značaja.

Frontalni (čeonni) režnjevi mozga nalaze se ispred Rolandove brazde, odnosno parijetalnog režnja i iznad Silvijeve jame, odnosno temporalnog režnja. Čine oko 30 %

čovekovog mozga (2) i po zapremini su njegov najveći deo. Frontalni režnjevi mogu da se podele u četiri anatomo-funkcionalne oblasti, a to su: a) motorna kora – precentralni girus; b) premotorna kora; c) prefrontalna kora i d) bazomedijalni deo (slika 1). Frontalna kora je povezana, kako sa drugim delovima cerebralnog korteksa, tako i sa supkortikalnim strukturama kao što je: talamus, nukleus kaudatus, putamen, hipotalamus, amigdala, hipokampus i septalna regija.

Zadnji delovi frontalne kore imaju motornu ulogu, dok njen prednji deo, prefrontalna kora, predstavlja multimodalnu asocijativnu zonu, koja obrađuje senzorne informacije iz svih čula, što čini osnovu memorije, opažanja i akcije.



Slika 1. Frontalni režanj

**Prefrontalni korteks** (po Brodmanu, aree 9, 10, 11, 12, 45, 46 i 47) nalazi se ispred premotorne kore, a deli se na: a) *dorzolateralnu prefrontalnu koru*, b) *orbitofrontalnu koru* i c) *(ventro)medijalnu prefrontalnu koru*. Prefrontalna kora sadrži i paralimbičke (agranularna kora) i heteromodalne komponente (granularna kora) (64). Filogenetski je najmlađa struktura mozga, spada u moždane strukture koje poslednje mijelinizuju i to tokom adolescencije.

Sa kaudalne strane dorzolateralna prefrontalna kora graniči se sa Brokinom areom. Sa medijalne strane hemisfera, granicu između paracentalnog lobulusa i medijalne prefrontalne kore gradi vertikalni sulkus, koji se pruža iz sulkusa cinguli, iznad sredine korpusa kalozuma i koji često nedostaje (65). Rostralni deo orbitofrontalne kore je granularni korteks, a posteriorni deo agranularni korteks, koji se ubraja u limbičku koru. U lateralnom delu desne orbitofrontalne kore nalazi se sekundarni gustativni region, a iza njega olfaktivna kora.

#### **2.1.4.1.1. Veze prefrontalne kore**

Jedna od ključnih karakteristika mehanizma kognitivne kontrole je zahtev za pristup najrazličitijim informacijama, kako internim, o stanju sistema, tako i eksternim, o stanju spoljašnjeg sveta. Prefrontalni korteks je anatomski tako pozicioniran, da može da izađe u susret ovom zahtevu. Subjedinice prefrontalnog korteksa ostvaruju konekcije sa svim senzornim sistemima, sa kortikalnim i supkortikalnim motornim strukturama, kao i limbičkim i mezencefaličkim strukturama zaduženim za afektivitet, memoriju i mehanizme nagrade. U skladu sa postojećom regionalnom specijalizacijom u okviru centralnog nervnog sistema, navedene konekcije su jedinstvene, ali uz međusobno preklapanje. Osim veze sa drugim delovima mozga, mnoge konekcije unutar prefrontalnog korteksa su lokalne, sa ciljem da obezbede komunikaciju između različitih informacija.

**Senzorne ulazne informacije.** Dorzolateralni prefrontalni korteks ostvaruje bogatije veze sa senzornim neokorteksom, nego ventromedijalni prefrontalni korteks. On prima najveći deo vizuelnih, auditivnih i somatosenzornih informacija iz okcipitalne, temporalne i parijetalne kore velikog mozga (66, 67). Naročito su bogate kortiko-kortikalne veze temporalne auditivne i vizuelne kore, aree 7 i medijalnog temporalnog režnja sa prefrontalnim areama 8, 9 i 46. Recipročne kortiko-kortikalne veze povezuju i aree 11, 13 i 25 sa prednjim i medijalnim temporalnim korteksom (2). Mnogi prefrontalni regioni primaju konvergentne inpute iz najmanje dva senzorna modaliteta (67). Dorzolateralni (aree 8,9 i 46) i ventrolateralni prefrontalni korteks (aree 12 i 45) primaju projekcije od vizuelnog, auditivnog i somatosenzornog korteksa. Prefrontalni korteks povezan je i sa drugim kortikalnim regionima, koji su sami po sebi mesta multimodalne konvergencije. Pojedine aree prefrontalne aree (9, 12, 45 i 46) primaju informacije iz gornjeg rostralnog temporalnog sulkusa, čiji neuroni daju odgovor sa bimodalnim i trimodalnim karakteristikama (68). Multimodalni regioni su i sulkus arkuatus (aree 8 i 45) i area 12. Oni sadrže zone koje primaju preklapajuće inpute iz tri senzorna modaliteta. U svim navedenim slučajevima, prefrontalni korteks je direktno povezan sa sekundarnim (asocijativnim) korteksom, a ne sa primarnim zonama.

**Motorne izlazne informacije.** Dorzolateralni prefrontalni korteks, posebno dorzolateralna area 46, dominantno ostvaruje konekcije sa strukturama motornog sistema. Dorzolateralna area 46 je međusobno povezana sa: a) motornim areama u medijalnom frontalnom režnju, kakva je suplementarna motorna zona, pre-suplementarna motorna zona i rostralna cingularna regija, b) premotornim korteksom u lateralnom frontalnom režnju i c)

cerebelumom i gornjim kolikulusima (69). Dorzolateralna area 46, takođe, šalje projekcije u areu 8, frontalno očno polje, regiju odgovornu za kontrolu voljnih pokreta očne jabučice. Ne postoji direktna veza između prefrontanog korteksa i primarnog motornog korteksa, ali preko svoje ekstenzije, premotornih zona, prefrontalni korteks indirektno šalje projekcije u primarni motorni korteks i kičmenu moždinu. Od značaja su i guste interkonekcije između prefrontalnog korteksa i sistema bazalnih ganglija (70). Bazalne ganglije primaju inpute iz većeg dela cerebralnog korteksa, ali je njihov glavni izlazni signal usmeren ka frontalnom korteksu. Sve veze prefrontalne kore su bidirekcionane, sa izuzetkom veza sa bazalnim ganglijama koje su samo eferentne (2).

**Limbičke konekcije.** Orbitalne i medijalne zone prefrontalnog korteksa su tesno povezane sa medijalnim temporalnim limbičkim strukturama, ključnim za funkcionisanje dugoročne memorije i procesuiranje unutrašnjeg stanja, gde bi spadao afektivitet i motivacija. Prefrontalna kora je jedini deo neokorteksa, koji je direktno povezan sa hipotalamusom i septalnom regijom. Osim toga, prefrontalna kora je povezana sa amigdalom, mezencefalom i ponsom, kao i sa asocijacionom i limbičkom korom. Orbitalna kora ostvaruje najbogatije veze sa medijalnim talamusom, hipotalamusom, ventromedijalnim nukleusom kaudatusom i amigdalom, dok je konveksitetni deo povezan sa lateralnim talamusom, dorzalnim nukleusom kaudatusom i hipokampusom.

**Unutrašnje prefrontalne konekcije.** Veina prefrontalnih regiona u tesnoj je međusobnoj vezi sa drugim regionima prefrontalne kore. Posebno bogate veze ostvaruje lateralni prefrontalni korteks. Ventrolateralne aree 12 i 45 povezane su sa dorzolateralnom areama 46 i 8, dorzalnom areom 9, kao i sa ventromedijalnim areama 11 i 13. Intrinzične konekcije dozvoljavaju distribuciju aferentnih informacija duž ostalih delova prefrontalnog korteksa. Na taj način prefrontalni korteks predstavlja mesto gde informacije iz široko rasprostranjenih moždanih sistema interaguju kroz lokalne neuralne krugove (21).

#### **2.1.4.1.2. Anatomo-funkcionalna organizacija prefrontalnog korteksa**

**Dorzolateralna prefrontalna kora.** Dorzolateralna prefrontalna kora je sačinjena od prednjih delova donjeg, srednjeg i gornjeg frontalnog girusa. Ona učestvuje u govornim funkcijama, pažnji, pamćenju, orijentaciji, obrađivanju novih informacija, vremenskom rasporedu aktivnosti i metamemoriji. Važna uloga dorzolateralnog prefrontalnog korteksa je u inhibiciji odgovora, što je veoma važno u procesu donošenja odluka, s obzirom da odabir



jedne alternative istovremeno zahtevaju i inhibiciju druge/ostalih. U ovom delu mozga kreiraju se unutrašnji modeli spoljašnje realnosti i testira realnost.

Lateralna prefrontalna kora, zajedno sa zadnjom parijetalnom korom, glavom nekleusa kaudatusa i dorzomedijalnim jedrom talamusa, uključena je u neuronski krug povezan sa radnom memorijom, fleksibilnošću ponašanja, predstavom prošlosti, sadašnjosti i budućnosti i organizacijom svakodnevne aktivnosti. Srednji, ventrolateralni deo ove kore učestvuje u kodiranju i prizivanju (prisećanju, ekforisanju) informacija i ažuriranju sadržaja radne memorije. Desni deo ove oblasti posreduje negativne sklonosti, a levi pozitivne sklonosti, prostorne i konceptualne aspekte mišljenja, planiranje i integraciju percepcije i akcije u vremenu. Bogate veze dorzolateralne prefrontalne koresa zadnjom parijetalnom regijom omogućavaju aktivnosti u prostoru (71).

**Ventromedijalna prefrontalna kora.** Medijalna prefrontalna kora učestvuje u bimanuelnoj koordinaciji, pažnji kod složenih kognitivnih zadataka, modulaciji pobuđenosti, prostornom pamćenju, inicijaciji pokreta, razrešenju konflikta, opažanju bola i emocionalnoj reakciji na bol. Ventromedijalni delovi prefrontalne kore igraju ulogu u donošenju odluka, prisećanju i metakogniciji.

Poseban značaj ventromedijalne prefrontalne kore ogleda se u njegovoj ulozi u regulaciji emocionalnih stanja, što je neophodno u slučajevima odabira adekvatne kontekstualne reakcije. On predstavlja reflektivni sistem, uključen u integraciju informacija, što podrazumeva i autonomne odgovore generisane od strane amigdale, tj. impulsivnog sistema. Na taj način, ventromedijalni prefrontalni korteks učestvuje u kontroli impulsa i olakšava potragu za dugoročnim ciljevima (46).

**Orbito - bazalna prefrontalna kora.** Orbito-bazalna (mediobazalna) prefrontalna kora naleže na bazu prednje lobanjske jame i najviša je instanca u hijerarhijskoj strukturi limbičkog sistema. Ona kontroliše disanje, krvni pritisak, peristaltiku i druge vegetativne funkcije, učestvuje u inhibitornim procesima (inhibicija odgovora), kontroli emocija, pamćenju, odloženim odgovorima. Orbitofrontalni deo prefrontalne kore procenjuje ishode, očekivane nagrade i veoma je važan u socijalnom i emocionalnom ponašanju. Ventralni deo orbitofrontalne kore povezan je sa amigdalom i prednjom cingularnom korom, a učestvuje u regulaciji ponašanja.

Pretpostavlja se da orbitofrontalna kora u toku mentalne aktivnosti pruža „somatske markere“ neophodne za učenje iz iskustva. Ventromedijalne zone prefrontalne kore porede aktuelnu situaciju reprezentovanu u asocijacionoj kori sa emocionalnim iskustvom, što omogućuje logičko mišljenje i adekvatno reagovanje (72).

#### ***2.1.4.1.3. Funkcionalna specijalizacija prefrontalnog korteksa unutar sistema egzekutivnih funkcija***

Pitanje da li su pojedini regioni prefrontalnog korteksa značajniji u posredovanju egzekutivnih funkcija, te da li među pomenutim regionima postoji specijalizacija za različite aspekte egzekutivnog funkcionisanja, centralna je tema u okviru dobrog razumevanja egzekutivnih procesa kroz neuroimidžing.

Pojedini istraživači čvrsto se zalažu za stav da su lateralni regioni prefrontalnog korteksa dominantno angažovani u širokom setu zahteva koje obuhvata egzekutivni sistem (73). Ovakve teorije konzistentne su sa nalazima da se performansa pacijenata sa oštećenjem frontalnih režnjeva u različitim zadacima može objasniti jednim istim faktorom. Druge teorije, međutim, postuliraju da su različiti regioni prefrontalnog korteksa uključeni u različite aspekte egzekutivnog funkcionisanja. Petrides (74) iznosi stav da donji lateralni regioni (Brodmanske aree 45 i 47) održavaju informacije u radnoj memoriji, dok ostali, prevashodno medio-dorzalni regioni realizuju konkretne operacije egzekutivne kontrole, bazirane na postojećoj informaciji. U literaturi srećemo i stanovište da su kontrolni mehanizmi prefrontalnog korteksa organizovani u hijerarhijskom maniru, gde prednji regioni više generišu informacije za vođenje ponašanja, dok zadnji regioni dominantno manipulišu informacijama iz okruženja (75).

Ideju o dominantnoj angažovanosti lateralnih delova prefrontalnog korteksa u realizaciji egzekutivnih funkcija, razvijaju i Koklan i saradnici (76), prezentujući model kognitivne kontrole, baziran na rezultatima neuroimidžinga. Autori pretpostavljaju da lateralni prefrontalni regioni opslužuju sistem kognitivne kontrole putem nishodne kaskade procesa, organizovanih u kaudo-rostralnoj osi, od premotornog korteksa do krajnje prednjeg regiona prefrontalne kore, zvanog frontopolarni korteks. U navedenom sistemu, premotorni korteks je uključen u odabir akcija koje predstavljaju odgovor na dati stimulus (senzorimotorna kontrola); zadnji lateralni prefrontalni regioni vrše selekciju premotornih reprezentacija (veza stimulus – odgovor) u odnosu na trenutni kontekst akcije i kontekstualne signale koji prate prisustvo stimulusa (kontekstualna kontrola). Idući ka napred, slede

prefrontalni regioni zaduženi za selekciju zadnjih prefrontalnih reprezentacija u odnosu na vremensku/ bihevioralnu epizodu u kojoj subjekt deluje, a u skladu sa prethodnim događajima (epizodična kontrola). Konačno, frontopolarni regioni imaju ulogu u ponovnom uključivanju u prefrontalni korteks suspendovane bihevioralne epizode, po završetku tekućeg ponašanja (kontrola grananja). U navedenom sistemu, delovi lateralnog prefrontalnog korteksa locirani više napred angažuju se samo u cilju izmene ili razjašnjenja selekcije akcija izvršene od strane zadnjih delova lateralne prefrontalne kore, a sve u odnosu na princip vremenske udaljenosti informacije.

Benič (22) u svom modelu „kaskada kontrole“ postulira da egzekutivne funkcije uključuju vremenski zavisnu kaskadu procesa, implementiranih u različite neuralne puteve unutar prefrontalne kore. Prema ovom modelu, zadnji delovi dorzolateralnog prefrontalnog korteksa postavljaju i kontrolišu atentivni set važan za izvršenje određenog zadatka. Ovi regioni aktiviraju se kada je teško ignorisati pojavljivanje informacije koja za zadatak nije relevantna. Nasuprot tome, središnji delovi dorzolateralnog prefrontalnog korteksa iz skupa specifičnih reprezentacija, selektuju one koje su za zadatak relevantne. Zadnje porcije prednjeg dorzalnog cingularnog korteksa imaju tendenciju uključivanja u kasne stadijume selekcije, sa posebnom osetljivošću na faktore vezane za odgovor. Ovi regioni pokazuju veću aktivnost kada stimulusi vode ka kompetitivnim odgovorima, pri čemu su manje osetljivi na semantički tip konflikata. Konačno, prednji regioni dorzalnog prednjeg cingularnog korteksa zaduženi su za evaluaciju odgovora, a aktivnost ovih regiona raste sa porastom verovatnoće da se načini greška (77). Model „kaskada kontrole“ kombinuje se sa studijama o funkciji neurotransmitera, u smislu da dopaminergičke konekcije iz bazalnih ganglija prema frontalnom korteksu funkcionišu kao kapija, sugerišući da li informacija koja se trenutno nalazi u sistemu radne memorije treba da bude izbrisana ili prosleđena u dublje nivoe obrade (78). Ovi nalazi povećavaju verovatnoću da genetske varijacije u funkcionisanju dopaminergičkog sistema imaju uticaja na održavanje i izmenu seta zadataka, koji vode ka realizaciji određenog cilja. Posmatrano sa aspekta neuralnih sistema, pomenuta brana najdominantnije obuhvata zadnje porcije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, koje su, prema modelu „kaskada kontrole“ u kreiranje i održavanje atentivnog seta. Štaviše, pretpostavlja se da isti delovi dorzolateralnog prefrontalnog korteksa imaju udela i u kreiranju i održavanje „afektivnog seta“, s obzirom da se aktivnost ove regije tokom zadataka koji zahtevaju pažnju razlikuje kod depresivnih i nedepresivnih subjekata (79).

Ideju funkcionalnog razdvajanja dorzolateralnog i ventromedijalnog prefrontalnog korteksa nudi i Owen (80), kroz svoj hijerarhijski dvostepeni model prefrontalnog doprinosa radnoj memoriji. Prema ovom modelu, ventrolateralni prefrontalni regioni odgovorni su za prizivanje mentalne predstave iz posteriornog korteksa i održavanje dobijenih predstava. Dorzolateralni prefrontalni region ima ulogu u monitoringu i manipulaciji mentalnim predstavama održanim od strane ventrolateralnog prefrontalnog korteksa. Potporu ovoj teoriji daju brojne neuroimaging studije. Rou i saradnici (81) dolaze do otkrića da je održavanje prostornih reprezentacija povezano sa veoma malom aktivacijom dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, dok selekcija različitih reprezentacija produkuje značajnu aktivnost istog dela mozga. Ponavljanje napamet dominantno aktivira ventrolateralni prefrontalni korteks, dok ponavljanje sa razumevanjem dovodi do aktivacije ventrolateralnog dela prefrontalnog korteksa (82). Odgovor dorzolateralnog prefrontalnog korteksa sistematski leži iza ventrolateralnog prefrontalnog odgovora, što je u skladu sa hijerarhijskim modelom.

Pojedini autori ističu da postoji visoka korelacija između angažovanosti pojedinih partija prefrontalnog korteksa u procesu ažuriranja sa tipom informacije koja treba da bude ažurirana i monitorisana u radnoj memoriji. Rezultati jedne PET (pozitron emisiona tomografija) studije ukazuju da se pri ažuriranju verbalnih informacija najviša aktivnost beleži u frontopolarnom korteksu (83).

Zanimljivo je da sve studije ne podržavaju separaciju između funkcije dorzolateralnog i ventrolateralnog prefrontalnog korteksa. Postl (84) ukazuje na sličan obrazac odgovora u dorzolateralnom i ventrolateralnom prefrontalnom korteksu tokom ponavljanja reči. Nezavisno od toga da li dorzolateralni i ventrolateralni prefrontalni korteks imaju različite uloge u funkcionisanju radne memorije, jasno je da su navedeni regioni uključeni i u druge aspekte egzekutivnog funkcionisanja.

Behara (85) pretpostavlja da ključni cerebralni region za mehanizam inhibitorne kontrole čine zadnje partije ventromedijalnog prefrontalnog korteksa, zajedno sa prednjim cingularnim korteksom. Pacijenti sa lezijom navedenih delova mozga pokazuje znake dezinhibicije i loše kontrole impulsa. Prema Aronu (86) anatomsku osnovu otpornosti kognitivnog sistema na interferentne i distraktorne stimulse predstavljaju orbitofrontalni i dorzolateralni (donji frontalni girus) korteks. Pacijenti sa oštećenjem ovih delova mozga, na neuropsihološkim testovima, skloni su pravljenju perseverativnih grešaka i imaju probleme u izmeni atentivnog seta.

#### **2.1.4.2. Uloga drugih cerebralnih regiona u realizaciji egzekutivnih funkcija**

Brojne meta - analize, dominantno bazirane na tehnikama neuroimidžinga, vode nastajanju stava da su egzekutivni procesi posredovani od strane neuralnih mreža, koje u sebi inkorporiraju multiple kortikalne regione, sa kolaborativnom i preklapajućom funkcijom. Upravo ovo gledište predstavlja glavni konceptualni zaokret od pravolinijskog mapiranja struktura-funkcija ka multiplom i fleksibilnom kombinovanju različitih struktura u realizaciji istih ili različitih funkcija. Zanimljivo je da ovo kombinovanje ne zavisi samo od zahteva specifičnog zadatka, nego i od predispozicija i iskustva individue (87). Ključni doprinos neuroimidžinga u ovom smislu je dokaz da su pojedini moždani regioni različito angažovani u zavisnosti od kognitivnog zadatka i opterećenja koje taj zadatak nosi. Korišćenje instrumenata za procenu radne memorije sa varijablom odlaganja ukazuje da snaga nishodne konekcije prefrontalnog korteksa sa temporalnim i okcipitalnim regionima jača sa odlaganjem, odnosno porastom kognitivnog opterećenja (88).

*Prednja cingularna kora.* Prednja cingularna kora predstavlja frontalni deo cingularne kore i deo je limbičkog sistema. Deli se na dorzalni, kognitivni deo i rostralno - ventralni, afektivni deo (2). Posebno koncipirani eksperimenti sa funkcionalnom magnetnom rezonancom pokazali su da je osnovna funkcija prednje cingularne kore stalno praćenje i procena ponašanja, kao i njegovo korigovanje, kako bi se izbegli gubici (89). Prednja cingularna predstavlja jedan od nekoliko moždanih mehanizama kontrole koji imaju visoku aktivnost (prednja cingularna kora, insula, dorzolateralna prefrontalna kora, nukleus akumbens).

Dosadašnje studije pokazuju da prednja cingularna kora ima ulogu u pažnji, analizi senzornih informacija, prepoznavanju greške, rešavanju problema, adaptaciji tj. otkrivanju onog što je novo za jedinku, kao i ponašanju, emocijama i kognitivnoj kontroli. Tu bi bile predstavljene i najviše mentalne instance: emocionalna samokontrola, svesnost, slobodna volja, socijalne emocije i moral. Ova area je aktivna uvek kada osoba doživljava osećanja ili kada rešava neke probleme. Ona omogućava analizu za i protiv neke akcije, odnosno procenu da li je odluka ispravna. Dorzalna prednja cingularna kora bi, prema hipotezi monitoringa konflikta, pratila pojavu konflikata u obradi informacija i prema tome upravljala kompenzatorna podešavanja u kognitivnoj kontroli, procenjivala koliki je zahtev za mentalni napor. Pojam kognitivne kontrole se odnosi na procese regulacije koji osiguravaju da je naše

mišljenje, pamćenje, planiranje i akcije u skladu sa našim ciljevima. Prednja cingularna kora nam omogućava da odolimo iskušenjima kako bi postigli zadate ciljeve (90).

*Kortiko-strijato-talamo-kortikalni krug.* Aleksander i saradnici (70) promovišu stav da kortikostriatalni krug, koji, preko talamusa i globus palidusa, povezuje frontalni korteks sa strukturama striatuma predstavlja vodeći organizacioni princip centralnog nervnog sistema. *Kortiko-strijato-talamo-kortikalni krug* obezbeđuje protok informacija nishodno i izvan korteksa, kao i povratak obrađenih informacija nazad u korteks. Projekcije neurona prefrontalnog korteksa pružaju se do strijatalnog kompleksa, a potom do talamusa. I strijaturni i talamus su tako topografski organizovani da interaguju samo sa specifičnim regionima korteksa. Neuroni talamusa ostvaruju veze sa polaznom regijom prefrontalnog korteksa, nekada tačno do istih piramidalnih neurona iz kojih se krug i formira. Mnogi neurotransmiteri posreduju aktivnost delova kortiko-strijato-talamo-kortikalnog kruga.

Stal (92) smatra da projekcije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa ka gornjim (rostralnim) delovima nukleusa kaudatusa u strijatalnom korteksu, zatim sinapse ovih neurona sa neuronima projektovanim ka talamusu i nazad ka dorzolateralnom prefrontalnom korteksu čine biološki supstrat svih ponašanja koja su reprezentovana i održavana određenim ciljem.

Veoma sličan krug čine neuroni koji polaze od dorzalnog anteriornog cingularnog girusa, a modulišu selektivnu pažnju. Dorzalni anteriorni cingularni girus nadzire funkciju samo-procene i samo-praćenja postignuća. U ovom slučaju, piramidalni neuroni iz dorzalnog cingularnog girusa projektuju se u različite delove strijatalnog kompleksa, mahom u njegove donje (ventralne) partije, potom u različite delove talamusa i ponovo u dorzalni cingularni girus.

Projekcijama piramidalnih neurona iz orbitalnog frontalnog korteksa ka ventralnim delovima nukleusa kaudatusa u okviru strijatalnog kompleksa, nastavkom ka talamusu i povratkom u orbitalnu frontalnu koru zatvara se manji neuralni krug, komponenta kortiko-strijato-talamo-kortikalnog kruga, važan za regulaciju impulsivnosti i kompulsivnosti.

Dokazi da su striatalne strukture važne i u realizaciji humanih egezekutivnih funkcija potiču iz neuropsiholoških studija i neuropsiholoških poremećaja. Pacijenti sa multiplom sistemskom atrofijom, progresivnom supranuklearnom paralizom i Hantingtonovom bolešću, ispoljavaju signifikatne deficite egezekutivnih funkcija (93; 94). Brojne neuropsihološke

studije potvrđuju da je oštećenje egzekutivnih funkcija karakteristično za Parkinsonovu bolest, te da se javlja u ranim fazama bolesti, kada su pataoanatomske promene ograničene na sistem bazalnih ganglija, a pacijenti često bez medikacije (95). Deficit egzekutivnih funkcija javlja se istovremeno sa oštećenjem bazalnih ganglija. Ovakvi nalazi doveli su do zaključka da egzekutivne funkcije ne zavise izolovano od prefrontalnog korteksa, već i od očuvanosti kortikostriatalnog kruga, posredovanog dopaminergičnom neurotransmisijom.

Osim uloge prefrontalnog korteksa i novijih dokaza o značaju kortiko-strijato-talamo-kortikalnog kruga u realizaciji egzekutivnih funkcija, u savremenoj neuropsihološkoj literaturi ističe se i značaj insularnog korteksa. Insula (insularni korteks, insularni režanj) je deo cerebralnog korteksa, smešten duboko unutar lateralnog sulkusa (fisure koja deli temporalni od frontalnog i parijetalnog režnja). Ova cerebralna struktura ima implikacije na različite kognitivne, afektivne i regulatorne procese, uključujući interoceptivnu svesnost, emocionalni odgovor i empatiju. Najnoviji podaci neuroimidžinga sugerišu na ulogu insule, posebno njenih prednjih delova, u kognitivnoj kontroli visokog reda i atentivnim procesima. Smatra se da prednji delovi insularnog korteksa predstavljaju centralnu tačku u medijaciji dinamičke interakcije između široko rasprostranjenih neuralnih mreža, uključenih u regulaciju pažnje i drugih kognitivnih funkcija. U tom smislu, ističe se osetljivost insule na istaknute, prominentne događaje, dok je njena osnovna funkcija markiranje takvih događaja za dodatno procesuiranje i inicijaciju odgovarajućih kontrolnih signala. Prednje partije insule i prednji cingularni korteks formiraju jednu „prominentnu mrežu“, čija funkcija je segregacija najrelevantnije internog ili eksternog stimulusa u cilju vođenja ponašanja. Različite funkcije insule mogu se konceptualizovati preko nekoliko bazičnih mehanizama: (a) nishodna detekcija istaknutog događaja; (b) izmena u širokoj skali neuralnih mreža, u cilju facilitacije pristupa pažnji i radnoj memoriji, kada je istaknuti događaj detektovan; (c) interakcija prednjeg i zadnjeg insularnog korteksa, u svrhu modulacije autonomnih reakcija na prominentni stimulus; (d) snažno funkcionalno povezivanje sa prednjim cingularnim korteksom, koje ubrzava pristup motornom sistemu (96).

Mor i saradnici (97) pronalaze dokaze da je obrada rizika povezana s insularnim korteksom, naročito kada su u pitanju potencijalni gubici. Lezije insule mogu rezultirati zaravnjenim odgovorom na rizik, neosetljivošću na promene i signale koji obaveštavaju da se radi o riziku, što osobu predisponira na donošenje nepovoljnih odluka.

Brojni podaci iz neuropsiholoških i neurofizioloških studija ukazuju da sposobnost izmene mentalnog seta podrazumeva očuvanost frontalnog režnja mozga, ali ne isključuju neophodnost angažmana i drugih cerebralnih regiona. Perseveracija, uporno ponavljanje istog odgovora kada je potpuno jasno da on više nije adekvatan, ključni je simptom lezije frontalnog režnja, od strane mnogih autora interpretiran kao rigidnost mentalnog seta i teškoća njegove izmene. S druge strane, koristeći metod događaj-relevantnih potencijala (event-related potential, ERP), Melden i saradnici (98), ukazuju na aktivaciju frontalnog režnja, ali i biokcipitalnog i parijetalnog korteksa, tokom prebacivanja sa jedne mentalne operacije na drugu.

#### ***2.1.4.3. Neuronatovski supstrati procesa donošenja odluka***

Donošenje odluka predstavlja značajnu funkciju frontalnih režnjeva mozga, a tri oblasti ističu se kao posebno značajne u ovom smislu: lateralna i ventromedijalna prefrontalna kora, orbitofrontalna kora i njima pridružen prednji cingularni korteks (99). Lateralni prefrontalni korteks otkriva optimalne akcije u skladu sa datim okolnostima. Ventromedijalni prefrontalni korteks posreduje emocionalnu kontrolu u procesu odlučivanja. Orbitofrontalna kora prati moguće efekte senzornih stimulusa, dok prednji cingularni korteks procenjuje alternative akcija.

Hipoteza somatskih markera, prvobitno formulisana od strane Damazia (100), predlaže mehanizme putem kojih emocionalni procesi mogu voditi ponašanje, prevashodno donošenje odluka. Kada pojedinac donosi odluku, on mora proceniti dostupne podsticaje, koristeći kognitivne i emocionalne procese. U susretu sa složenim i konfliktnim izborima, odlučivanje bazirano isključivo na kogniciji često je insuficijentno, a kognitivni aparat prenapregnut. U ovakvim slučajevima, somatski markeri mogu pomoći pri donošenju odluke.

Emocije, kako ih definiše Damazio (101), predstavljaju promene u telu i stanju mozga, koje se javljaju kao odgovor na određeni stimulus. Fiziološke promene (mišićni tonus, frekvenca srca, lučenje endokrinih žlezda, postura, facijalna ekspresija) javljaju se u telu, prenose na mozak i transformišu u emociju, koja daje individualno značenje prezentovanom stimulusu koji. Tokom vremena, emocije i njima saglasne telesne promene postaju asocirane sa svakom pojedinačnom situacijom i njenim nekadašnjim ishodom. Po hipotezi somatskih markera, somatski signali povezani sa određenim stimulusima bivaju ponovo aktivirani u budućim susretima i daju ponašanje koje je sa njima u skladu. Prilikom donošenja odluka, pomenuti fiziološki znaci (ili „somatski markeri“) i njihove evocirane



emocije bivaju svesno ili nesvesno povezani sa prošlim ishodima, usmeravajući proces odlučivanja prema određenom ponašanju, a izbegavajući druga moguća ponašanja. Učenjem pojedinac stiče sposobnost predviđanja budućih ishoda određenih scenarija, povezanih sa određenim stimulusima. Ukoliko određeni stimulus odgovara pozitivnom ishodu u prošlosti, somatski marker deluje kao podsticaj, stimulišići osobu da u datom pravcu nastavi akciju. Ukoliko se, pak, stimulus poklapa sa negativnim prošlim ishodom, aktivirani somatski marker delovaće kao interni alarm, koji upozorava osobu da izbegne dati kurs aktivnosti. Na taj način, situaciono – specifični somatski markeri, bazirani na prošlim iskustvima i potkrepljeni s njihove strane, adaptivni su obrasci, koji pomažu pojedincu u usmeravanju ponašanja u pravcu povoljnijih ishoda.

Hipoteza somatskih markera predlaže amigdalnu, ventromedijalni prefrontalni korteks i orbitofrontalni korteks kao ključne neuralne sisteme zadužene za rasuđivanje i donošenje odluka (46). Kada se javi određeni stimulus, amigdala aktivira primarni emocionalni odgovor, dok ventromedijalni prefrontalni korteks pokreće sekundarni odgovor, koji upućuje na analizu. Stimulusi koji bezuslovno ili putem učenja izazivaju prijatna ili averzivna osećanja nazivaju se „primarni induktori“. Susret sa objektom koji izaziva strah ili dobitak velike sume novca su primeri primarnih induktora. Jednom prisutni, primarni induktori automatski i obavezno pokreću somatski odgovor. „Sekundarni induktori“ su stimulusi koji izazivaju sećanje ili pokreću misli o primarnom induktoru. Amigdala pokreće somatska stanja od strane primarnih induktora, dok je ventromedijalni prefrontalni korteks zadužen za pokretanje somatskih stanja od strane sekundarnih induktora.

Volja predstavlja svesno usmeravanje aktivnosti radi realizacije određenog cilja. Volja obuhvata svesnost sopstvenih podsticaja, motiva koji imaju karakter pokretačke snage; mogućnost suzbijanja za osobu neprihvatljivih ili suprotstavljenih podsticaja; mogućnost izbora između alternativa, što je praćeno doživljajem slobodne volje i mogućnost realizacije (102). Prema Behari (46), u realizaciji voljne aktivnosti učestvuju dva odvojena, ali interaktivna neuralna sistema: impulsivni i reflektivni. Ključna moždana struktura *impulsivnog sistema* je amigdala, koja pokreće emocionalne odgovore. Odgovori posredovani amigdalom su neposredni, aktiviraju se brzo i automatski i su kratkog života. Prijatni i averzivni stimulusi, ili samo predviđanje takvih stimulusa, predstavljaju okidače brzih, automatskih i obaveznih emocionalnih odgovora preko sistema amigdale. U amigdali se formira veza između karakteristika stimulusa i njegovih afektivnih/emocionalnih atributa (103). Afektivni odgovor se materijalizuje preko hipotalamusa i autonomnih jedara

moždanog stabla, što izaziva promene unutrašnje sredine i visceralnih struktura, kao i preko periakvaduktalne bele mase, dovodeći do promena facijalne ekspresije ili promene bihevioralnog pristupa. Ventromedijalni prefrontalni korteks je noseća struktura *reflektivnog sistema*. Kada se određena emocija barem jednom doživi, formira se neuralni obrazac tog emocionalnog stanja. Naknadno evociranje sećanja na prethodna iskustva reaktivira afektivne obrasce koji pripadaju određenom iskustvu. Kada se obrazac doživljenog iskustva ponovo aktivira, reflektivni sistem vrši inhibiciju impulsivnog i koči brzu akciju bez razmišljanja. Osoba ulazi u potentan proces donošenja odluka, gde komponentu izbora čini i refleksija posledica. Slabost reflektivnog sistema, dovodi do toga da osoba deluje brzo, automatski i bez jasne namere za akciju, odnosno da reaguje impulsivno. U ovoj tački ostavruje se tesna veza između sistema donošenja odluka i sistema inhibicije automatskih odgovora, čija disfunkcija predstavlja osnovu impulsivnog reagovanja.

Normalno funkcionisanje ventromedijalnog prefrontalnog korteksa zavisi i od integriteta drugih neuralnih sistema. Tu se prevashodno misli na sistem zadužen za reprezentaciju afektivnih obrazaca, čiju antomsku potporu daju insula i drugi somatosenzorni kortikalni regioni. Drugi sistem podrazumeva dorzolateralni sektor prefrontalnog korteksa i hipokampus, a zadužen je za procese pamćenja. Iz ovoga možemo zaključiti da proces donošenja odluka zavisi kako od emocionalnog sistema, tako i od sistema pamćenja. Oštećenje bilo kog od ova dva sistema, oštećuje sposobnost individue da donosi odluke koje su za dugoročno pozitivne. Ventromedijalni prefrontalni korteks predstavlja cerebralni region koji integriše dva navedena sistema, a njegovo oštećenje daje manifestacije kao što je alteracija emocionalnih iskustava, loš proces donošenja odluka i neprilagođeno socijalno funkcionisanje (85).

Prema doktrini instrumentalnog učenja, svaka diskrepanca očekivanog i stvarnog ishoda izabranih akcija utiče na buduće strategije odlučivanja. Da bi se proces odlučivanja odvijao dobro, neophodno je da sem iskustva u ovaj proces budu uključeni i podaci o spoljašnjoj i unutrašnjoj sredini, što sve objedinjuje prefrontalna kora. Aktivnost u lateralnoj frontalnoj kori tokom aktivacije radne memorije reprezentuje spoljnu sredinu, skupljajući senzorne informacije (senzorna integracija) i pripremajući optimalni motorni odgovor. Procena očekivanih ishoda akcije mora da uključi i faktor vreme, kao i potrebne snage i veštine, odnosno isplativost (2).

Orbitofrontalna kora kontinuirano procenjuje poželjnost svake akcije i prilagođava strategije odlučivanja aktuelnoj situaciji, kada prethodno uspešne akcije više ne daju prednost. U odabiru prave odluke orbitofrontalna kora razmatra statističku međuzavisnost vrednosti alternativnih opcija. To jedinki omogućava da odabere sledeću najpoželjniju opciju kada vrednost prethodno najpoželjnije akcije padne. U motivacionom ponašanju, uloga procene očekivane nagrade pripisuje se orbitofrontalnoj kori.

Ukoliko se okolina brzo menja ili je neizvesna, u odlučivanje se uključuje prednja cingularna kora. Neuronu u ovoj areji procenjuju ishode akcija i modulišu ponašanje prema uočenim greškama. U poređenju starih uspešnih odgovora i aktuelnih akcija generišu se nove strategije. Ovde se, takođe kombinuju informacije o troškovima i kooristima. Prednji cingularni korteks ima naročito bogate veze sa motornom korom.

Za donošenje odluka neophodno je i sadejstvo prefrontalne kore i bazalnih ganglija. Emocionalni aspekt aktivnosti zavisi od ventromedijalnog prefrontalnog korteksa, ventralnog strijatuma i amigdale. Kognitivni aspekti ponašanja se obrađuju u lateralnoj prefrontalnoj kori i dorzalnom kaudatusu, koji je neophodan za sprovođenje aktivnosti. Treći neuronski sistem je krug za autoaktivaciju, koji se sastoji od medijalne prefrontalne kore i unutrašnjeg dela paliduma. Bazalne ganglije imaju sposobnost da iz raspoloživih informacija izvuku bitne i potisnu efekat šuma.

#### ***2.1.4.4. Neurobiohemijaska podloga egzekutivnog sistema***

Dopamin se smatra ključnim neuroregulatorom u procesima bihevioralne adaptacije i anticipatornim procesima neophodnim za pripremu svih akcija koje za rezultat imaju realizaciju određenog cilja. Iz ovoga proizilazi da dopaminergička neurotransmisija ima centralnu ulogu u modulaciji različitih aspekata egzekutivnih funkcija (104). U prilog tome idu nalazi dobijeni u neuropsihološkim studijama vezanim za različite neurološke i psihijatrijske bolesti i poremećaje. Alteracija egzekutivnih funkcija kod pacijenta u ranoj fazi Parkinsonove bolesti sugerise na ulogu dopamina u regulaciji istih (105). Mentalni poremećaji koji podrazumevaju dopaminergičku disfunkciju, kao što je shizofrenija i hiperkinetski poremećaj, kao što pokazuju ameliorativnu akciju dopaminskih agonista i antagonista, takođe se karakterišu egzekutivnom disfunkcijom (106).

Brozovski je (107) krajem sedamdesetih godina prošlog veka prvi ukazao na relativno selektivnu ulogu prefrontalnog dopamina, u odnosu na druge monoamine, u regulaciji

prostorne radne memorije. Kasniji radovi rasvetlili su specifičan doprinos dopaminergičke neurotransmisije radnoj memoriji, na psihološkom (108), anatomskom (109), celularnom (110) i molekularnom (receptorskom) (111) nivou analize. Svoje dejstvo u regulaciji radne memorije dopamin ostvaruje delujući preko D1 dopaminskih receptora (112).

Radna memorija nije jedina egzekutivna funkcija modulirana od strane dopamina. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama sugeriraju na dodatnu ulogu dopaminske neurotransmisije u regulaciji selektivne pažnje (113). Pojedini autori smatraju da efekat dopamina na formiranje atentivnog seta može biti objašnjen u sklopu efekta dopamina na modulaciju radne memorije, s obzirom na veliku bliskost dve navedene egzekutivne komponente (114). Ovaj stav konzistentan je sa opservacijom da deficiti radne memorije, uslovljeni deplecijom prefrontalnog dopamina, značajno zavise od prisustva distraktnog stimulusa u odloženom intervalu (115). Osim toga, utvrđeno je su dopaminski D1 receptori značajni za stabilizaciju reprezentacija, koja uslovljava njihovu zaštitu u uslovima distrakcije (116).

Mezokortikalna dopaminska modulacija, osim međusobno komplementarnih sistema selektivne pažnje i radne memorije, odnosi se i na procese izmene mentalnog seta (117, 118). Dok je aktivnost D1 dopaminskih receptora daje molekularnu potporu radnoj memoriji i pažnji, vezivanje dopamina za D1 i D2 ključno je za izmenu mentalnog seta, tj. mentalnu fleksibilnost (119). Aktivacija D1, D2 i D4 dopaminskih receptora u medijalnom prefrontalnom korteksu ključna je za proces donošenja odluka (112).

Mezolimbički dopaminergički sistem koji se projektuje u nukleus akumbens omogućava prevazilaženje teškoća u prevazilaženju veće nagrade (120). Nukleus akumbens bi zajedno sa prednjom cingularnom korom bio uključen u procese povezane sa nagradom i reaguje kada očekivana nagrada nije dobijena, a što se povezuje sa prolaznom depresijom mezencefaličkih dopaminergičkih neurona. Koaktivacija dorzolateralne prefrontalne kore i prednjeg cingularnog korteksa dobija se u toku praćenja funkcionisanja jedinice i uključena je egzekutivne funkcije.

Neuropsihološke studije zasnovane na metodu neuroimidžinga nude jasne dokaze u prilog činjenici da noradrenergni sistem, posebno cerulo-kortikalne noradrenergičke projekcije usmerene ka različitim centrima prednjeg mozga, modulira izmenu atentivnog seta (114). Takođe, postoje i nalazi da manipulacija noradrenergičkim sistemom menja funkciju radne memorije, na način sličan efektima dopaminske neuromodulacije (121). Paralelne

studije ukazuju na ulogu centralnog, prevashodno prefrontalnog, noradrenalina na funkciju pažnje (122).

Funkcija serotonina u prefrontalnim procesima manje je proučavana u odnosu na funkciju kateholamina. Ipak, danas se u literaturi susrećemo sa jasnim dokazima da serotoninska neurotransmisija ima ulogu u regulaciji radne memorije (123), te da su unutar dorzolateralnog prefrontalnog korteksa serotoninski 5HT-2A i 5HT-3 receptori smešteni na istim piramidalnim neuronima kao i dopaminski receptori. Disrupcija serotonergnih mehanizama može biti odgovorna za perseverativno, nefleksibilno ponašanje, uključujući teškoće u detekciji grešaka, oštećen odgovor na kaznu ili izostanak nagrade i deficit u inhibitornoj kontroli. Rezultati brojnih studija ukazuju da je koncentracija metabolita serotonina, 5-hidroksi-indol-sirćetne kiseline, značajno redukovana kod svih pacijenata sa lošom kontrolom impulsa, najviše kod pacijenata sa antisocijalnim i border-line poremećajem ličnosti. Pretpostavlja se da nizak nivo 5-hidroksi-indol-sirćetne kiseline, predstavlja značajniji indikator loše kontrole impulsa nego depresivnosti (92).

Funkcija bazalnog holinergičkog sistema koji se projektuje u cerebralni korteks dovodi se u vezu sa procesima učenja, radne memorije i pažnje (124). Holinergička aktivnost smatra se važnom i za procese izmene mentalnog seta (125), a predilekcionim mestom ove aktivnosti smatra se parijetalni korteks (126).

Modulacija fronto-egzekutivnih funkcija od strane različitih neurobiohemijjskih sistema mozga rasvetljava stepen specifičnosti ovih „nespecifičnih“ neuromodulatornih puteva koji je do sada bio potcenjen. Svi pomenuti neurotransmiterski sistemi interaguju u prefrontalnom korteksu na nivou piramidalnih neurona, kao i na nivou funkcionalnih modula, sa ciljem da optimizuju sveukupnu egzekutivnu kontrolu (114).

## **2.2. ZAVISNOST OD PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI**

### **2.2.1. Osnovni pojmovi**

Zbog svojih medicinskih, ekonomskih i društvenih posledica zavisnost od psihoaktivnih supstanci je u velikom broju zemalja problem od nacionalnog značaja (127). Deseta međunarodna klasifikacija bolesti (128) i Četvrta američka psihijatrijska klasifikacija

(129), o alkoholizmu i narkomaniji ne govore kao o bolestima zavisnosti, nego ovaj pojam definišu kao mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja nastale zbog upotrebe (psihoaktivne) supstance.

Pod pojmom *psihoaktivne supstance (PAS)* podrazumevaju se sve one supstance, odnosno hemijska jedinjenja, koja deluju na centralni nervni sistem, izazivajući značajne promene u doživljavanju i ponašanju osobe. U tom smislu, one su -psihoaktivne, baš iz razloga što utiču na centralni nervni sistem na takav način da izazivaju promene subjektivnih stanja (130). Zapaža se da je glavna odrednica koja kategorizuje pojam psihoaktivne supstance dejstvo iste na glavne funkcije centralnog nervnog sistema. Promene u moždanoj aktivnosti, koje nastaju pod dejstvom hemijskih supstanci, a koje se dijagnostikuju kao patološke, dovode do toga da se takve supstance klasifikuju kao “droge”, “psihoaktivne“, ili pak kao supstance koje “izazivaju poremećaje za supstancu vezane”, prema četvrtoj američkoj psihijatrijskoj klasifikaciji (131). Još uvek postoje izvesne nedoumice i nepreciznosti u vezi sa egzaktnošću i specifikacijom ovih naziva, ali jedno je sigurno - psihoaktivnom supstancom se može smatrati svaka hemijska materija koja po unošenju u organizam menja psihičke funkcije, odnosno deluje na svest, mišljenje, raspoloženje i ponašanje. Ove materije mogu biti prirodnog, biljnog i životinjskog, ili sintetskog porekla, a njihovom zloupotrebom dolazi do postepenog razvoja bolesti zavisnosti, odnosno, do oštećenja mentalnog i fizičkog zdravlja, kao i pada kvaliteta profesionalnih, porodičnih i socijalnih relacija (132).

U odnosu na potencijal da izazovu zavisnost i druga oštećenja zdravlja, razlikujemo psihoaktivne supstance čija je upotreba:

- društveno prihvaćena i široko rasprostranjena, uz eventualna ograničenja vezana za uzrast (kakav je, naprimer, alkohol);
- dozvoljena, ali uz strogu kontrolu proizvodnje i prometa supstance (pojedini lekovi, mahom psihofarmaci i analgetici);
- društveno neprihvaćena i zakonski sankcionisana. Ove psihoaktivne supstance poznate su kao (**opojne**) **droge**, a njihova proizvodnja, promet i (u nekim zemljama) posedovanje smatra se krivičnim delom. Tu spadaju heroin, kokain, marihuana, amfetamini, LSD,...

Posmatrano u širem smislu, prema kriterijumu *zakonske regulative*, odnosno društvene prihvatljivosti, psihoaktivne supstance se dele na:

- *legalne* - u svakodnevnom životu su najrasprostranjenije (alkohol i duvan), oporezovane i od strane države kontrolisane, a u pojedinim slučajevima izdaju se isključivo uz lekarski recept (npr, benzodijazepini);
- *ilegalne* - usled nesumnjive štetnosti po pojedince i društvo u celosti, zakonom su zabranjene, što će reći da njihova upotreba nije u skladu sa normama društva, pa su posedovanje, proizvodanja i prodaja ovih supstanci po zakonu kažnjivi (npr. kokain, heroin, marihuana, LSD, itd.) (133).

Kada su u pitanju različiti oblici korišćenja psihoaktivnih supstanci, potrebno je spomenuti da se na samoj granici između zdravlja i patologije, nalazi oblik *problemskog* ili *rizičnog uzimanja psihoaktivnih supstanci*. Ovaj obrazac upotrebe psihoaktivnih supstanci tiče se lične odluke i životnog stila individue, i ne zadovoljava kriterijume štetne upotrebe i zavisnosti, te u tom smislu može, ali i ne mora da utiče na zdravlje osobe (131).

Pod *štetnom upotrebom* psihoaktivnih supstanci (abuzus), podrazumeva se povremeno uzimanje PAS koje može da ošteti mentalno (primer je pojava epizoda depresije kod težeg opijanja) i fizičko zdravlje (npr. nastanak hepatitisa kod zloupotrebe droga). Ovde je prisutan oblik psihičke, ali ne i fizičke zavisnosti. U literaturi se, međutim, često može sresti i pojam *zloupotrebe* psihoaktivnih supstanci, kojim se označava svaka upotreba supstanci koja nije u skladu sa društvenim normama i zakonom. Ili bilo koja upotreba zabranjenih supstanci ili neprepisanih lekova, kao i ekscesivna i štetna upotreba legalnih supstanci kao što su alkohol i duvan (131, 134).

Odbor eksperata Svetske zdravstvene organizacije definiše 1957. godine *toksikomaniju* kao stanje periodičnog ili hroničnog trovanja štetnog za pojedinca i društvo, prouzrokovanog ponavljanim uzimanjem prirodnih ili sintetskih droga. Isti odbor 1964. godine predlaže zamenjivanje termina toksikomanija terminom *zavisnost od leka*, što je u savremenim klasifikatornim sistemima preraslo u pojam *zavisnost od psihoaktivnih supstanci*.

Danas nema jedinstvene definicije zavisnosti. Veliki klasifikatorni sistemi, DSM-IV i MKB-10, postavljaju generičke kriterijume, zajedničke za dijagnostiku zavisnosti od alkohola, droga i drugih psihoaktivnih supstanci. U obe klasifikacije zavisnost od opijata definiše se kao klaster psiholoških, bihevioralnih i kognitivnih simptoma, koji zajedno

ukazuju na ponovljeno i kontinuirano uzimanje opijata, uprkos svim problemima vezanim za to uzimanje. Iako dve klasifikacije koriste drugačiji «rečnik» u opisivanju simptoma potrebnih za postavljanje dijagnoze, obe zahtevaju prisustvo najmanje tri kriterijuma u trajanju od godinu dana. Suštinska razlika u kriterijumima, takođe, ne postoji.

Prema MKB-10, konačnu dijagnozu zavisnosti trebalo bi postaviti ako postoje najmanje tri od šest navedenih kriterijuma, „manifestovanih ili doživljenih“ u periodu od godinu dana. Ti kriterijumi su sledeći:

- jaka i uporna želja ili osećanje prinude;
- otežana kontrola nad ponašanjem oko uzimanja PAS, koja se uzima u većim količinama i dužim periodima nego što je planirano;
- apstinencijalni sindrom, nakon prestanka uzimanja ili smanjenja količine PAS;
- porast tolerancije- potreba za značajnim povećanjem količine PAS da bi se dostigli efekti koji su se ranije javljali u nižim dozama (u odmakloj fazi bolesti karakterističan je pad tolerancije);
- progresivno zanemarivanje alternativnih zadovoljstava ili interesovanja;
- poremećaj svesnosti o posledicama (128).

Svetska zdravstvena organizacija u svojoj Desetoj međunarodnoj klasifikaciji bolesti (128), kategoriše poremećaje zdravlja koji se razvijaju upotrebom psihoaktivnih supstanci prema vrsti psihoaktivnih supstanci koje se koriste, označivši sve te poremećaje zajedničkim nazivom mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja zbog upotrebe psihoaktivnih supstanci (F10-F19). Tako se navode mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom sledećih vrsta psihoaktivnih supstanci: *alkohola* (F10), *opijata* (F11), *kanabinoida* (F12), *hipnotika* ili *sedativa* (F13), *kokaina* (F14), *drugih stimulansa*, uključujući i *kofein* (F15), *halucinogena* (F16), *duvana* (F17), *isparljivih rastvarača* (F18), i kao poslednja kategorija–poremećaji nastali *kombinovanjem* brojnih droga i upotrebom *drugih* psihoaktivnih supstanci (F19).

Zavisnost obuhvata psihičku i fizičku zavisnost. ***Psihička zavisnost*** predstavlja snažnu želju za uzimanjem psihoaktivnih supstanci, i manifestuje se kroz pojavu nelagodnosti, emocionalne tenzije i straha, te se usled toga kod zavisnika rađa neodoljiva potreba za povremenim ili trajnim konzumiranjem psihoaktivnih supstanci. Odlikuje se još i gubitkom kontrole nad količinom unete psihoaktivne supstance, i predstavlja sastavni deo



mehanizma emocionalne i socijalne adaptacije ličnosti na uzimanje iste. **Fizička zavisnost** je stanje koje se manifestuje intenzivnim funkcionalnim poremećajima kada se prekine unošenje ili značajno smanji količina psihoaktivne supstance. Osnovni klinički fenomeni koji karakterišu fizičku zavisnost su poremećaj tolerancije i razvoj znakova apstinencijalne krize u slučaju naglog prekida unošenja psihoaktivne supstance. Porast tolerancije može biti metabolički uzrokovan (smanjuje se bioraspoloživost supstance) i sreće se kod korišćenja barbiturata, alkohola i opijata. Farmakodinamska tolerancija nastaje usled smanjenja broja receptora, njihove responsivnosti ili intraćelijskih procesa, i sreće se kod prethodno pomenute tri supstance, kao i kod amfetamina, kokaina, nikotina i kofeina, a bihevioralna ili uslovljena tolerancija je kompenzatorni mehanizam mozga, i sreće se kod većine supstanci (127, 134,135, 136, 137).

U odnosu na termin *zavisnost*, koji koristimo u našem jeziku na prethodno opisani način, anglosaksonska literatura razlikuje dva pojma: *dependence* i *addiction*. *Dependence* se doslovno prevodi kao „zavisnost“, a razvija se kada se neuroni adaptiraju na dejstvo droga i normalno funkcionišu samo u njihovom prisustvu. Kada se droga ne uzme dolazi do reakcija koje čine apstinencijalnu krizu. Termin *addiction* prevodi se, između ostalog, i kao „loša navika“ i „predatost nečemu“ i označava kompulzivno uzimanje određene psihoaktivne supstance, odnosno gubitak kontrole nad snažnom potrebom da se uzme droga, uprkos saznanju o mogućim štetnim posledicama. *Dependence* i *addiction* su posredovani neurobiohemijskim promenama u različitim delovima mozga. Zavisnost (*dependence*) nastaje kao posledica promena u talamusu i moždanom stablu, dok su za kompulzivno uzimanje (*addiction*) droga odgovorne promene u mezolimbimbickim dopaminergičkim strukturama („centar za nagradu ili zadovoljstvo“). Tako je moguće da se kod jedne osobe razvije zavisnost bez razvoja adikcije, dok skoro po pravilu, adikciju prati i zavisnost. Primer su osobe koje se nalaze na tretmanu hroničnog bola morfonom. Oni razvijaju zavisnost i ako se prekine sa uzimanjem morfina dobijaju apstencijalne tegobe. Međutim, oni nisu kompulzivni korisnici morfijuma i ne moraju razviti adikciju. Sa aspekta ovih tumačenja, *dependence* bi terminološki odgovaralo fizičkoj zavisnosti, a *addiction* psihičkoj (127).

U nacrtu naredne verzije Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje Američke psihijatrijske asocijacije, DSM-V, eliminiše se kategorija „zloupotreba supstanci i zavisnost“ („substance abuse and dependence“) i menja terminom „zavisnost i srodni poremećaji“ („addictions and related disorders“). Eliminacijom kategorije *dependence* pravi se bolja diferencijacija između kompulzivnog traženja i uzimanja droge i normalnog

fiziološkog odgovora receptora na prisustvo/odsustvo psihoaktivne supstance, manifestovanog kroz toleranciju i apstinencijalni sindrom. Nova kategorija bolesti zavisnosti uključuje poremećaje vezane za upotrebu različitih psihoaktivnih supstanci, a dijagnostički kriterijumi biće veoma slični onima koji se nalaze u tekućoj DSM-IV klasifikaciji. Zanimljivo je dodavanje novog kriterijuma, *žudnja za drogom* („drug craving“), dok će kriterijum „problemi sa policijom“ biti eliminisan zbog kulturoloških razlika, koje onemogućavaju internacionalnu primenu ovog kriterijuma (138).

Prethodno u tekstu istaknuto je da Deseta međunarodna klasifikacija bolesti (128) i Četvrta američka psihijatrijska klasifikacija (129) o zavisnosti od alkohola i droga ne govore kao o bolestima zavisnosti, nego ove pojmove definišu kao mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja koji su nastali zbog upotrebe (psihoaktivnih) supstanci. Međutim, vodeći savremeni naučnici i istraživači ističu da je zavisnost od heroina hronična recidivirajuća bolest, koju karakterišu kompulzivno traženje i konzumiranje heroina, kao i neurohemijske i molekularne promene mozga, koje su izazvane upotrebom supstance. Smatra se da upravo navedene biološke promene dovode redizajniranja u hijerarhiji potreba i želja, i uspostavljanja novih prioriteta, povezanih sa upotrebom droge (139).

### **2.2.2. Etiologija zavisnosti od psihoaktivnih supstanci**

Kada su u pitanju faktori koji doprinose nastanku zavisnosti od psihoaktivnih supstanci u literaturi se najčešće razmatra doprinosi bioloških, socijalnih i psiholoških činilaca. Pretpostavlja se da kod svake osobe pojedinačno postoji specifičan set bioloških, socijalnih i psiholoških faktora koji doprinose nastanku bolesti zavisnosti i da važnost pojedinih faktora varira u zavisnosti od stadijuma zavisnosti. Na primer, dostupnost droga, pritisak vršnjaka i socijalna prihvatljivost mogu biti od velikog značaja prilikom faze eksperimentisanja sa drogama, dok se neki drugi faktori pokazuju kao značajni u fazi nastajanja zavisnosti (biološki i psihološki) (131).

Najveći doprinos rasvetljavanju značaja *genetike*, odnosno bioloških faktora, daju blizanačke studije, iako je njihova uloga najviše ispitivana u oblasti alkoholizma. Još od vremena antičke Grčke uočeno je da se alkoholizam češće javlja u određenim porodicama. Potomci alkoholičara imaju tri do pet puta veću šansu da razviju alkoholizam (140). U švedskoj adoptivnoj studiji, koju su sproveli Klonindžer i saradnici (141), utvrđeno je da je alkoholizam determinisan i genetskim faktorom, ali i da je ovaj uticaj prominentniji kod

muškaraca. Rezultati istraživanja koja su se bavila zloupotrebom marihuane i kokaina, sprovedena na 1934 blizanačka para, pokazuju da su faktori okruženja i karakteristika porodice značajniji u odluci da se krene sa korišćenjem, dok su geni odgovorniji za prelazak zloupotrebu navedenih supstanci u zavisnost (142). Paradigma „čekića i nakovnja“ je slikovit prikaz odnosa uticaja gena i spoljašnjih faktora, u smislu da su spoljašnji faktori simbolizovani kroz „čekić“, čiji udarac u značajnoj meri može da oblikuje ili čak ošteti „slab nakovanj“, odnosno genetski potencijal (143). Istraživanja na laboratorijskim životinjama ukazuju da se senzibilnost na toksičnost supstanci (alkohol, kokain, opijati) nasleđuje, a ista se smatra značajnim faktorom u nastajanju alkoholizma (manja senzibilnost, veća šansa za nastajanje alkoholizma). Kada je u pitanju upotreba ilegalnih droga, konkordantnost kod jednojajčanih blizanaca iznosi 26%, a kod dvojajčanih 16,5%. Generalno, studije pokazuju da 30% varijabilnosti otpada na uticaj gena, 25% na karakteristike porodice, a ostatak varijanse na ostale spoljašnje okolnosti. Važnost genetskog uticaja varira u zavisnosti od supstance, i kod sedativa, marihuane, psihostimulanasa i heroina je značajnija od ostalih faktora (131).

Najeminentniji istraživači iz oblasti zavisnosti iznose da su sa neuropsihološkog aspekta smanjena osetljivost na nagradu, smanjena kognitivna kontrola i povećana senzitivnost memorije na droge i sa njom povezane stimulusi, zapravo činioci vulnerabilnosti za nastanak zavisnosti (144).

U spektru *socijalnih* faktora, značajnim se smatraju sociodemografske karakteristike, kao socio-ekonomski uslovi u kojima osoba odrasta. Sigurno je da limitirajući socio-ekonomski uslovi mogu podstaći mlade ljude da se afirmišu korišćenjem psihoaktivnih supstanci, kao što je poznato da u nižim socio-ekonomskim slojevima upotreba alkohola kreće ranije, čak u preadolescentnom periodu. Različite supstance su popularne u različitim sektorima društva, u različitim vremenskim periodima. Heroin je bio najpopularniji tokom 80-tih godina prošlog veka kod srednje klase (143, 145), a nakon brojnih kampanja o štetnosti heroina i brojnih preventivnih akcija, danas imamo situaciju rasprostranjenije upotrebe drugih psihoaktivnih supstanci, dok u našoj sredini alkohol sve više dobija na značaju (102). Dostupnost supstanci, socijalna prihvatljivost, pritisak vršnjaka su svakako faktori koji utiču na učestalost korišćenja droga. Na primer, pokazalo se da manja dostupnost i veća cena supstanci svakako utiče na smanjivanje korišćenja supstanci. Međutim, socijalni, kulturni i ekonomski faktori ne sudeluju sinergizovano, nekada prevagne značaj jednih, a nekada drugih. Primer za to je skok upotrebe kokaina krajem 70-ih godina prošlog veka uprkos njegovoj visokoj ceni i zakonskim sankcijama. Njegova upotreba je pala tokom 80-ih nakon

nekoliko medijskih predstavljanja smrtnih ishoda upotrebe kokaina, uprkos tome što je tada njegova cena bila niža u odnosu na prethodni period (131). Karakteristike porodice u kojoj mlada osoba odrasta, uticaj medija, procesa socijalizacije i modelovanja, takođe predstavljaju značajne socijalne faktore za pojavu zavisničkog ponašanja (134, 146, 147, 148).

Najčešće spominjani *psihološki činoci* su, loša kontrola impulsa, niska tolerancija na frustracije, pasivne strategije prevladavanja stresa i neprijatnih osećanja, dominacija principa zadovoljstva, naučeni model suočavanja sa stresom (pri čemu različiti vidovi učenja imaju različit značaj kod upotrebe različitih vrsta droga), samomedikacija primarnih mentalnih poremećaja, odbrana i adaptacija u procesu prilagođavanja, želja za iskustvima intenzivne prijatnosti, poboljšanje socijalnih i kognitivnih performansi. Suština je u tome da svaka osoba koja se odluči da uzme drogu očekuje da će se osećati bolje (131, 134, 137, 148, 149, 150, 151, 152, 153). Iako se teško mogu napraviti sve linije razdvajanja između osoba koje koriste droge i koje to nikada ne čine, autori često pokušavaju da odrede specifičnosti zavisne individue, pri čemu ne postoji dovoljna empirijska potpora da su osobine ličnosti isključivi, pa često ni dovoljni uzročnici ovakvog ponašanja (154).

Termin „zavisnički karakter“ podrazumeva stil odgovora na spoljašnji i/ili unutrašnji stres, u okviru kojeg su angažovane repetitivne i stereotipne odbrane od suočavanja sa štetnim posledicama zavisničkog ponašanja. Pored toga, zavisničko ponašanje je odgovor na osećanje bespomoćnosti, pri čemu se isto idealizuje i preferiranu odnosu na interpersonalnu podršku i komunikaciju u konfliktnim situacijama. Ako bi osoba sa takvim osobinama zadovoljavala kriterijume poremećaja ličnosti, onda bi dijagnoza bila zavisnički poremećaj ličnosti (addictive personality disorder). Prema ovom konceptu, bez poricanja i idealizovanja zavisničko ponašanje ne bi bilo moguće. Pored toga, minimiziranje problema, racionalizacija, projektovanje odgovornosti na druge ljude su takođe vrste odbrana koje omogućavaju zavisničko ponašanje. Autor ovog koncepta (137) naglašava razliku između zavisničkog karaktera kao psihološke kategorije od biološki determinisanog poremećaja, odnosno fizičke zavisnosti (promene na mozgu uzrokovane ponavljanim izlaganju dejstvu supstanci), koji zahteva medikaciju, kao što postoji razlika između depresivne strukture ličnosti i depresije kao biološki uzrokovanog poremećaja, iako se njihovi simptomi preklapaju. Adiktivni karakter se često sreće kao premorbidna karakteristika, premda zavisnost može nastati i na terenu drugačijih karaktera. Adiktivnom karakteru može biti pridružen neurotski nivo funkcionisanja, fizička zavisnost, granična organizacija ličnosti i višestruka psihološka zavisnost (137).

Različiti faktori igraju različitu ulogu u korišćenju različitih droga, kao i što različiti faktori imaju različit značaj kod različitih osoba. U tom smislu, multifaktorski model možda može dati najsmislenije smernice za razumevanje i tretman zavisnosti od psihoaktivnih supstanci. U tom smislu, u etiologiji zavisnosti od psihoaktivnih supstanci navode se četiri grupe činilaca:

- *radoznalost* (posledica nesigurnosti i emotivne nestabilnosti)
  - kao želja da se smanji disfornično osećanje (mrzovoljno-depresivno)
  - kao želja da se poboljša funkcionisanje
  - pritisak sredine da se oseća prijatno i samouvereno (high)
- *porodična nesigurnost* (odbacivanje od strane roditelja, preterana očekivanja, nedostatak jednog od roditelja, alkoholizam u porodici, itd.)
- *psihopatološki poremećaji*, kada je zavisnost simptom afektivnih poremećaja, poremećaja ličnosti, anksioznih poremećaja ili težih duševnih oboljenja
- *uslovljeno ponašanje*, ili naučeno ponašanje, navika (habitucija) jer se u početku pri uzimanju psihoaktivnih supstanci povećava produktivnost i popravlja raspoloženje (155).

Prema Sakomanu (156), zavisničko ponašanje je određeno specifičnim međuodnosom nekoliko faktora: funkcionalnosti porodice, odnosno kvaliteta vaspitanja, biopsihološke dispozicije ili genetike, karakteristika i uticaja okruženja u kom osoba odrasta (dostupnost droga, pritisak vršnjaka, trendovi zabave, negativni uticaji medija, kvaliteta i organizovanosti školskih i drugih programa prevencije).

### **2.2.3. Neurofiziološke osnove bolesti zavisnosti**

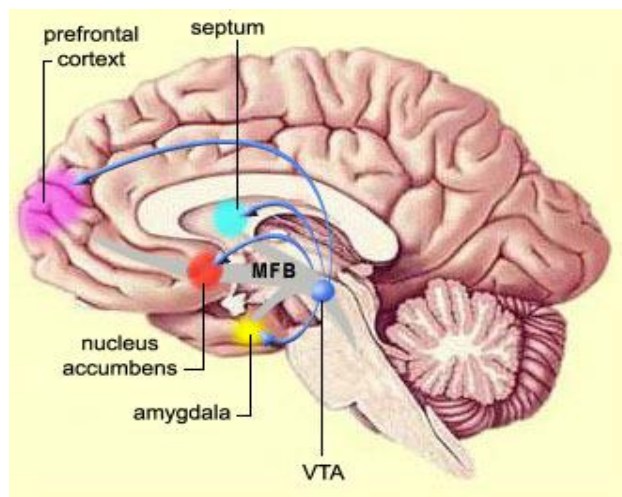
Zavisnost od psihoaktivnih supstanci je poremećaj funkcionisanja mozga koji nastaje kao posledica ponavljenih intoksikacija drogom. Jedna od karakteristika zavisnosti je povratna želja za uzimanjem droge, čak i nakon mnogo godina apstinencije, i narušena sposobnost zavisnika da potisne potragu za drogom kao odgovor na tu želju. (Dugo)trajna vulnerabilnost u odnosu na recidiv primarna je karakteristika zavisnosti, prepoznata kao važan deo u kome bi farmakoterapijske intervencije trebalo da deluju. Razumevanje neuobioloških osnova žudnje, recidiva, izbora (donošenja odluka) i kontrole ponašanja predstavlja osnov za razumevanje, planiranje i usmeravanje farmakoterapijskog tretmana zavisnika (127).

Činjenica da vulnerabilnost na recidiv kod zavisnika može da traje više godina nakon uspostavljanja apstinencije, ukazuje da zavisnost u osnovi ima dugogodišnje promene u funkcionisanju mozga. Adaptacija neuralnih sistema na prisustvo dugotrajnih fizioloških stimulusa poznata je kao neuroplasticitet. Adaptacija se razvija na različitim nivoima, počev od celularnog nivoa pa do široke lepeze remapiranja u korteksu, a sve kao odgovor na postojeću povredu/promenu (157). Možemo reći da razumevanje neurobioloških promena nastalih kao rezultat ponavljane ekspozicije psihoaktivnim supstancama predstavlja, između ostalog, i shvatanje fizioloških mehanizama supstancom indukovanoog neuralnog plasticiteta.

Najveći broj studija se koncentrisao na ulogu dopamina u procesu zavisnosti od droga. Istraživanja rađena još 70-ih godina prošlog veka su dokazala da akutna primena droga koje se zloupotrebljavaju povećava transmisiju i koncentraciju dopamina u bazalnim ganglijama, dominantno u mezolimbickom dopaminskom putu, mozga što se smatra ključnim za njihov efekat nagrade i zadovoljstva (158,159).

### ***2.2.3.1. Mehanizmi nagrade i zadovoljstva***

Utvrđeno je promene tokom prirodnih zadovoljstava i zadovoljstva koja su izazvana upotrebom droga imaju zajedničke puteve i slične mehanizme delovanja. Zadovoljstvo je pokretač mentalnih aktivnosti i najsnažniji vodič ponašanja. Centar zadovoljstva je vrlo kompleksan, međutim u okviru njega ipak postoji nekoliko osnovnih struktura koje imaju fundamentalnu ulogu. On prvenstveno podrazumeva dve male grupe neurona: ventralnu tegmentalnu areu (VTA) i nukleus akumbens (NAc) i njihove neuronske veze. Navedene neuralne projekcije poznate su kao mezolimbicki dopaminergički put. Hemijski medijator koji održava vezu između ove dve grupe neurona je dopamin. U cilju postizanja zadovoljstva, dopamin se iz ventralnog tegmentuma oslobađa i u amigdalu i u prefrontalni korteks (mezokortikalni dopaminergički put).



Slika 2. Reward centre (centar zadovoljstva)

U vreme delovanja droga dolazi do ekscesivne aktivacije neurona u mezolimbickom dopaminergickom putu. Postoji i veliki broj prirodnih načina da se aktiviraju mezolimbicki dopaminergicki neuroni, ali je oslobađanje dopamina nakon uzimanja droga mnogo eksplozivnije i pruža intenzivnije zadovoljstvo nego kada se oslobađanje dešava putem fizioloških procesa (160). Možemo reći da akutna gratifikacija posredstvom droge, zapravo, predstavlja uzurpaciju prirodnih mehanizama nagrade.

Danas znamo da samo povećanje koncentracije dopamina nije dovoljno da bi se objasnio proces zavisnosti. Aktivacija procesa nagrađivanja uz posredovanje limbickih struktura značajna je u procesima akutne intoksikacije drogama, dok dalju ulogu u razvoju zavisnosti preuzimaju druge strukture mozga, pre svega prefrontalni korteks, ali i supkortikalne strukture kao što su hipokampus i amigdala, uz istovremeno prenošenje fokusa sa dopaminergickog sistema neurotransmisije na glutamatergni (161).

### 2.2.3.2. Motivaciono ponašanje

Neurobiologija se u aktivaciji motivacionog ponašanja fokusirala na tri oblasti mozga: amigdala, prefrontalni korteks i nukleus akumbens. Amigdala je, uglavnom, odgovorna za emocionalno pamćenje, dok je nukleus akumbens vezan za nagrađivanje. Prefrontalni korteks procenjuje sveukupnu motivacionu značajnost i određuje intenzitet bihejvioralnog odgovora (127).

**Dopamin i ventralni tegmentum.** Projekcije iz ventralnog tegmentuma oslobađaju dopamin širom mreže dopaminskih puteva kao odgovor na relevantni događaj. Kada relevantni događaj ponovljenim izlaganjem postane poznat, do porasta dopamina dolazi i u

situacijama kada se događaj samo nasluti, to jest kada se pojavi uslovljeni stimulus koji predviđa događaj. U tom slučaju uslovljeni stimulus nastavlja da aktivira oslobađanje dopamina (162, 163). U većini prirodnih situacija u kojim naučene asocijacije prate relevantni ili motivacioni događaj, dopamin će biti oslobođen kao deo sveukupnog doživljaja. Tako dopamin vrši dve funkcije u mreži:

- pobudjuje organizam na pojavu novog upadljivog stimulusa i tako podstiče neuroplasticitet (učenje);
- pobuđuje organizam na nastupajuću pojavu poznatog motivacionog događaja na osnovu naučenih asocijacija koje su napravljene u vezi sa događajem.

Prema tome, do porasta dopamina u cilju postizanja zadovoljstva dolazi:

- direktnom stimulacijom nastalom kao posledica direktne percipiranih događaja ili stanja (na primer, kada se droga akuelno uzima);
- indirektnom stimulacijom iz amigdale, kada se pobudjenost javlja kao posledica emotivnih prisećanja ili prepoznavanja.

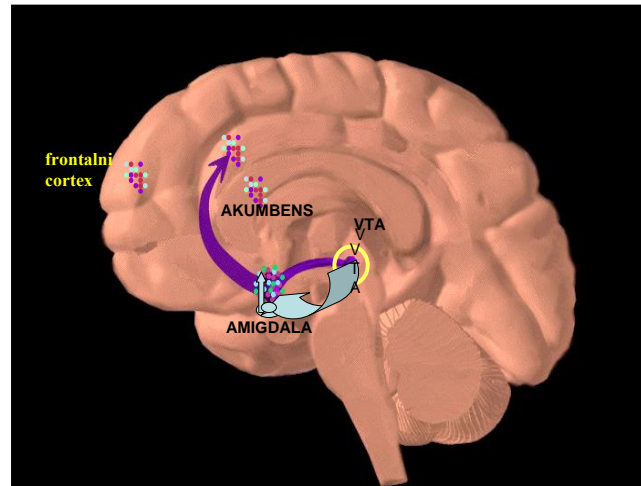
**Nukleus akumbens.** Akumbens sadrži dva funkcionalno odvojena dela, koru i jezgro. Kora ima snažne međusobne veze sa ventralnim tegmentumom. Dopaminergička inervacija iz ventralnog tegmentuma ka kori akumbensa značajna je u modulaciji motivacione značajnosti. Nasuprot tome, jezgro je anatomski povezano sa prefrontalnim korteksom. Uloga jezgra akumbensa ne zavisi od dopaminergičkih aferenata, nego od glutamatergičkih aferenata iz prefrontalnog korteksa (164).

**Amigdala.** Amigdala je struktura mozga čija je primarna uloga emocionalno pamćenje, tj. formiranje i skladištenje sećanja asociiranih sa određenim emocionalnim događajima. Iako amigdala, sama po sebi, ne predstavlja mesto skladištenja informacija u sistemu dugotrajne memorije, konsolidacija sećanja u drugim moždanim regionima jedna je od njenih uloga (165). Amigdala je zadužena za determinaciju koje sećanje će biti uskladišteno, a koje ne, koristeći kao osnovni princip determinacije intenzitet emocionalnog odgovora koji je određeni događaj proizveo. U kontekstu motivacionog ponašanja, amigdala je posebno značajna u utvrđivanju naučenih asocijacija između motivaciono značajnih događaja i neutralnih stimulusa koji su postali prediktori događaja. To je upravo objašnjenje jednog od pravila apstinencije, zašto treba izbegavati mesta, ljude i druge po asocijativnosti povezane događaje.



Sa aspekta zavisnosti, sistem nagrade (reward system) se može podeliti na dva dela: ushodni (bottom up) ili *reaktivni sistema nagrađivanja*, koji ima zadatak da signalizira neposrednu percepciju prijatnih i neprijatnih senzacija, na primer bola ili zadovoljstva i nishodni (top-down) ili *reflektivni sistem nagrađivanja*.

*Reaktivni sistem nagrađivanja* čine: ventralni tegmentum, nukleus akumbens, amigdala i njihove veze.



Slika 3. *Reaktivni sistem nagrađivanja*

Amigdala je značajna struktura emocionalnog učenja i sećanja, u okviru čega je i učenje o nagradi. Veze dobijene od dopaminskih neurona ventralnog tegmentuma uzrokuju da amigdala razvije adaptivne promene koje uslovljavaju pamćenje nagrade, uključujući ne samo sećanje na zadovoljstvo, nego i sećanje na znake iz okoline povezane sa doživljajem zadovoljstva.

Kada se učenje nagrade u amigdali jednom uslovi, veze amigdale sa dopaminernim neuronima iz ventralnog tegmentuma kasnije prenose poruku da li je otkriveno nešto što je vezano za prethodno nagrađujuće iskustvo uzimanja droga. Nakon ponavljano izlaganja drogama, ovaj reaktivni sistem nagrađivanja „uči“ da aktivira ponašanja potrage za drogom i „pamti“ kako da to uradi kada je suočen sa unutrašnjim neprijatnim doživljajima (žudnja, apstinencijalni sindrom) i spoljašnjim signalima (ljudi, mesta i pribor povezani sa upotrebom droga).

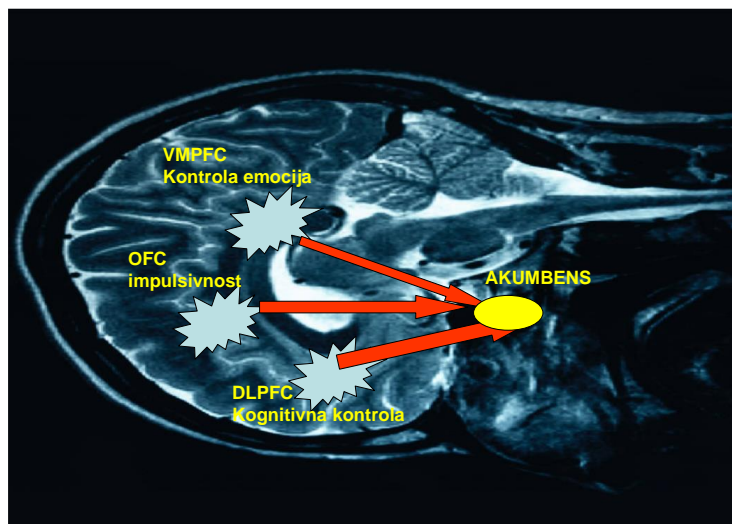
Sveukupni rezultat ovih promena je da, kada se razvije zavisnost, reaktivni sistem nagrađivanja postane dominantan u celokupnom motivacionom sistemu. Osobe u ovom

stanju više nisu sposobne da formiraju i održavaju svoje odluke sa dugoročnim ciljevima kojima bi postigli zadovoljstvo (166, 167).

Komplementarna, ali na određen način suparnička komponenta reaktivnog sistema nagrađivanja je *reflektivni sistem nagrađivanja*, koga formiraju neuralne projekcije iz prefrontalnog korteksa ka nukleus akumbensu. Prefrontalne projekcije iz orbitofrontalnog korteksa su uključene u regulaciju impulsivnosti i impulsivnog ponašanja, prefrontalne projekcije iz dorzolateralnog prefrontalnog korteksa su uključene u analizu situacije, zadržavanje određene fleksibilnosti izbora i kontrolu ponašanja u smislu racionalno preduzetih akcija, dok je ventromedialni prefrontalni korteks u vezi sa kontrolom emocija. Integracijom i analizom ovih impulsa dolazi do formiranja konačnog odgovora.

Dodatni impulsi za formiranje konačne odluke o akciji dolaze i iz drugih regija: cingularnog girusa, koji dodaju osećanja o predhodnim iskustvima nagrade i kazne i hipokampusa, koji obezbeđuje kontekstualne informacije o odluci koju treba doneti. Kada se integrišu svi inputi, finalni odgovor je ili da se prekine akcija koju aktivira reaktivni sistem nagrađivanja (na pr. potraga za drogom) ili da se ona realizuje (168).

Reflektivni sistem nagrađivanja se tokom vremena izgrađuje i menja na osnovu različitih uticaja uključujući razvoj, genetiku i socijalne faktore. Reflektivni sistem nagrađivanja ima moć da oblikuje finalni odgovor sistema nagrađivanja u dugoročno korisna, ciljem vođena ponašanja, kao što su snaga volje da se odupre drogama. Možemo reći da reflektivni sistem nagrađivanja predstavlja jezgro egzekutivnog sistema mozga. Kada je u potpunosti razvijen i funkcionalno očuvan, reflektivni sistem nagrađivanja obezbeđuje i motivaciju za prirodna nagrađujuća iskustva, kao što su školovanje, postignuća, priznanje, finansijska korist, karijera, društvene i porodične veze, itd.



Slika 4. Reflektivni sistem nagrađivanja

Određivanje da li će odgovor biti pretvoren u kratkoročnu ili dugoročnu nagradu, rezultat je ravnoteže između bottom up reaktivnih poriva za nagrađivanjem i top down reflektivnih odluka o akciji. Značajna uloga u ovoj selekciji pripada prefrontalnom korteksu. Ukoliko je funkcionalnost dorzolateralnog prefrontalnog korteksa doneće se racionalna odluka, očuvanost orbitofrontalnog dela prefrontalnog korteksa značajno je za kontrolu i inhibiciju impulsivnog reagovanja. Na izmenu funkcionalnosti prefrontalnog korteksa utiče proces sinaptičkog plasticiteta, koji menja efikasnost protoka informacija. Zbog toga u reaktivnom sistemu nagrađivanja dolazi do neuronske aktivnosti koja nadvladava sve kontradiktorne inpute.

### 2.2.3.3. *Biologija žudnje i potrage za drogom*

Stav o ključnoj ulozi dopamina u nastanku i razvoju zavisnosti, baziran na ekscesivnom oslobađanju dopamina u mezolimbickom dopaminskom putu (169), revidiran je u poslednje dve decenije. Danas u literaturi dominira stav da dopamin predstavlja ključni *polazni* neurotransmiter u razvoju zavisnosti (170), s obzirom da akutni nagrađujući efekti skoro svih droga uključuju oslobađanje dopamina u celom motivacionom kolu. Različite psihoaktivne supstance direktno ili indirektno podižu nivo dopamina, iz čega potiče i različitost njihovih efekata. Osim toga, visina hiperdopaminergije, brzina kojom se ona dostiže i vreme održavanja specifično je za pojedine supstance (127).

Pri akutnom uzimanju opijata, dopamin se oslobađa iz dopaminergičkih neurona ventralnog tegmentuma i deluje na *koru* nukleus akumbensa, proizvodeći snažno osećanje zadovoljstva. Navedeni efekat posredovan je vezivanjem morfina za  $\mu$  ( $\mu$ ) opijatske

receptore smeštene na lokalnim gabaergičkim neuronima, što za posledicu ima pad aktivnosti gama-amino-buterne kiseline (GABA) i izostanak njenog inhibitornog dejstva na dopaminske neurone ventralnog tegmentuma (171). Blokiranje  $\mu$  (mi) opijatskih receptora u regiji ventralnog tegmentuma redukuje self-administraciju heroina kod eksperimentalnih životinja (172).

Nagrađujući signal iz ventralnog tegmentuma dalje izaziva aktivaciju amigdale i na taj način omogućava integraciju događaja vezanih za uzimanje droge sa snažnom emocionalnom pratnjom u formi prijetnosti i zadovoljstva. Poznato je da bazolateralna amigdala, ventralni tegmentum i nukleus akumbens, u funkcionalnom smislu, grade neuralni krug uključen u indukovano opijatima nagrađivanje i sa tim asocirana sećanja (173).

Istovremeno, pri akutnom uzimanju opijata dolazi do oslobađanja dopamina u neuronima mezokortikalnog dopaminskog puta. U prilog činjenici da morfinski podsticaj ne dovodi do porasta transmisije dopamina samo u mezolimbickom putu, govori istraživanje Kima i saradnika (174), koji su u eksperimentima na laboratorijskim životinjama utvrdili da prisustvo morfina dovodi do porasta metabolita dopamina, dihidroksi-fenil-sirćetne i homovanilne kiseline, u prefrontalnoj regiji, cingularnoj i piriformnoj areji, skoro jednako kao i u strijatumu. Porast mezokortikalne dopaminske neurotransmisije podsticaj je za aktivaciju kortikomezolimbickih glutamatskih projekcija (92). Novija istraživanja na eksperimentalnim životinjama pokazuju da akutna administracija morfina dovodi do porasta broja glutamatergnih AMPA i NMDA receptora lociranih na ventralnom tegmentumu tokom 24 časa nakon administracije, što je konzistentno sa dugoročnom potencijacijom glutamatergnih sinapsi (175). Senzitivizacija glutamatskih receptora rezultira hiperekspresijom glutamata u regiji ventralnog tegmentuma i posledičnom inhibicijom oslobađanja dopamina (tonička inhibicija dopaminskog oslobađanja). Upravo ovaj pad nivoa dopamina u centru za nagradu predstavlja podsticaj za novo uzimanje opijata. Na ovaj način zatvara se funkcionalni krug u kome aktivacija sistema nagrade produkuje potkrepljenje ponašanja vezanih za uzimanje droge i asocijaciju sa pratećim faktorima iz okruženja (176).

Osim opijatima indukovano plasticiteta na nivou glutamatskog sistema, u poslednjih nekoliko godina spominje se i uloga GABA-ergičkog inhibitornog plasticiteta u razvoju (177, 178) i aktivacije „long-term“ depresije GABA-ergičkih sinapsi na dopaminskim neuronima ventralnog tegmentuma (179). GABA-ergička „long-term“ potencijacija je forma inhibitornog plasticiteta, koji rezultira dugoročnim porastom GABA-ergičke sinaptičke transmisije u

ventralnom tegmentumu i konsekutivnim padom dopaminergičke neurotransmisije. Izvan područja glutamatergičkog plasticiteta, mogućnost neuroplasticiteta inhibitornih GABA-ergičkih sinapsi obezbeđuje prirodne mehanizme prevencije (posredstvom „long term“ potencijacije) i promocije (posredstvom „long term“ depresije) ekcitabilnosti dopaminergičkih neurona i modulacije oslobađanja dopamina (180). Generalno gledano, promene na ekscitatornim i inhibitornim sinapsama nakon pojedinačne ekspozicije opijatima obezbeđuju nagrađujuće efekte opijata, ali i senzitivizaciju na navedene efekte.

Osim promena na nivou glutamatske neurotransmisije usmerene ka dopaminskim neuronima ventralnog tegmentuma, pri akutnom administriranju droge dolazi i do aktivacije neurona kortiko-kortikalnog glutamatskog puta, koga formiraju vlakna piramidalnih neurona, usmerena između različitih lamina prefrontalnog korteksa. Navedena vlakna ekscitatornog su tipa (92), a njihova aktivacija manifestuje se hiperglutamatergijom prefrontalnih zona.

Iz svega navedenog može se zaključiti da akutna intoksikacija opijatima, inicijalno praćena porastom dopaminske aktivnosti, kao krajnji rezultat ima *pojačanu aktivnost glutamata širom centralnog nervnog sistema*. Glutamat je snažan ekscitatorni neurotransmiter, široko rasprostranjen u mozgu, koristi ga oko 50% neurona. Vezujući se za glutamatske receptore, proizvodi ekscitaciju, otvaranjem voltažno zavisnih  $Ca^{2+}$  kanala i ulaskom jona  $Ca^{2+}$  u ćeliju. Višak glutamata uzrokuje dodatnu okupiranost postsinaptičkih receptora za glutamat, dozvoljavajući većoj količini jona  $Ca^{2+}$  da uđu u ćeliju. Ovaj nivo ekscitativne neurotransmisije, u određenim regijama mozga, uslovljava pojavu psihopatoloških fenomena (pozitivni psihotični simptomi, panični ataci i sl.), ali ne dovodi do oštećenja ćelije. Ako se ekscitativno oslobađanje glutamata ponavlja (što je slučaj kod hronične ekspozicije drogama) može usloviti tako masivno otvaranje  $Ca^{2+}$  kanala i pojačan influks jona  $Ca^{2+}$ , koje dovodi do destrukcije dendritskih grana na neuronu. Ekstremno pojačanje glutamatske transmisije, koje dugo traje, izaziva široko rasprostranjeno otvaranje  $Ca^{2+}$  kanala, uz tako obilan influks jona  $Ca^{2+}$ , što rezultira smrću i samog neurona. Ovaj mehanizam poznat je kao glutamatska ekscitotoksičnost, a za takav neuron kažemo da je „razdražen do smrti“ (92).

Najosetljivije na propadanje pod dejstvom glutamata su filogenetski najmlađe cerebralne strukture, a to su neuroni prefrontalnog korteksa. Potvrda ovoj tvrdnji su nalazi nekoliko skorašnjih strukturalno-volumetrijskih imidžing studija koje dokumentuju morfološke promene u frontalnom režnju kod različitih formi zavisnosti od droga. Na primer, gubitak (smanjenje) u zapremini frontalnog režnja utvrđeno je kod osoba zavisnih od kokaina

(181, 144), alkoholičara (182, 183, 184), i heroína (144). Potonja studija zabeležila je negativnu korelaciju između normalizovanih prefrontalnih zapremina i godina upotrebe bilo kokaina ili heroína, uz kumulativni efekat zloupotrebe supstanci na frontalnu zapreminu (144).

Pri ponavljanom uzimanju opijata, kao rezultat prolongirane hiperekspresije AMPA glutamatskih receptora u regiji ventralnog tegmentuma, dolazi do značajne supresije dopaminskog oslobađanja, a posle izvesnog vremena i do strukturalnih promena u ovoj regiji (ukupna masa dopaminskih neurona redukuje se za 25%) (185, 186). Redukcija dendritskih bodlji u kori nukleus akumbensa, takođe, se dovodi u vezu sa ponavljanim izlaganjem morfinu (187). Zanimljivo je da se pad bazalnog nivoa dopamina u mezolimbickom putu održava i tokom perioda apstinencije od opijata. Istraživanja na laboratorijskim životinjama pokazala su da se hipodopaminergija održava dve nedelje po poslednjem uzimanju opijata, a da se nakon toga nivo dopamina kreće ka bazalnim vrednostima (188). Za razliku od opijata, pri prekidu uzimanja drugih droga, npr. kokaina, nivo dopamina u prirodnom centru za nagradu mnogo brže dostiže bazalne vrednosti, što bi moglo da ima značajne implikacije na terapiju opijatskih zavisnika i razješnjenje potrebe za supstitucionom terapijom.

Bazalna hipodopaminergija u mezolimbickom putu, koja se javlja kao rezultat hronične ekspozicije opijatima, dovodi do toga da se ventralni tegmentum i kora nukleus akumbensa isključuju iz motivacionog kruga. Na taj način se diskvalifikuje prirodni centar za nagradu i zadovoljstvo, a prag za prirodne nagrade izrazito podiže. Prirodni stimulusi ne izazivaju porast dopamina (zavisnik više ni u čemu ne vidi zadovoljstvo), a vremenom izostaju i nagrađujući efekti droge (javlja se disforija i anhedonija, što indirektno promovise žudnju i relaps). Klinički gledano, u ovoj fazi zavisnik nastavlja da uzima drogu, ali samo po principu prinude, dok ista aktivnost gubi kvalitet zadovoljstva (189).

Ako znamo da su zadovoljstvo i nagrada osnovni pokretači našeg ponašanja, pitanje koje se ovde neminovno nameće je šta to pokreće zavisnika da nastavi sa uzimanjem droge kada više nema zadovoljstva i odakle žudnja. Odgovor leži u činjenici da kada se zavisnost formira, dolazi do gubitka klasičnog motivacionog ponašanja i na scenu stupa *adiktivno motivaciono ponašanje*. Glavnu ulogu u vođenju ponašanja sada preuzimaju limbicke strukture, amigdala i hipokampus. Bilo koja asocijacija na uzimanje droge pokreće emocionalno pamćenje, koje zavisnika podseća na to kako se osećao dok je uzimao drogu. Amigdala je značajna u utvrđivanju naučenih asocijacija između motivaciono značajnih

dogadaja i neutralnih stimulusa, koji su postali prediktori događaja. Bilo koja situacija koja zavisnika dovodi u vezu sa uzimanjem droge, aktivira ove strukture.

Aktivacija amigdale vodi ka aktivaciji glutamatergnih projekcija usmerenih ka prefrontalnom korteksu, a zatim i do aktivacije glutamatskih projekcija usmerenih ka jezgru nukleus akumbensa, što ima značajnu ulogu u pokretanju naučenih bihevioralnih odgovora (173). Za razliku od kore nukleus akumbensa, koja je imala značajnu ulogu u proizvođenju osećanja zadovoljstva pri akutnoj aplikaciji opijata, posredovanog dopaminom, jezgro nukleus akumbensa ima ulogu u pokretanju potrage za drogom, a kao glavni neurotransmiter u ovom krugu stoji glutamat. Signal upućen iz amigdale kao jezgru nukleus akumbensa daje instrukciju da se započne akcija koja je nekada izazivala zadovoljstvo (190).

Prefrontalni korteks procenjuje sveukupnu motivacionu značajnost i određuje intenzitet bihevioralnog odgovora. Pošto su pri hroničnom uzimanju opijata neuroni prefrontalnog korteksa u većoj ili manjoj meri oštećeni, izostaje inhibitorna kontrola ponašanja, a potraga za drogom postaje kompulsivna. Posmatrano sa aspekta reaktivnog i refleksivnog sistema nagrađivanja, kod zavisnosti od droga potencirani su impulsi ushodne regulacije koji su u vezi sa drogom i oslabljeni prefrontalni top-down procesi, zbog čega se oslobađaju ponašanja koja se obično drže pod kontrolom. Ovakav odgovor simulira reakcije slične stresu u kojima je inhibitorna kontrola obustavljena i ponašanje vođeno impulsima koji su naglašeni (168, 191).

Zbog smanjenja supervizijske funkcije prefrontalnog korteksa, kod zavisnika dolazi do smanjenja značajnosti motivacionih, viših kognitivnih i samo-nadzornih procesa. Ovakav oblik ponašanja uslovljava gubitak usmerene, voljne aktivnosti i prebacivanje na automatske, senzorno vođene formule reagovanja, pri čemu se značaj pridaje aktivnostima vezanim za drogu. Istovremeno umanjuje se značajnost drugih nagrađujućih stimulusa. Ovakva stanja se prvo pobuđuju u prisustvu droge koja se zloupotrebljava ili kondicioniranjem aktivnosti vezanim za drogu, dok kasnije postaju hronične tendencije ponašanja, doprinoseći recidivu (bihevioralnoj kompulziji) ili žudnji (mentalnoj kompulziji, tj. opsesivnosti). Na osnovu toga je konceptualizirana zavisnost od droga kao sindrom oštećene inhibitornih reakcija i pripisivanja značajnosti (I-RISA, Impaired Response Inhibition and Saliency Attribution) (192).

Neuroimidžing studije podržavaju napred navedeni gubitak uloge prefrontalnog korteksa. Veličina promene u metaboličkoj aktivnosti u prefrontalnom korteksu statistički

korelira sa intenzitetom pobuđene žudnje. Na dalje, aktivacija prefrontalnog korteksa kod zavisnika je inhibirana u odnosu na reakcije biološki značajne nagrade, kao što su seksualni signali (166). Ovi podaci pokazuju da je disregulacija u prefrontalnom korteksu za posledicu ima: (a) davanje značajnosti motivacionim stimulusima koji predviđaju dostupnost droge u odnosu na stimulse povezane sa biološkim nagradama i (b) teškoću kognitivne kontrole nad potragom za drogom.

U ovoj formulaciji, zavisnost se konceptualizuje kao krug rastuće disregulacije u moždanom sistemu za nagradu, koja rezultira negativnim emocionalnim stanjem sa konsektivnim kompulsivnim uzimanjem droge. Prelaz sa kontrolisanog na kompulsivno uzimanje droge reprezentovan je na neuralnom nivou tranzicijom sa prefrontalne na strijatalnu kontrolu ponašanja vezanih za uzimanje droge, kao i progresijom od ventralnih ka dorzalnijim domenima strijatuma (190). Ova neuralna tranzicija posledica je neuroplastičnih promena kako u kortikalnim, tako i u strijatalnim strukturama, indikovanih ponavljanom ekspozicijom drogama.

#### **2.2.3.4. Stadijumi zavisnosti**

Oslobađanje dopamina u akumbensu je neophodno za inicijaciju zavisnosti, dok ponavljana upotreba droge izaziva promene u prefrontalnom korteksu i njegovim glutamatergičkim eferentnim neuronima ka akumbensu. Prebacivanje sa dopaminske na glutamatsku transmisiju zasnovanog ponašanja otkriva da se razvoj zavisnosti odvija u hronološkom redosledu tokom koga dominiraju različiti delovi mreže. Slično tome, po hronološkom redosledu se javljaju ćelijske adaptacije. Tako vremenskim sekvencioniranjem, u razvoju zavisnosti razlikujemo tri stadijuma: 1) akutni efekti droge, 2) prelaz sa rekreativne upotrebe na modele karakteristične za zavisnost, i 3) završni stadijum zavisnosti, koji karakterišu preplavljujuća želja za nabavljanjem droge, smanjena sposobnost kontrole nad potrage za drogom i smanjeno uživanje u biološkim nagradama.

##### *Stadijum 1: Akutni efekti droge*

Akutni nagrađujući efekti droge uključuju oslobađanje dopamina po celom motivacionom kolu, što izaziva promene u ćelijskom signaliziranju. Prototip signalne kaskade u ovom slučaju je stimulacija receptora dopamina koja rezultira aktivacijom cAMP-zavisne protein kinaze (PKA), PKA-izazvane fosforilacije transkripcionog regulatora cAMP odgovora proteina za vezivanje delova (CREB), i uvođenje direktnih ranih genskih



produkata, kao što je cFos. Uvođenje Fos i drugih direktnih ranih gena potpomaže kratkotrajne neuroplastične promene kao odgovor na akutno injiciranje droge, koje traju nekoliko sati ili dana nakon administracije droge. Prema tome, ove molekularne posledice akutne administracije droge su široko raspoređene po motivacionom kolu i iniciraju ćelijske procese koji vode zavisnosti, ali oni ne posreduju u trajnim bihevioralnim posledicama zavisnosti.

### *Stadijum 2: Prelaz na zavisnost*

Prelaz sa rekreativne upotrebe droge na zavisnost povezan je sa promenama u funkciji neurona koje se povećavaju sa ponavljanom administracijom droge i smanjuje tokom dana ili nedelja nakon prekida uzimanja droge. Najbolje proučena molekularna adaptacija u ovoj kategoriji je dopaminskim receptorom posredovana stimulacija proteina sa dugim polu-životom, kao što je  $\Delta$ FosB.  $\Delta$ FosB je transkripcioni regulator koji modulira sintezu određenih podjedinica AMPA glutamatskog receptora i enzima za ćelijsko signaliziranje. Pored efekata  $\Delta$ fosB, razvoju zavisnosti može doprineti i povećanje podjedinice GluR1 glutamatskog receptora u VTA nekoliko dana po prekidu upotrebe droga. Isto tako, postoje promene u sadržaju i funkciji različitih proteina direktno uključenih u transmisiju dopamina koje traju nekoliko dana nakon prekida administracije droge, kao što je tirozin hidroksilaza.

### *Stadijum 3: Završni stadijum zavisnosti*

Vulnerabilnost na recidiv u završnom stadijumu traje godinama i rezultat je trajnih ćelijskih promena. Zanimljivo je da promene u sadržaju i/ili funkciji proteina u ovoj kategoriji često postaju veće kako period apstinencije raste. Do ovoga dolazi jer nestabilnije promene u ekspresiji proteina koji posreduju u prelazu ka zavisnosti vremenom, bez obzira na uzimanje droge, izazovuju trajne promene u ekspresiji proteina, koje vulnerabilnost na recidiv od privremene i reverzibilne pretvaraju u trajnu karakteristiku zavisnosti. Kao potkrepljenje ove promene se navodi žudnja.

Glutamatergičke projekcije iz prefrontalnog korteksa ka jezgru akumbensa dovodi do molekularnih promena u projekciji kao potencijalnom medijatoru nekontrolisane želje za uzimanjem droge. Istraživanje ćelijskih promena u projekciji od prefrontalnog korteksa ka akumbensu mogla bi da daju nove pravce farmakološkim istraživanjima, jer bi se time uticalo na žudnju i recidiv.

Formirana zavisnost, prvensveno opioidna, rezultira dismorfizmom u dendritskom stablu piramidalnih ćelija u prefrontalnom korteksu i povišenjem protein G vezivnog proteina AGS3. Povišen AGS3 nivo povećava aktivnost prefrontalnih glutamatergičkih projekcija ka nukleus akumbensu. Nedavno je pretpostavljeno da povećana ekscitabilnost piramidalnih ćelija može biti rezultat AGS3 inhibicije signalizacije D2 receptora i odgovarajućeg povećanja signaliziranja D1 receptora. Potporu ovoj mogućnosti daju nalazi da blokada D1 receptora u prefrontalnom korteksu sprečava uspostavljanje potrage za drogom.

U nukleus akumbensu postoje dve vrste adaptacije u transmisiji glutamata, one koje unapređuju presinaptičko oslobađanje glutamata i one koje menjaju postsinaptičku reaktivnost na oslobođeni glutamat. Povećano oslobađanje glutamata kao odgovor na stimulus koji izaziva potragu za traženjem droge nastaje delom iz adaptacija koje smanjuju inhibitornu presinaptičku regulaciju inhibitornim autoreceptorima metabotropnog glutamata. Postsinaptički odgovori na glutamat u akumbensu čine trajne adaptacije na proteinima povezanim sa postsinaptičkim receptorima (postsinaptička gustina) koji menjaju intracelularno signaliziranje receptora glutamata. Ove promene u postsinaptičkoj gustini proteina mogu da se ubroje u dendritski dismorfizam nastao u akumbensu (127).

## **2.2.4. Zavisnost od heroina**

### **2.2.4.1. Heroin – fizičke osobine i farmakološka svojstva**

Heroin je visoko adiktivna droga, najčešće korišćena iz grupe opijata. Proizvodi se od *opijuma*, prirodne supstance koja se dobija zasecanjem čaura opijumskog maka (*Papaverum somniferum*). Finalni proizvodi opijuma dele se najčešće u tri grupe: a. preparisani opijum, b. medicinski preparati opijuma i c. alkaloidi opijuma (*opijati*). *Morfin* je najpoznatiji i najznačajniji alkaloid opijuma. Heroin je polusintetski derivat morfina, po hemijskom sastavu metil-diaceti-morfin, jači od njega 20 do 25 puta, a sedam puta adiktivniji. Heroin ima visok kapacitet da nesmetano prolazi krvno– moždanu barijeru i u mozgu se dekomponuje u mono-acetil-morfin. Nakon 20-30 minuta mono-acetil-morfin se metaboliše u morfin, tako da su farmakološki efekti heroina zapravo morfinski efekti.

Osim prirodnih i polusintetskih opijata u svakodnevnoj praksi srećemo i zloupotrebu i zavisnost od opioida, sintetskih narkotika, koji nisu dobijeni iz opijuma, a deluju preko opioidnih receptora (metadon, trodon, buprenorfin i dr).

Heroin se sastoji se sitnih kristala koji liče na šećer u prahu, brašno ili deterdžent. Boja heroina varira od bele, preko boje slonove kosti do smeđe boje, sa mirisom koji podseća na siréetnu kiselinu. Najčistiji heroin je bele boje i ima gorak ukus. Heroin koji se prodaje na ulici je pomešan sa drugim supstancama, kao što su šećer, škrob, mleko u prahu ili paracetamol, dok je u nekim slučajevima pomešan i sa strihininom ili drugim otrovima. Oni koji zloupotrebljavaju heroin ne znaju njegovu jačinu, niti znaju šta on u sebi sve sadrži, tako da su izloženi velikom riziku od predoziranja i smrti. Pored toga, nosi veliki rizik od transmisije HIV i Hepatitis C virusa, zbog intravenskog aplikovanja, pri kojem zavisnici koriste nesterilan pribor (155). Heroin se upotrebljava intravenski, ušmrkavanjem, pušenjem ili inhalacijom u vidu praha ili dima. Kada se heroin ušmrkava ili puši, maksimalni efekti se oseću u roku od 10 do 15 minuta. Iako pušenje i ušmrkavanje heroina ne stvara uzbuđenje kao intravensko ubrizgavanje, istraživanja su potvrdila da sve tri forme unošenja heroina stvaraju zavisnost. S obzirom na poluvreme eliminacije heroina, koje se kreće u rasponu 4-6 h, zavisnici koji koriste heroin intravenski obično to čine do četiri puta dnevno (127).

#### **2.2.4.2. *Kratkoročni efekti upotrebe heroina***

Kratkoročni efekti upotrebe heroina javljaju se odmah nakon uzimanja i nestaju nakon nekoliko sati. Pri intravenskom uzimanju heroina obično se opisuju tri faze dejstva, a pri nazalnom uzimanju dve faze.

*Faza udarnog dejstva (fleš)* karakteristična je za intravensko uzimanje opijata. Odlikuje se telesnim senzacijama sa subjektivnim doživljajem toplote i tahikardijom. Ova faza je vrlo kratkog trajanja, svega nekoliko minuta. Nakon dugotrajnije aplikacije heroina, faza udarnog dejstva najpre slabi po intenzitetu, a zatim se gubi.

Fazu udarnog dejstva prati *euforično-meditativna faza (stound)*. Korisnici obično govore o uzbuđenju, koje opisuju kao talas prijatnog osećanja, talas euforije i toplote. Intenzitet uzbuđenja zavisi od količine uzetog heroina, načina uzimanja i samim tim brzine kojom heroin ulazi u mozak i vezuje se za opijatske receptore. Nakon inicijalne euforije, zavisnik zapada u stanje sedacije, pospanosti, prijatnog umora. Stanje može biti praćeno self-meditacijama, self-gratifikacija i iluzionim fenomenima. Kognitivne funkcije su snižene. Uz navedene psihičke fenomene javlja se osećaj težine u ekstremitetima, crvenilo kože, suvoća usta, a ponekad mučnina, povraćanje i svrab. Za ovu fazu karakteristična je i analgezija.

Treća faza je *hipnotička* i nju karakteriše pospanost i spavanje zavisnika, što se prolongira na narednih nekoliko sati. Postoji bradikardija, hipotenzija, tahikardija, a u slučaju uzimanja veće količine opijata može se razviti i kardiorespiratorni zastoj. Posle buđenja nastupa umor, odsustvo motivacije, depresivno raspoloženje, anksioznost, a sve praćeno snažnom željom za aplikovanjem nove količine heroina (155).

#### **2.2.4.3. Dugoročne posledice upotrebe heroina**

Posledice hronične zloupotrebe heroina su psihičke i fizičke (telesna oštećenja), a direktan su rezultat formiranja psihičke i fizičke zavisnosti.

*Psihička* zavisnost od heroina podrazumeva da osoba vlastitu želju za uzimanjem heroina doživljava kao potrebu, koju „mora“ da zadovolji. Postoje različita tumačenja uzroka ovog fenomena. Biološki orijentisani naučnici pretpostavljaju da su za ovakva iskrivljenja odgovorne promene u mozgu, na moždanim strukturama koje čine sistem nagrade, što jeste potkrepljeno brojnim neuroanatomskim i neurobiološkim studijama.

Sa druge strane, teoretičari učenja naglašavaju da je psihološka zavisnost zapravo posledica uslovljavanja, klasičnog ili operantnog, gde izloženost unutrašnjim (emocionalna i psihička stanja koje osoba lako može dovesti u vezu sa upotrebom heroina) ili spoljašnjim okidačima (situacije koje osoba povezuje sa uzimanjem heroina) vodi ka tome da se kontrolabilna želja za uzimanjem heroina pretvara u intenzivnu žudnju koju osoba teško kontroliše (glad za heroinom).

Osoba koja uzima drogu zapravo menja način suočavanja sa stresom i neprijatnim osećanjima- heroin postaje univerzalni obrazac razrešavanja neprijatnosti, odnosno dominantan mehanizam prevladavanja. Ovaj obrazac Fridman i Raš smatraju srcem psihološke zavisnosti, kada osoba počinje da vidi heroin kao životnu potrebu bez koje ne može da preživi. Smatra se da su osobe koje imaju aktivan pristup rešavanju problema manje pogodne za nastajanje psihološke zavisnosti.

Psihološka zavisnost je širi pojam od žudnje (craving), koja je deo sindroma psihološke zavisnosti. Pretpostavlja se da je psihološka zavisnost razlog ponovnog vraćanja heroinu nakon perioda apstinencije.

Kada je u pitanju *fizička zavisnost*, ona je veća što su veće doze unetog heroina, i radi se zapravo o adaptaciji tela na prisustvo heroina, i kada naglo nestane iz tela, pojavljuju se

znaci apstinencijalne krize, najčešće nekoliko sati od poslednjeg uzimanja. Nemir, bol u mišićima i kostima, nesаница, dijareja, povraćanje, naleti hladnoće i naježenost kože su dominantni simptomi apstinencijalne krize, koji dostižu pik u intenzitetu nakon 24 do 48 sati od poslednje unosenja heroína, i nestaju nakon sedam dana. Apstinencijalna kriza nije fatalna za zdravu odraslu osobu, ali može biti za trudnice i fetus (193).

#### ***2.2.4.4. Psihičke i bihevioralne posledice zloupotrebe heroína***

Kod hronične upotrebe heroína, oštećenja nastaju postepeno. Prve promene vide se u afektivnoj sferi, a karakteriše ih: depresivno raspoloženje, bezvoljnost, gubitak interesovanja i inicijative, pad radne sposobnosti (155). Pojava depresivnosti je verovatnija ako je osoba koristila više supstanci istovremeno (194). Suicidna ideacija nije retka. Broj pokušanih samoubistava je kod zavisnika dvadeset puta češći u odnosu na opštu populaciju (131).

Heroin brzo dovodi do karakternih devijacija, gubitka etičkih kapaciteta ličnosti i sposobnosti normalnog življenja i ponašanja, do seksualne dezinhibicije, antisocijalnog ponašanja (195). Tokom vremena gube se sva alternativna zadovoljstva, do mere da i samo uzimanje droge više ne predstavlja zadovoljstvo, nego prinudu. Životna aktivnost se svodi na stalnu potragu za drogom, što rezultira nizom socijalnih posledica.

Menja se i osnovna struktura ličnosti. Zavisnik postaje nesiguran, nepouzdan, sklon laganju, neretko impulsivan, agresivan i asocijalan. Osobe ulaze u zavisnost sa jednom širokom lepezom varijeteta ličnosti, koji se uopšteno tretira kao premorbidna ličnost zavisnika. Kasnije se ove diferencijacije unutar grupe premorbidnih ličnosti gube, a sekundarna transformacija ličnosti pod dejstvom opijata dovodi do relativne nivelacije crta ličnosti, koja daje pečat očiglednom ponašanju. Kod većine zavisnika zapaža se nesposobnost adekvatnog procenjivanja unutrašnje i spoljašnje realnosti, a odgovarajuće distorzije realnosti često prevazilaze nivo psihološke distorzije, ulazeći u domen psihijatrijskog. U odnosu na lični realitet dominiraju negativne ili idealizovane predstave o sebi i sopstvenim vrednostima. Sem distorzija u odnosu na lični realitet, postoji izmenjenost i prema društvenom realitetu. U tom smislu, odnos prema porodici je ili odbacujući, ili ambivalentan. Osobe van zavisničkih krugova se izbegavaju, čak doživljavaju neprijateljski, bez jasnog razloga za to. Mali broj zavisnika ima sposobnost da uspostavi empatijske i altruističke odnose sa drugima (127).

Takođe, veliki broj zavisnika od heroína ima problem sa kriminalom. Glavni motiv za izvršenje krivičnog dela najčešće jeste nabavljanje novca za drogu. Postoje podaci da se

između 50 i 85% lečenih zavisnika bavilo kriminalom, a da vrsta i broj krivičnih dela zavisi od vrste droge koju osoba koristi. Zavisnici od heroina počine 15 puta više razbojništava, 20 puta veći broj provalnih krađa i 10 puta više običnih krađa nego drugi prestupnici. Postoji nekoliko tumačenja prirode odnosa droge i kriminala: da upotreba droge prethodi kriminalu; da kriminal prethodi upotrebi droge, i treće tumačenje da su oba ponašanja posledica istih rizičnih činilaca (196, 197). Za sva tri modela postoji obimna empirijska građa (193), tako da najverovatnije postoje sve tri varijacije zajedničkog pojavljivanja zavisničkog ponašanja i kriminaliteta. Rezultati istraživanja sprovedenog u Hrvatskoj ukazuju da veći broj osoba počini prvo krivično delo nakon što počne uzimati droge, ispitanici koji uzimaju heroin i stimulanse čine teža krivična dela, a zavisnici koji imaju duži zavisnički staž češće čine teža krivična dela (197). Opisane karakteristike zavisnosti od heroina su manje ili više, ali suštinski svakako slične zavisnosti od bilo kojih drugih opioida (čaj od maka, analgetici, metadon, opijum, morfin, buprenorfin, kodein, itd.).

#### ***2.2.4.5. Kognitivna oštećenja kao posledica ekspozicije heroinu***

Prve studije koje su za predmet imale neurokognitivno funkcionisanje heroinskih zavisnika, bazirale su se na proceni intelektualnih sposobnosti. Prema navedenom kriterijumu, statistički značajna razlika u odnosu na nekliničku populaciju nije zabeležena (198, 199). Pojedina kasnija istraživanja govore u prilog izvesnog pada intelektualne efikasnosti pod dejstvom heroina, prevashodno na planu apstraktnog rezonovanja i organizacije zadataka, a u kontekstu dugotrajne ekspozicije supstanci (200). Iako danas u literaturi preovladava stav da zloupotreba / zavisnost od opijata ne dovodi do sniženja intelektualnih sposobnosti, veći broj istraživanja potvrđuje signifikantno nižu intelektualnu performansu kod dece koja su tokom intrauterinog života bila izložena dejstvu opijata (201). S obzirom na multifaktorijelnu uslovljenost inteligencije ovi nalazi ostaju otvoreni za dalja proveravanja.

Grubi mnestički deficiti ne javljaju se kao rezultat dejstva heroina na centralni nervni system. Takođe, u literaturi nema konzistentnih nalaza koji bi govorili u prilog oštećenju dugotrajne memorije pod dejstvom heroina. Nasuprot tome, brojni su dokazi o postojanju deficita radne memorije kod heroinskih zavisnika, a kako se ista smatra komponentom egzekutivnog sistema, o tome će više biti reči u narednom poglavlju.

Oštećenje funkcije pažnje pri kontinuiranoj zloupotrebi heroina spominje se u mnogim radovima iz oblasti neuropsihologije (202, 203). Sa zloupotrebom opijata najčešće

se povezuje poremećaj selektivnosti pažnje, čime se ponovo formira veza između zloupotrebe heroina i oštećenja egzekutivnih funkcija.

## **2.3. DEJSTVO HEROINA NA EGZEKUTIVNE FUNKCIJE OPIJATSKIH ZAVISNIKA**

Veliki broj neuropsiholoških studija ima za predmet akutne, subakutne i hronične efekte opijata na neuropsihološku performansu. U njima se koristi širok dijapazon mera, osetljivih na oštećenje različitih aspekata pojedinih komponenti: pažnje, pamćenja, učenja, egzekutivnih funkcija. Nažalost, iz metodoloških razloga, precizno definisanje prirode i rasprostranjenosti pojedinačnih, opijatima indukovanih oštećenja još uvek predstavlja iluziju. Tradicionalni pregledni članci iz ove oblasti kao dokaz neuropsihološkog oštećenja uzimaju statističku značajnost među grupama, bez razmatranja veličine efekta. Možda je i to jedan od razloga što je još uvek nejasna snaga i konzistencija neuropsiholoških oštećenja kod osoba hronično eksponiranih opijatima, kao i što ne postoji odgovor na pitanje koja je neuropsihološka funkcija najvulnerabilnija i da li su pojedine funkcije rezistentne na dejstvo opijata (204).

### **2.3.1. Karakteristike oštećenja egzekutivnih funkcija kod heroinskih zavisnika**

Neuropsihološka istraživanja u populaciji heroinskih zavisnika daju inkonzistentne rezultate i kada je u pitanju merenje egzekutivne performanse. Važno je primetiti da iako se oštećenja egzekutivnih funkcija kod opijatskih zavisnika u literaturi jasno terminološki definišu tek desetak godina unazad, deficiti pojedinih kognitivnih/neuropsiholoških funkcija koje, suštinski gledano, predstavljaju subkomponente ovog sistema, su prepoznavani i ranije.

Lokalizacionistička tumačenja efekata heroina na centralni nervni sistem javljaju se u literaturi od devedesetih godina prošlog veka, kada se promovise stav da su na dejstvo heroina najosetljiviji neuroni frontalnog i prefrontalnog korteksa. Vainstain i Šefer (38) prvi postuliraju da su kod zavisnika od droga, uključujući i heroinske zavisnike, najčešće oštećeni frontalni i prefrontalni region mozga. Oni utvrđuju vezu između hroničnog konzumiranja heroina i postojanja disfunkcije u sedam kognitivnih domena: izmena mentalnog i/ili

bihevioralnog seta, selektivnost pažnje, spontanost, impulsivnost, abstraktno rezonovanje, socijalna svesnost i introspektivnost.

Deceniju kasnije, Pau i saradnici (39) u radu prethodnih autora jasno prepoznaju domene egzekutivnog sistema, kao što su pažnja, kontrola impulsa, mentalna fleksibilnost/apstraktno rezonovanje, ali dolaze do zaključka da dugoročno konzumiranje heroina ima negativne konsekvence jedino na kontrolu impulsa, dok pažnja i mentalna fleksibilnost/apstarktno rezonovanje nisu aficirani.

Konzistentnih nalaza koji bi govorili u prilog oštećenju dugotrajne memorije pod dejstvom heroina nema, ali mnogobrojne studije ukazuju na prisustvo deficita *radne memorije* (205, 206, 207, 208, 209). Intaktnost radne memorije značajna je za nesmetano zadržavanje različitih delova tranzitorne informacije u mozgu i predstavlja uslov za pravilan monitoring i manipulaciju tom informacijom, a sve u cilju kompletiranja akcije usmerene ka cilju. Ornštajn i saradnici (210) utvrđuju da kod zavisnika od heroina dolazi do lezije specifičnog segmenta radne memorije, poznatog kao prostorna radna memorija, kao i teškoća u prepoznavanju objekata, što može biti jedan od diskriminativnih kriterijuma za oštećenje frontalnih struktura mozga (20), ali i za leziju kortiko-strijatnog kruga.

U suprotnosti sa ovim nalazima su rezultati do kojih je došao Landkvist (211), prema kojima konzumiranje heroina ne rezultira oštećenjem radne memorije, za razliku od zloupotrebe kanabisa, kokaina i amfetamina, gde je takav neuropsihološki deficit neizbežan.

Rapeli (212), takođe, govori o oštećenju multikomponentnog sistema radne memorije pod dejstvom opijata, apostrofirajući činjenicu da je navedeno oštećenje neodvojivo povezano sa oštećenjem sistema pažnje. Radna memorija zahteva manipulaciju informacijom ili ponašanjem kao deo kompletiranja akcije usmerene ka cilju, ali u uslovima interferirajućih procesa i distrakcije (32).

Negativan uticaj heroina na mentalnu fluentnost, merenu uglavnom testovima *verbalne fluentnosti*, koja se danas smatra komponentom sistema radne memorije, primećen je još u ranim istraživanjima koja su se bavila kognicijom heroinskih zavisnika (213). Lošiju sposobnost produkovanja što većeg broja reči u određenoj kategoriji, potvrđena je i u kasnijim studijama, kako u grupi heroinskih zavisnika koji se leče u drug-free modelu (214, 215), tako i kod zavisnika na programima supstitucione terapije (208, 214).



Podaci o uticaju heroina na proces apstraktnog rezonovanja krajnje su inkonzistentni, i kreću se od onih koji govore o jasnom oštećenju ove funkcije pod dejstvom opijata (38, 202, 207), do onih koji takav uticaj negiraju (39, 216).

Proučavanje efekata opijata na *mentalnu fleksibilnost* kao izolovanini aspekt kognitivnog funkcionisanja predmet je nekolicine istraživanja. Nasuprot radu Paua i saradnika (39), koji promovišu stav da dugoročno korišćenje heroina ne dovodi do oštećenja mentalne fleksibilnosti i apstraktnog rezonovanja, većina autora smatra da heroin daje dugoročne negativne konsekvence na kapacitet osobe da modifikuje kognitivne strategije kada se uslovi u okruženju menjaju (4, 205, 207, 210).

Oštećenje pažnje pri kontinuiranoj upotrebi heroina kognitivna je disturbanca opisana u najranijim radovima iz ove oblasti (213, 217). Danas se za hroničnim korišćenjem opijata nedvosmisleno dovodi u vezu poremećaj *selektivnosti pažnje*, odnosno smanjenje otpornosti pažnje na interferentne i distraktorne stimulse (203, 205, 206, 207, 211, 208, 218). Osim što se smatra subkomponentom multifunkcionalnog sistema radne memorije, očuvana selektivnost pažnje uslov je adekvatnog prebacivanja sa jednog na drugi mentalni koncept u toku kretanja ka određenom cilju, odnosno uslov dobre kognitivne fleksibilnosti.

Impulsivnost nije ne predstavlja unitaran konstrukt i ona podrazumeva nekoliko nezavisnih faktora, koji mogu biti procenjivani različitim instrumentima. U okviru neuropsihologije i kognitivne neuronauke, *impulsivnost* se često izjednačava sa pojmom „dezinhibicija“, pozivajući se na insuficijentnost top-down mehanizama kontrole, koji u slučaju impulsivnog reagovanja nisu u stanju da odgovore aktuelnom zahtevu situacije i suzbiju automatske odgovore (219). Definisana na ovaj način, impulsivnost ima očiglednu vezu sa zloupotrebom psihoaktivnih supstanci, s obzirom da disrupcija mehanizama inhibitorne kontrole, karakteristična za zavisnike, predisponira osobu na impulsivne akte.

Neosporno je da se loša kontrola impulsa može javiti kao konsekvencija hronične ekspozicije drogama. S druge strane, postavlja se pitanje koliko deficit inhibitorne kontrole prethodi inicijacijalnom uzimanju droga, odnosno predstavlja faktor vulnerabilnosti, koji predisponira osobu na rana rekreativna iskustva sa drogama ili posreduje tranziciju sa rekreativnog uzimanja droga na zavisnost. Značajno je istaći da je uticaj ličnosti i/ili neurokognitivnih varijabli promenljiv tokom različitih stadijuma zavisnosti, od inicijacije, preko zloupotrebe, zavisnosti i kasnije relapsa (220). Istraživanja na eksperimentalnim

životinjama mogla bi da doprinesu kvantifikaciji bazične kognitivne i egzekutivne performanse, koja prethodi uzimanju psihoaktivnih supstanci (221).

Relacija između dugoročnog eksponiranja opijatima i impulsivnosti tema je koja godinama unazad zaokuplja naučnike iz ove oblasti. Još 90-ih godina prošlog veka na skalama samoprocene impulsivnosti u grupi heroinskih zavisnika registrovani su značajno viši skorovi (222, 223), da bi interesovanje za ovu temu, uz potvrdu nalaza prethodnika i sagledavanje problema iz drugog ugla poslednjih godina dobilo na značaju (224, 225). Heroinski zavisnici takođe pokazuju niže skorove na testovima koji mere perspektivu za budućnost, što ukazuje na nisku sposobnost da se planira akcija i stavljanje fokusa na trenutne, spram odloženih događaja (226).

Iako rezultati nekolicine studija sugerišu da je generalna neuropsihološka performansa kod zavisnika od heroina nešto manje oštećenja nego kada su u pitanju zavisnici od stimulativnih droga i alkohola, ne postoji statistički značajna razlika u sniženju performanse na testovima kognitivne impulsivnosti u navedenim grupama (224, 225). Veliki broj istraživanja govori o oštećenoj sposobnosti inhibicije odgovora pod dejstvom dugotrajnog konzumiranja heroina (207, 227), iako se poslednjih godina u literaturi javljaju i stavovi koji ovu činjenicu opovrgavaju (228).

Na testovima kognitivne impulsivnosti kod korisnika opijata primetna je redukcija refleksije i veći procenat grešaka (39, 229). Heroinom uslovljeni deficiti kognitivne inhibicije izlaze iz perioda vezanog za akutno uzimanje droge i perzistiraju najmanje tokom tri nedelje apstinencije (228). Dosadašnja istraživanja, generalno, nisu uspela da utvrde uzročno-posledičnu vezu između doze i dužine zloupotrebe opijata i pokazatelja impulsivnosti (229, 230), mada Kirbi i Petri (231) pronalaze pozitivnu korelaciju između težine korišćenja droga i dubine otpisivanja značaja odložene nagrade. Stopa otpisivanja čvrsto je asocirana sa pokazateljima rizičnog ponašanja zavisnika, kao što je deljenje pribora za ubrizgavanje (232) i rizično seksualno ponašanje (233).

Jedna od vodećih karakteristika svih zavisnika, uključujući i zavinike od heroina, je pravljenje maladaptivnih izbora. Osobe zavisne od droga pokazuju sklonost da biraju neposrednu nagradu (na primer, konzumiranje droga), čak i ukoliko ta nagrada sa sobom nosi buduće fizičke i/ili socijalne posledice (narušavanje telesnog zdravlja, gubitak posla, porodice, prijatelja, degradaciju socijalnog statusa), što ukazuje na očigledan deficit u procesu *donošnja odluka* (234, 235). Danas se u literaturi susrećemo sa velikim brojem

dokaza o ulozi deficita donošenja odluka u nastanku i razvoju adiktivnog ponašanja (46, 236, 237). Tokom proteklih decenija, u cilju simulacije složenog procesa donošenja odluka u realnom životu, osmišljeno je nekoliko eksperimentalnih paradigmi, kao što je Iowa Gambling Task (238), instrument korišćen i u ovom istraživanju. Korišćenjem pomenutih istraživačkih paradigmi, deficiti u procesu donošenja odluka registrovani su disperzno u populaciji korisnika psihoaktivnih supstanci. Pojedinci sa formiranom opioidnom zavisnošću (222, 231), kao i osobe zavisne od drugih psihoaktivnih supstanci ispoljili su signifikatne deficite procesa donošenja odluka u odnosu na kontrolnu populaciju. Zanimljivo je da postoji relativno mali broj evidence-based podataka o oštećenju procesa donošenja odluka kod zavisnika koji isključivo koriste heroin (239). Do sada su sprovedene samo dve studije koje uključuju eksplicitno heroinske zavisnike. Fišbajn i saradnici (228), utvrđuju da populaciju heroinskih zavisnika bez značajne istorije korišćenja drugih droga, u odnosu na kontrolne subjekte koji nikada nisu koristili droge, karakteriše znatno nepovoljnije odlučivanje i duže vreme deliberacije kod donošenja rizičnih odluka. Ograničavajući faktor u ovom istraživanju bila je činjenica da su uzorak činili aktivni korisnici heroina, ali ne i oni koji su u apstinenciji. U studiji koju su na teritoriji Bugarske, sprovedli Vasileva i saradnici (240), utvrđeno je postojanje deficita u procesu donošenja odluka kod muških heroinskih zavisnika u apstinenciji (prosečna dužina apstinencije 12,4 meseca). Iz iste studije prominira zaključak da psihopatski strukturirani heroinski apstinenti donose više nepovoljnih odluka u odnosu na one bez prisutnog poremećaja ličnosti. Ograničenje ovog istraživanja je nedostatak kontrolne grupe zdravih subjekata, kako bi se verifikovale specifičnosti heroinskih zavisnika u apstinenciji u odnosu na koncept donošenja odluka. Pokušavajući da prevaziđu ograničenja dosadašnjih studija, grupa kineskih naučnika, na čelu sa Lijem (239), na populaciji od 124 muška heroinska zavisnika u apstinenciji, a korišćenjem različitih eksperimentalnih paradigmi za donošenje odluka, utvrđuju da heroinski apstinenti, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih subjekata, prave značajno nepovoljnije izbore, što ne korelira sa dužinom njihove apstinencije. Za proces odlučivanja bivših heroinskih zavisnika, karakteristično je: brzo i lako otpisivanje budućih nagrada; preferiranje podsticaja kojima se ispunjavaju kratkoročni ciljevi, bez obzira da li su praćeni potencijalnim rizicima; nefleksibilnost u prilagođavanju odlučivanja povratnim informacijama o ishodu prethodne odluke.

Oštećenje procesa donošenja odluka kod heroinskih zavisnika tesno je povezano sa oštećenjem drugih egzekutivnih funkcija. Poznato je da impulsivnost ne predstavlja unitaran konstrukt, te da je komponovana od nekoliko nezavisnih faktora, koji se procenjuju različitim

merama (47). Posebna forma impulsivnosti manifestovana je kroz nesposobnost da se odloži gratifikacija, u slučaju suočavanja sa suprotstavljenim izborima, koji su praćeni određenom nagradom, ali isto tako i odloženom kaznom. Pojedini autori smatraju da testovi za procenu donošenja odluka, zapravo, predstavljaju eksperimentalni model ove forme impulsivnosti (238, 241). Polazeći od pretpostavke da su koncepti inhibitorne kontrole i donošenja odluka međusobno povezani i uslovljeni, Verdeho-Garsia i saradnici (35), kompariraju grupe zavisnika od heroina i psihostimulanasa u apstinenciji i dolaze do zaključka da korisnici stimulativnih droga signifikantno češće deficite inhibicije odgovora, dok obe grupe zavisnika imaju lošiji nivo performanse na zadacima odlaganja i otpisivanja nagrada, kao i donošenja odluka, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih subjekata.

### **2.3.2. Faktori povezani sa oštećenjem egzekutivnih funkcija kod opijatskih zavisnika**

Uprkos masi literaturnih dokaza o postojanju oštećenja egzekutivnih funkcija u populaciji opijatskih zavisnika, iznenađujuće je mali broj istraživanja koja se bave utvrđivanjem faktora povezanih sa navedenim oštećenjima (242). Precizno definisanje faktora koji determinišu oštećenje egzekutivnih funkcija kod zavisnika od opijata do sada nije načinjeno. Treba naglasiti da se ispitivani faktori mahom tiču kognitivne performanse u celini, dok se pojedini aspekti kognitivnog funkcinisanju u tumačenjima prepoznaju kao komponente egzekutivnog sistema.

Sumirajući rezultate različitih studija, možemo reći da se činioci koji utiču na kognitivno funkcionisanje opijatskih zavisnika mogu podeliti u tri velike grupe. **Prvu grupu faktora** čine demografske i socioekonomske varijable. Postoje višestruki dokazi da viši nivo obrazovanja stoji u negativnoj korelaciji sa kognitivnom performansom zavisnika (210, 217), kao i da su kognitivna oštećenja izraženija kod zavisnika muškog pola (207, 210, 224). Faktori vezani za adiktološke karakteristike svrstani su u **drugu grupu**. Kada je u pitanju uticaj dužine ekspozicije opijatima na kognitivno funkcionisanje zavisnika, rezultati su kontradiktorni. U literaturi nailazimo na podatke o različitoj dužini ekspozicije opijatima potrebnoj za nastanak kognitivnih sekvela. Ahmad i Bindra (243) utvrđuju da zavisnici koji heroin zloupotrebljavaju duže od dve godine pokazuju deficit na neuropsihološkim testovima koji mere pažnju, koncentraciju, pamćenje i perceptualno-motorne sposobnosti, dok je prema Dejvisu (202) za nastanak kognitivnih sekvela potrebna ekspozicija opijatima od najmanje pet godina. Zanimljiv je i nalaz da zloupotreba heroina duža od jedne godine dovodi do

deficita pojedinih kognitivnih, odnosno egzekutivnih, domena kao što su fleksibilnost i selektivnost pažnje (209). Nasuprot navedenom stoje rezultati nekoliko istraživanja, kojima se osporava postojanje veze između dužine konzumiranja opijata i nastanka kognitivnih oštećenja (207, 210, 224). Dok Streng i Garling (244) tvrde da dužina zloupotrebe i količina unete supstance ne stoje u pozitivnoj relaciji sa sniženjem neuropsihološke performanse, prema novijim istraživanjima, prosečna dnevna doza heroina smatra važnim prediktorom nastalih deficita u kognitivnoj performansi zavisnika (209). Generalno, mala ili nikakva razlika registrovana je u kognitivnom postignuću bivših opijatskih zavisnika i osoba koje aktuelno koriste heroin, što vodi ka zaključku da oštećenja nisu posledica trenutnog efekta droga, nego perzistiraju i nakon više godina apstinencije (224).

U odnosu na *treću grupu faktora*, rezultati do sada dostupnih studija sugerišu na povezanost broja heroinskih overdoza sa lošijom kognitivnom performansom (205). Varijable asocirane sa kognitivnim oštećenjem kod opijatskih zavisnika su i infekcije humanim imunodeficientnim virusom (HIV) (245) i virusom hepatitisa C (246), te bi ih trebalo uzeti u obzir u sistemskom razmatranju faktora koji remete kognitivno funkcionisanje opijatskih zavisnika.

## 3. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

### 3.1. PROBLEM I CILJ ISTRAŽIVANJA

Konzumiranje heroina tokom dužeg vremenskog perioda može rezultirati organskim oštećenjem cerebralnih struktura, što se manifestuje nizom sekvela u kognitivnoj i konativnoj sferi psihičkog funkcionisanja. Istraživanja ukazuju da su na dejstvo opijata najvulnerabilniji neuroni frontalnog i prefrontalnog korteksa (4, 5, 247), filogenetski najmlađih struktura mozga, odgovornih za kontrolu, planiranje i programiranje svih viših psihičkih i motornih funkcija (71).

Egzekutivne funkcije predstavljaju integrisanu grupu mentalnih sposobnosti, uključenih u proizvodnju, monitoring i kontrolu ponašanja orijentisanih ka određenom cilju (248). Njima pripada najviša, supraordinirajuća pozicija u organizaciji kognicije i ponašanja, a prevashodno su zadužene za snalaženje u novim situacijama, smeštenim izvan domena automatskih psihičkih procesa, koji se mogu objasniti reprodukcijom naučenih šema i setova ponašanja. Danas u naučnim krugovima postoji konsenzus po pitanju čvrste veze egzekutivnog sistema sa frontalnim regionima mozga (21, 22, 30, 77). S obzirom na supraordinirajuću poziciju egzekutivnih funkcija u planiranju, organizaciji i kontroli celokupnog ponašanja pojedinca, njihovo oštećenje može se značajno reflektovati na lično, profesionalno i socijalno funkcionisanje zavisnika. Oštećenje egzekutivnog sistema povećava vulnerabilnost za recidiv, odnosno verovatnoću za ponašanja usmerena u pravcu potrage za drogom, čak i nakon dugog perioda apstinencije. Deficiti u procesima inhibicije otežavaju kontrolu impulsivnih reakcija na stimulus koji predstavlja droga, dok oštećenje procesa donošenja odluka doprinosi relapsu, favorizujući kod zavisnika izbor onih ponašanja, koja obezbeđuju trenutno zadovoljstvo uprkos dugoročnim ozbiljnim i štetnim posledicama.

Iako veliki broj neuropsiholoških studija ima za predmet akutne, subakutne i hronične efekte opijata na neuropsihološku performansu, u literaturi je još uvek nejasna snaga i konzistencija oštećenja egzekutivnih funkcija kod osoba hronično eksponiranih opijatima,

kao što ne postoji odgovor na pitanje koja je neuropsihološka funkcija najvulnerabilnija i da li su pojedine funkcije rezistentne na dejstvo opijata (204). Utvrđivanje i specifikacija deficita u egzekutivnom sistemu opijatskih zavisnika, kao i definisanje prediktora takvih deficita, pomoglo bi boljem razumevanju samog problema zavisnosti, uz mogućnost davanja implikacija na tipove i pravce procesa lečenja i rehabilitacije zavisnika.

**Ciljevi istraživanja** predstavljenog u ovom radu bili su:

1. utvrđivanje neuropsiholoških, psiholoških i psihijatrijskih posledica zavisnosti od heroina, u smislu oštećenja sistema egzekutivnih funkcija;
2. ispitivanje postojanja specifičnog odnosa eventualnih deficita egzekutivne performanse opijatskih zavisnika sa dužinom ekspozicije heroinu;
3. izdvajanje faktora koji su značajno povezani sa manifestnim deficitima, što bi omogućilo definisanje prediktora oštećenja egzekutivnih funkcija kod opijatskih zavisnika.

### **3.2. HIPOTEZE**

U skladu sa postavljenim ciljevima, definisane su sledeće hipoteze:

**Hipoteza 1.** U odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, kod heroinskih zavisnika postoji značajno oštećenje sistema egzekutivnih funkcija.

H 1.1. Postignuće heroinskih zavisnika u sva četiri domena egzekutivnog sistema statistički su značajno niža nego u grupi neoštećenih subjekata.

H 1.2. Najprominentnija oštećenja egzekutivnog sistema kod heroinskih zavisnika su prisutna u domenu donošenje odluka.

**Hipoteza 2.** Postoji statistička značajna povezanost između dužine ekspozicije heroinu i stepena oštećenja egzekutivnih funkcija zavisnika.

**Hipoteza 3.** Pojedina adiktološka obeležja ispitanika značajno su povezana sa težinom deficita egzekutivnih funkcija opijatskih zavisnika.

H 3.1. Oštećenje egzekutivnih funkcija biće izraženije kod zavisnika koji su koristili veće doze dnevno unetog heroina.

H 3.2. Veći broj prekida u uzimanju heroina povezan je sa većim rizikom za nastanak deficita u sistemu egzekutivnih funkcija zavisnika.

H 3.3. Kod zavisnika koji su u mlađem uzrastu počeli sa korišćenjem heroina postoji izraženije oštećenje egzekutivnih funkcija.

H 3.4. Prvi kontakt opijatskih zavisnika sa psihoaktivnim supstancama u mlađem životnom dobu prediktor je značajnijeg oštećenja sistema egzekutivnih funkcija.



## 4. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Istraživanje je izvršeno po tipu studije preseka, u periodu mart 2011. – decembar 2013. godine.

### 4.1. UZORAK

#### 4.1.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Uzorkom je obuhvaćeno 200 ispitanika, podeljenih u dve grupe:

- ***Eksperimentalnu grupu*** činilo je 150 ispitanika, odabranih na osnovu sledećih kriterijuma:

*Uključujući kriterijumi:* starost 18-35 godina; dijagnoza zavisnost od opijata, prema MKB-10; apstinencija u odnosu na heroin u trajanju od najmanje tri nedelje.

*Isključujući kriterijumi:* doživljena kranocerebralna trauma, prisustvo tumora endokranijuma, dijagnostifikovana temporalna epilepsija, prisustvo fokalnog neurološkog deficita, prisustvo psihotičnog poremećaja, prisustvo poremećaja raspoloženja, postojanje sindroma mentalnog deficita, postojanje zavisnosti od drugih droga, prisustvo teških telesnih bolesti.

- U ***kontrolnu grupu*** uvršteno je 50 zdravih subjekata, ujednačenih po polu, obrazovanju i starosti sa ispitanicima eksperimentalne grupe.

## 4.1.2. Opis uzorka

### 4.1.2.1. Pol ispitanika

I u grupi zavisnika, kao i u kontrolnoj grupi, više od  $\frac{3}{4}$  ispitanika činile su osobe muškog pola (tabela 1). U odnosu na pol, grupa zavisnika i kontrolna grupa zdravih ispitanika nisu se statistički značajno razlikovale (Chi-square = 0,155; df = 1; p = 0,693).

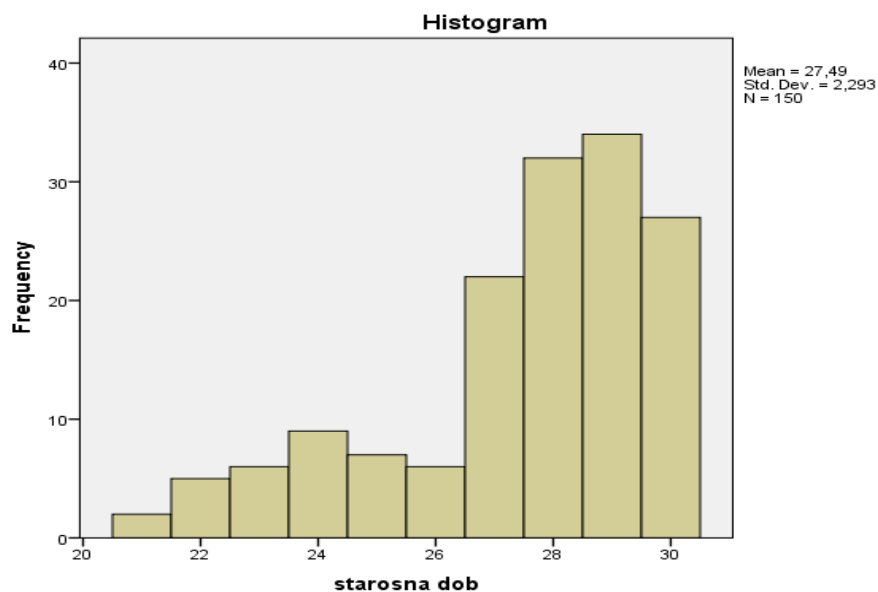
**Tabela 1.** Distribucija ispitanika u odnosu na pol

	grupa zavisnika		kontrolna grupa	
	frekvencija	%	frekvencija	%
Muški	118	78,8	38	76,0
Ženski	32	21,3	12	24,0
Ukupno	150	100,0	50	100,0

### 4.1.2.2. Starost ispitanika

Prosečna starost ispitanika u grupi zavisnika bila je 27,5 godina (SD = 5,21), a kreće se u rasponu od 21 do 30 godina. Kod starosne dobi zavisnika imamo negativno zakošenu distribuciju, pri čemu se rezultati grupišu u oblasti starijih ispitanika.

**Tabela 2.** Distribucija ispitanika eksperimentalne grupe po starosnim kategorijama



S obzirom da distribucija testirane varijable značajno odstupa od normalne (prilog 1), u daljoj analizi pristupili smo normalizaciji varijabli.

Ispitanici kontrolne grupe bili su stari između 21 i 30 godina, sa prosečnom starošću od 26 godina (SD = 2,28). Iako u ovoj grupi raspodela ne odstupa od normalne (tabela 2, prilog 2), zbog odstupanja u eksperimentalnoj grupi, analize su rađene na normalizovanim varijablama.

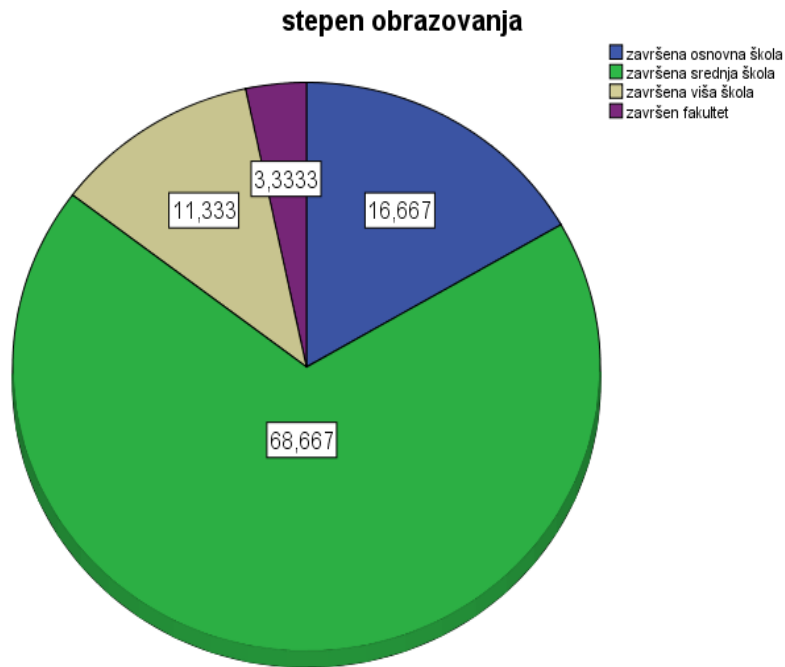
Statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika po ovom kriterijumu nije bilo ( $t = 3,760$ ;  $df = 198$ ;  $p = 0,871$ ), što je u skladu sa nacrtom istraživanja, gde je predviđeno da klinička i neklinička grupa budu ujednačene po starosti.

#### ***4.1.2.3. Stepen obrazovanja***

Najveći broj ispitivanih zavisnika ima završenu srednju školu (68,67 %). Samo osnovnu školu završilo je 16,67 % ispitanika, dok više i visoko obrazovanje ima najmanji procenat subjekata (14,66 %) (dijagram 1).

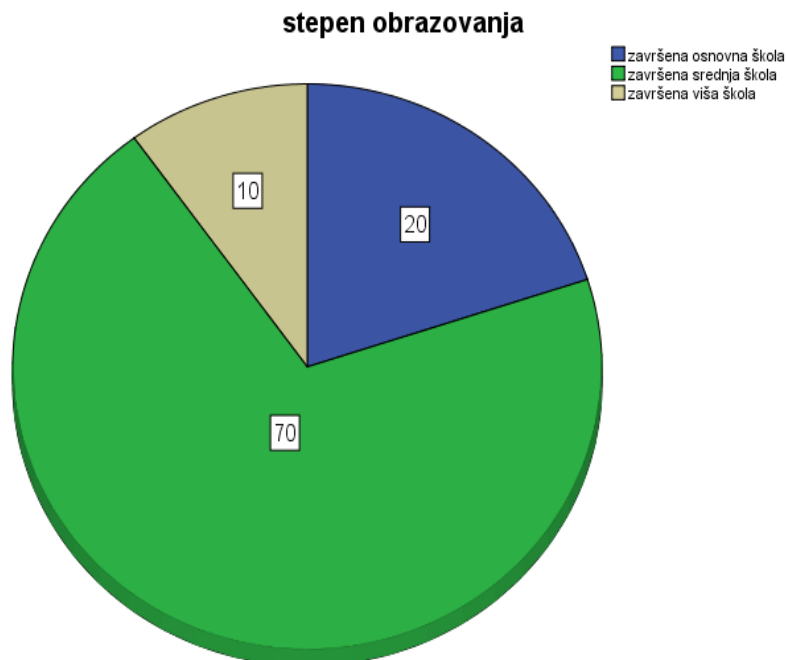
Među subjektima koji pripadaju nekliničkoj populaciji nije bilo nijednog sa završenim fakultetom, ali je 10 % njih imalo završenu višu školu. Najveći deo uzorka (70 %) činili su ispitanici sa završenom srednjom školom, a 20 % njih imalo je samo osnovno obrazovanje (dijagram 2).

**Dijagram 1.** Stepen obrazovanja ispitanika eksperimentalne grupe



Ispitanici kontrolne i eksperimentalne grupe, bili su ujednačeni po stepenu obrazovanja, tako da po navedenom kriterijumu statistički značajne razlike između njih nije bilo (Chi-square = 1,975; df = 3; p = 0,578).

**Dijagram 2.** Stepen obrazovanja ispitanika kontrolne grupe



#### 4.1.2.4. Radni status

Više od polovine (52 %) ispitanika iz grupe zavisnika je nezaposleno, a samo 17,3 % njih ima stalni posao. Zanimljivo je da i u nekliničkoj populaciji situacija nije bila značajno povoljnija (Chi-square = 6,609; df = 4; p = 0,158).

**Tabela 3.** Distribucija ispitanika u odnosu na varijablu *radni status*

	grupa zavisnika		kontrolna grupa	
	frekvencija	%	frekvencija	%
<b>nezaposlen</b>	78	25,0	19	38,0
<b>povremeni posao</b>	39	26,0	18	36,0
<b>stalni posao</b>	26	17,3	13	26,0
<b>Student</b>	4	2,7	0	0
<b>Drugo</b>	3	2,0	0	0
<b>Ukupno</b>	150	100,0	50	100,0

#### 4.1.2.5. Materijalna situacija

Zavisnici od heroina od ispitanika iz kontrolne grupe značajno sus se razlikovali jedino po materijalnom statusu (Chi-square = 13,534; df = 1; p = 0,000). Većina zavisnika (60%) svoju materijalnu situaciju opisali su kao ispodprosečnu, dok je u grupi nekliničkih

subjekata taj procenat duplo manji (30%) (tabela 4). Ovakav rezultat je potpuno očekivan, s obzirom na sve posledice u socijalnom funkcionisanju koje su posledica zavisnosti.

**Tabela 4.** Distribucija ispitanika u odnosu na varijablu *materijalna situacija*

	grupa zavisnika		kontrolna grupa	
	frekvencija	%	frekvencija	%
prosečna	60	40,0	35	70,0
ispodprosečna	90	60,0	15	30,0
<b>Ukupno</b>	150	100,0	50	100,0

#### 4.1.2.6. Bračni status i roditeljski status

I u grupi zavisnika, i u grupi nekliničkih subjekata, više od polovine ispitanika nije zasnovalo bračnu zajednicu.

**Tabela 5.** Distribucija ispitanika u odnosu na varijablu *bračni status*

	grupa zavisnika		kontrolna grupa	
	frekvencija	%	frekvencija	%
neoženjen/neudata	95	63,3	26	52,0
u braku	19	12,7	13	26,0
u vanbračnoj zajednici	21	14,0	6	12,0
razveden(a)	15	10,0	5	10,0
<b>Ukupno</b>	150	100,0	50	100,0

Razlika po ovom kriterijumu među ispitivanim grupama nije statistički značajna, što je shvatljivo imajući u vidu strasnu dob ispitanika obuhvaćenih uzorkom (Chi-square = 5,074; df = 1; p = 0,166).

Na pitanje *Da li imate dece* približno 2/3 ispitanika iz obe grupe odgovorilo je odrično. Statistički značajna razlika među grupama nije zabeležena (Chi-square = 0,204; df = 1; p = 0,651).

**Tabela 6.** Distribucija ispitanika u odnosu na varijablu *roditeljski status*

	grupa zavisnika		kontrolna grupa	
	frekvencija	%	frekvencija	%
<b>ima decu</b>	44	29,3	13	26,0
<b>nema decu</b>	106	70,7	37	74,0
<b>Ukupno</b>	150	100,0	50	100,0

## 4.2. ISTRAŽIVAČKI POSTUPAK

### 4.2.1. Mesto istraživanja

Istraživanje je obavljeno na Odeljenju za bolesti zavisnosti Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

### 4.2.2. Instrumenti

Za prikupljanje podataka korišćeni su sledeći instrumenti:

**a) Opšti strukturisani upitnik**, posebno konstruisan za potrebe ovog istraživanja, zasnovan na samoproceni, a odnosi se na osnovne sociodemografske karakteristike ispitanika i adiktološka obeležja. *Sociodemografske varijable* uključuju: starost ispitanika, pol ispitanika, stepen stručne spreme, radni status, bračni status, materijalno stanje. *Adiktološka obeležja* podrazumevaju: način uzimanja heroina, prosečnu dnevnu dozu heroina, starost u vreme prvog kontakta sa heroinom, starost u vreme prvog kontakta sa bilo kojom psihoaktivnom supstancom, broj prekida u uzimanju heroina, trajanje najduže apstinencije, dužinu sadašnje apstinencije (prilog 3).

**b) Test za procenu psihopatije**, za našu populaciju adaptirana verzija upitnika PAQ (Psychopathy Assessment Questionnaire) (249), za procenu (kontrolu) eventualnog uticaja strukture ličnosti zavisnika na postignuće na testovima kojima se procenjuju egzekutivne funkcije. Psychopathy Assessment Questionnaire (PAQ) zasnovan je na Herovom modelu psihopatije (250) (prilog 4). Sastoji se od 4 klase indikatora, koji odgovaraju facetama iz prostora instrumenta PCL-R. Klasteri indikatora, odnosno, subskale su: Interpersonalni odnosi, Psihopatski afekat, Životni stil i Antisocijalno ponašanje. Svaka subskala ima po 10

stavki (PAQ ima ukupno 40 stavki) i binarnu formu odgovora. Prema autorima instrumenta, upitnik pokazuje zadovoljavajuće metrijske karakteristike. Pouzdanost merena Cronbachovim koeficijentom pouzdanosti ( $\alpha$ ) za subskalu Antisocijalno ponašanje iznosi .77, za subskalu Interpersonalni odnosi .64, za Životni stil .63, dok je jedino problematična pouzdanost subskale Psihopatski afekat koja iznosi .21 (249).

Procena stanja egzekutivnih funkcija vršena je na osnovu sledećih neuropsiholoških i psiholoških instrumenata:

### **A. Domen ažuriranje**

a) **Test verbalne fluentnosti** (VFT, Verbal Fluency Task) (251, 252) - segment *fonemska fluentnost*. Meri spontanu produkciju reči koje počinju određenim slovom. Od ispitanika je zahtevano da u roku od jednog minuta navedu što veći broj imenica (semantički značajnih reči) koje počinju na slovo "S", zatim slovo "K" i slovo "L", isključujući lične imenice i imena geografskih pojmova. Smatra se da najveći broj imenica u srpskom jeziku počinje na navedena slova (engleska verzija „F“, „A“, „S“). Postignuće na testu mera je verbalne fluentnosti i divergentnog mišljenja. Metrijske karakteristike upitnika su veoma dobre. Step en pouzdanosti, izražen Cronbachovim koeficijentom ( $\alpha$ ), računat na osnovu ukupnog broj reči generisanih na svakom od tri slova, iznosi .83 („FAS“ test) (253).

b) **Vekslerov individualni test inteligencije** (VITI), standardizovana verzija Wechsler-ove skale za procenu inteligencije (Wechsler Adult Intelligence Scale) (254). Iako ceo test ima 11 celina (subtestova), u ovom istraživanju korišćeno je samo 6 sutestova: *Dopune, Brojevi, Aritmetika, Kocka mozaik, Sličnosti i Šifra*, za koje se smatra da bi pojedinačno mogli biti pokazatelji sposobnosti ažuriranja i monitoringa sadržaja radne memorije. Svi primenjeni subtestovi imaju veoma dobre psihometrijske karakteristike (tabela 7).

b1. Subtest *Dopune* – ispitaniku se prezentuje slika na kojoj nedostaje važan detalj i od njega zahteva da taj detalj imenuje. Na najopštijem nivou, subtest angažuje funkciju vizuelnog prepoznavanja (visual recognition), vizuelne percepcije i organizacije kao i procese izvlačenja iz dugoročne memorije (255). S obzirom da je rešavanje zadataka iz subtesta *Dopune* vremenski limitirano (20 sekundi), čime zahteva sposobnost brzog opažanja vizuelnih detalja, u neuropsihološkom smislu, test je i mera perceptivnog rezonovanja, pažnje



i koncentracije, funkcija blisko povezanih sa sistemom radne memorije. Ovo je subtest Vekslerovog individualnog testa inteligencije koji je najotporniji na moždana oštećenja.

b2. Subtest **Brojevi** – od ispitanika se zahteva da ponavlja u rastućem nizu prezentovane brojeve redosledom izlaganja (unapred) i obrnutim redosledom (unazad). Pokazatelj je funkcije neposrednog upamćivanja, tj. mera opsega kratkoročne memorije (brojevi unapred) i test konceptualnog praćenja, tj. odražavanja unutrađnje pažnje (brojevi unazad). Kao takav, za moždano oštećenje predstavlja jedan od najsenzitivnijih subtestova (255). Ovo je subtest koji imaju najveće zasićenje subksalom radne memorije, zajedno sa subtestom Aritmetika, angažujući procese zadržavanja materijala u mentalnoj obradi, koncentraciju, paralelnu i serijalnu obradu i kontrolu (256).

b3. Subtest **Aritmetika** – sastoji se od 14 aritmetičkih zadataka, poređanih po težini. Subtest se zadaje usmeno, rad na svakom zadatku je vremenski ograničen, kod poslednja 4 zadatka daju se dodatni poeni za brzinu. Skor ispitanika predstavlja broj tačno rešenih zadataka. Subtestom su, isprepletano, pokriveno sposobnosti izvođenja matematičkih operacija, mentalne manipulacije, koncentracije, kratkoročne i dugoročne memorije, kao i kognitivne strategije i kontrole. Zbog usmene administracije zadatka, kao i zahteva za usmenim odgovorima, test je, prevashodno, osetljiv pokazatelj komponenti kratkoročne memorije i pažnje (255).

b4. Subtest **Kocka mozaik** – ispitaniku se prezentuje određena slika, a od njega se očekuje da, u okviru vremenskog ograničenja, koristeći crvene i bele kocke, ponovo kreira prezentovani dizajn. *Kocka-mozaik* meri više neuropsiholoških funkcija i veoma je osetljiv

na moždana oštećenja. Dobra performansa na ovom subtestu zahteva kombinaciju adekvatne prostorne percepcije i motornog odgovora, kao i dobru prostornu orijentaciju i analizu. S obzirom da podrazumeva angažman vizuelnog apstraktnog procesuiranja i sposobnosti rešavanja problema, u neuropsihološkom smislu, test je i mera perceptivnog rezonovanja (257).

b5. Subtest **Sličnosti** – od ispitanika se zahteva da imenuje po čemu su slična dva ponuđena objekta ili mentalna koncepta. Testom se procenjuje sposobnost manipulisanja već gotovim konceptima, angažuje apstraktno, pojmovno, mišljenje, a po svojoj strukturi nezavisan je od memorijskih komponenti kognicije (255). U odnosu na druge subtestove verbalne skale, ovaj subtest ne zavisi od obrazovnog nivoa ispitanika (razlika u odnosu na subtest Informacije), niti je aficiran socio-kulturnim zaleđem ispitanika, impulsivnošću i lošim socijalnim prosuđivanjem (razlika u odnosu na subtest Shvatanje). Za njega možemo reći da je mera „pročišćene“ verbalne sposobnosti, koja se oslanja na fluidno rezonovanje (apstraktno verbalno mišljenje (257).

b6. Subtest *Šifra* – Koristeći papirni ključ, ispitanik prepisuje - kopira simbole koji su upareni sa odgovarajućim brojem, sve u okviru specifičnog vremenskog limita. Subtest meri brzinu procesuiranja, vizuo-motornu koordinaciju, vizuelnu percepciju, kratkotrajnu vizuelnu memoriju, vizuelnu organizaciju, održavanje pažnje, koncentraciju i sposobnost učenja (258). Veoma je osetljiv indikator moždanog oštećenja (257).

**Tabela 7.** Pouzdanost pojedinih subtestova Vekslerovog individualnog testa inteligencije

Test	Dopune	Brojevi	Aritmetika	Kocka mozaik	Sličnosti	*Šifra
SB pouzdanost	.879	.844	.822	.842	.879	-
Chronbach „alfa“	.854	.837	.756	.810	.854	-

\*Subtest *Šifra* nema ove vrste pouzdanosti. Za nju je pouzdanost moguće proceniti samo retestom.

## **B. Domen inhibicija**

a) **Test praćenja-markiranja traga**, za našu populaciju adaptirana verzija testa TMT (Trail Making Test) (259). Test pažnje, od svog nastanka prepoznat kao brza tehnika osetljiva na efekte moždanog oštećenja. Sastoji se iz dva dela: u prvom delu (TMT A) od ispitanika se zahteva povlačenje linije između brojeva 1-25, redom, a u drugom (TMT B) naizmenično povezivanje brojeva (1-13) i slova (A-J). U principu, za drugi testa potrebno je dvostruko veće vreme nego za prvi. Prvim delom testa (TMT A) meri se prosto vizuokonceptualno praćenje, dok je drugi deo testa (TMT B) pokatelj mentalne (kognitivne) fleksibilnosti, s obzirom da podrazumeva sposobnost uporedne manipulacije sa dva konceptulna niza. Indirektno, on govori o otpornosti pažnje na interferentne stimulse (selektivnost pažnje). Pouzdanost testa varira u zavisnosti od uzrasne grupe, populacije i činjenice da li se radi o kliničkoj ili nekliničkoj populaciji, ali je svakako zadovoljavajuća, bar što se tiče dela B. Dikmen i saradnici (260) ispitivali su pouzdanost testa primenjenog na populaciji zdravih, neurološki stabilnih osoba, koji su retetstirani 11 meseci nakon inicijalnog zadavanja testa i utvrdili da je koeficijent pouzdanosti adekvatan za deo A (.79) i visok za deo B (.89). Zanimljivo je da inter-rejter pouzdanost testa iznosi .94 za deo A i .90 za deo B (261).

b) **Baretova skala za procenu impulsivnosti** (BIS-11, Barratt Impulsiveness Scale) (262) je instrument dizajniran sa ciljem da se ispita konstrukt impulsivnosti (prilog 5). Danas

predstavlja najčešće korišćen instrument za procenu impulsivnosti, koji je dao značajan doprinos razumevanju ovog konstrukta i njegovog odnosa sa drugim kliničkim fenomenima (263). Upitnik je sačinjen od 30 ajtema, baziranih na opisu uobičajenih impulsivnih i neimpulsivnih (ajtemi sa reverznim skorovanjem) ponašanja i preferencija. Radi se o petostepenoj skali Likertovog tipa, gde skor 1 predstavlja opciju *retko/nikada*, a skor 4 opciju *skoro uvek/uvek*. BIS-11 predstavlja operacionalizaciju koncepta o impulsivnosti kao multidimenzijalnom konstrukt, što se manifestuje kroz faktorsku strukturu upitnika. U ovom istraživanju uzeli smo u obzir 3 faktora II reda, koji odgovaraju facetama iz prostora instrumenta BIS-11. Faktori, odnosno, subskele upitnika su: *Motorna impulsivnost*, *Kognitivna impulsivnost* i „*Nonplaning*“ *impulsivnost*. Prema autorima, skala ima dobre psihometrijske karakteristike. Koeficijent konzistencije varira od .79 do .83, u zavisnosti od populacione grupe (262).

### **C. Domen prebacivanje**

a) **Viskonsin test sortiranja karata** (WCST, Wisconsin Card Sorting Test) (264), jedan je od najstandardnijih instrumenata za procenu kognitivne fleksibilnosti (261). Testom se procenjuje mogućnost stvaranja i izmene principa kategorizacije, zadatkom klasifikovanja serije karata prema jednom od 3 klasifikaciona kriterijuma (boja, oblik i broj elemenata). Principi sortiranja se sukcesivno menjaju na osnovu reagovanja ispitivača na prethodno dati odgovor. Testovni materijal se sastoji od dva špila karata (po 64 karte u svakom špilu). Pred ispitanika se postavljaju četiri stimulusne karte različitog oblika (trougao, zvezda, krst ili krug), boje (crvena, žuta, zelena ili plava) i broja elemenata (jedan, dva, tri ili četiri) i od njega očekuje da uoči po čemu su stimulusne karte različite, a potom da uzme kartu iz špila i stavi je ispod jedne od četiri stimulusne karte, zavisno od kriterijuma sortiranja. Ukoliko je odabrani kriterijum sparivanja korektan, ispitanik dobija pozitivnu povratnu informaciju, što znači da svaku sledeću kartu iz špila treba da sortira po tom principu, sve dok se kriterijum sparivanja ne promeni. Ukoliko odabrani kriterijum sparivanja nije tačan, ispitivač odgovara „pogrešno“, što je signal ispitaniku da sledeću kartu iz špila sortira po nekom drugom principu. Princip sortiranja karata se menja nakon deset uzastopnih tačnih sparivanja, bez prethodne napomene o promeni. Procedura se nastavlja do kompletiranja svih šest zadatah kategorija ili dok ispitanik ne potroši sve karte. Za potrebe ovog istraživanja korišćenje su sledeće varijable: broj pokušaja potrebnih da se završi prva kategorija, broj završenih kategorija, broj perseverativnih grešaka. Istraživanja su pokazala da je WCST test sa veoma dobrim psihometrijskim karakteristikama. „Inter-skorer“ relijabilnost je odlična, sa

koeficijentom intraklasne korelacije ( $r_{ICC}$ ) od .93 za Perseverativne odgovore, .92 za Perseverativne greške i .92 za Neperseverativne greške. Konzistencija skorova („intra-skorer“ relijabilnost) je, takođe, odlična, sa  $r_{ICC}=.96$ ,  $r_{ICC}=.94$ ,  $r_{ICC}=.91$ , za Perseverativne odgovore, Perseverativne greške i Neperseverativne greške (265).

#### **D. Domen donošenje odluka**

a) **Iowa Gambling Task** (IGT), kompjuterska verzija (266) instrumenta koga su originalno kreirali Behara i saradnici (267) sa ciljem da se kvantifikuju deficiti procesa donošenja odluka u eksperimentalnim uslovima. IGT predstavlja paradigmu procesa donošenja odluka u realnom životu, u smislu da se od ispitanika očekuje da integrišu dobitak i gubitak, procene odnos koristi i štete povezan sa svakim pojedinačnim izborom, zapamte informaciju i iskoriste je u budućim odlukama (268). Ispitanicima se daje nalog da otvaraju karte iz jednog od četiri špila, „A“, „B“, „C“ i „D“. Svaka karta povezana je sa određenom sumom novčane nagrade ili gubitka, pa kada ispitanik izabere određenu kartu, dobija ili gubi izvesnu količinu novca, pri čemu mu se rezultat za pojedinačni pokušaj i skor u celini, prezentuju na ekranu. Na osnovu dobijenog feedback-a ispitanik može da osmisli dalju strategiju odlučivanja. Razlika u špilovima bazira se na šemi po kojoj se novac gubi ili dobija. Špilovi „A“ i „B“ (nepogodni špilovi) asocirani su sa visokom neposrednom, konstantnom nagradom, ali i sa čak višim, nepredvidivim, povremenim gubicima, što dugoročno rezultira negativnim ishodom. Špilovi „C“ i „D“ (povoljni špilovi) donose niži trenutni, ali konstantni dobitak, i niži, nepredviđeni, povremeni gubitak, tako da je krajnji rezultat pozitivan.

Zadatak ima 100 pokušaja, ali se ta informacija ispitaniku ne saopštava. Konačni skor računa se kao razlika između broja povoljnih i broja nepovoljnih ishoda  $[(C+D)-(A+B)]$  (267).

#### **4.2.3. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka sprovedena je uz pomoć računarskog softvera SPSS 18.0. Formirana je elektronska baza podataka i procenjeni su osnovni parametri za opis uzorka ispitanika i uzorka varijabli.

Uzorak je predstavljen deskriptivnim statističkim metodama – merama centralne tendencije, procentima. Normalnost distribucije varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testom. Značajnost razlika grupa ispitanika po demografskim varijablama

testirana je putem  $\chi^2$  testa i t-testa za nezavisne uzorke. Utvrđivanje razlike u postignuću ispitanika iz grupe zavisnika i nekliničkih subjekata na kriterijumskim varijablama mernih instrumenata za procenu različitih domena egzekutivnih funkcija vršena je pomoću t testa za nezavisne uzorke, čime su definitivno definisani kriterijumi za kasniju multiplu regresionu analizu.

Za utvrđivanje veze između prediktorskih, kontrolnih i pojedinih sociodemografskih varijabli, primenjen je Pearsonov koeficijent korelacije (r), za povezanost između intervalnih normalno distribuiranih varijabli i jednosmerna analiza varijanse (ANOVA), u slučajevima gde je nezavisna varijabla kategorijalna i ima više od dva nivoa, a zavisne varijable intervalne. Sheffe-ovim kompariranjem testirana je značajnost razlika u podgrupama napravljenim na osnovu nezavisnih faktora, koji su se u prethodnoj analizi pokazali značajnim.

Za utvrđivanje odnosa više intervalnih prediktora i jednog kriterijuma korišćena je regresiona analiza (stepwise metod). Na ovaj način utvrdili smo da li određene nezavisne varijable (prediktori) objašnjavaju značajan deo varijabiliteta zavisne varijable – da li postoji veza i koji deo varijanse zavisne varijable može biti objašnjen sa jednom ili više nezavisnih promenljivih. Tim putem definisani su najbolji prediktori zavisne varijable. Pomoću moderirajuće regresione analizu proverene je mogući uticaj structure ličnosti zavisnika na dobijene relacije prediktora i kriterijumske varijable.

Pre nego što smo pristupili realizaciji regresionih modela, proverili smo distribuciju skorova primenjenih instrumenata i ispitali i testirali značajnost međusobnih korelacija varijabli. Uradili smo transformaciju prediktorskih i kriterijumskih varijabli (normalizacija i standardizacija), s obzirom da su njihove distribucije značajno odstupale od normalne, kao i zbog multikolinearnosti prediktora i različitosti skala kojima su merene prediktorske i kriterijumske varijable (269).

## 5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 5.1. Deskriptivne karakteristike uzorka na subtestovima namenjenim za registrovanje kriterijumskih varijabli

U ovom delu prikaza rezultata predstavljene su deskriptivne karakteristike uzorka po primenjenim instrumentima namenjenim za registrovanje kriterijumskih varijabli. S obzirom da je na svim primenjenim testovima distribucija značajno odstupala od normalne, u daljem radu pristupili smo normalizaciji varijabli.

#### 5.1.1. Domen ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije

Kako je prikazano u tabeli 8, prosečan skor subjekata iz ispitivane grupe zavisnika na Testu verbalne fluentnosti-fonemska fluentnost je ispod terijskog proseka za uzrast i nivo obrazovanja (253).

**Tabela 8.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen ažuriranje, grupa zavisnika* (N = 150)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
TVF - "S"	2	16	9,03	3,245	,236	-,598
TVF - "K"	4	19	10,19	3,373	,252	-,487
TVF - "L"	3	17	8,49	3,208	,382	-,496
TVF -,S"+ "K"+ "L"	12	46	27,67	8,841	,320	-,739
VITI-Dopune	5	20	13,05	3,402	-,235	-,544
VITI-Brojevi	9	24	15,15	3,756	,469	-,720
VITI-Aritmetika	4	18	10,75	3,096	-,039	-,380
VITI-Kohs	8	48	10,31	3,129	-,188	-,128
VITI-Sličnosti	6	25	16,59	4,292	-,094	-,288
VITI-Šifra	12	77	20,01	5,815	,924	1,390

Ispitanici iz eksperimentalne grupe proizvode najviše reči u drugoj seriji testa, što je u skladu sa funkcijom uvežbavanja. Zamorljivost je, najverovatniji uzrok, pada performanse na poslednjoj seriji testa. Na sva tri pojedinačna skora, kao i na zbirnom subskoru, rezultati se grupišu u oblasti nižih vrednosti, za šta pretpostavljamo da je u skladu sa negativno zakošenom distribucijom kada je u pitanju starost ispitanika i obrazovni status.

**Tabela 9.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen ažuriranje, neklinička populacija* (N = 50)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
TVF - "S"	5	19	11,12	3,324	,241	-,453
TVF - "K"	6	19	12,62	2,934	,260	-,193
TVF - "L"	5	18	11,78	2,787	,207	-,205
TVF -,S"+ "K"+ "L"	14	50	32,27	8,157	-,045	-,357
VITI-Dopune	8	20	13,78	3,259	-,002	-1,185
VITI-Brojevi	6	24	16,26	4,553	-,128	-,641
VITI-Aritmetika	4	18	11,26	3,521	-,003	-,658
VITI-Kohs	12	48	12,46	3,442	-,130	-,159
VITI-Sličnosti	8	24	14,96	4,165	-,004	-,860
VITI-Šifra	28	75	52,74	14,702	-,026	-1,358

Postignuće zavisnika na subskalama Vekslerovog individualnog testa inteligencije nalazi se iznad očekivanog teorijskog proseka za uzrast (254) (subskale: Dopune, Brojevi, Sličnosti, Šifra) ili u njegovim okvirima (subskale: Aritmetika i Kocka mozaik).

Zanimljivo je i da se prosečan zbirni skor na sve tri serije Testa verbalne (fonemske) fluentnosti i u nekliničkoj populaciji nalazi nešto ispod očekivanog teorijskog proseka za uzrast i obrazovni status definisane uzorkom ovog istraživanja (253), što bi se moglo objasniti negativno zakošenom distribucijom kada je u pitanju starost ispitanika.

Uprkos negativno zakošenoj distribuciji u odnosu na varijabli starosna dob, postignuće ispitanika kontrolne grupe na substestovima Vekslerovog individualnog testa inteligencije nalazi se lako iznad/iznad očekivanih prosečnih vrednosti za uzrast (254), osim na subtestu Kocka mozaik, gde je u okvirima proseka.

**Tabela 10.** Razlika između kliničke i nekliničke populacije na varijablama za procenu domena ažuriranje

kriterijum	t-test jednakosti AS					
	t	df	p 2- strana	prosečna razlika	95% interval poverenja razlike	
					donji	gornji
TVF - "S"	<b>-4,017</b>	198	<b>,000</b>	-,6211568	-,926127	-,316186
TVF - "K"	<b>-4,482</b>	198	<b>,000</b>	-,6824376	-,982714	-,382161
TVF - "L"	<b>-6,463</b>	198	<b>,000</b>	-,9369001	-1,22278	-,651020
TVF - „S“+“K“+“L“	<b>-5,553</b>	198	<b>,000</b>	-7,8500000	-10,65201	-5,054321
VITI-Dopune	-1,386	198	,167	-,2211069	-,535796	,093582
VITI-Brojevi	-1,427	198	,155	-,2276120	-,542091	,086867
VITI- Kohs	-1,508	198	,133	-,2394659	-,552634	,073702
VITI- Aritmetika	-,960	198	,338	-,1529381	-,467100	,161233
VITI- Šifra	-,960	198	,338	-,1529381	-,467100	,161233
VITI- Sličnosti	<b>-,404</b>	198	<b>,687</b>	-,0645457	-,379903	,250811

Na svim subtestovima Testa verbalne fluentnosti, registruje se statistički značajna razlika između zavisnika i ispitanika iz nekliničke grupe, u smislu da zavisnici u definisanom vremenskom periodu od jednog minuta proizvode značajno manje reči na sve tri „najčešće“ foneme srpskog jezika.

Kada su u pitanju subtestovi Vekslerovog individualnog testa inteligencije, značajni u proceni ažuriranja i monitoringa sadržaja radne memorije, razlika je dobijena jedino na subtestu *Šifra*. Na ostalim primenjenim subtestovima statistički značajne razlike nema, što se može interpretirati činjenicom da je jedan od ekskluzivnih kriterijuma za odabir uzorka bio sindrom mentalnog deficita, tj. ukupna intelektualna efikasnost i zavisnika i kliničke populacije morala je biti u nivou proseka. S obzirom na ujednačenost ukupnom postignuću, moguće je da subtestovi instrumenta nisu dovoljno senzitivni da zabeleže razlike.

### 5.1.2. Domen inhibicija odgovora

Postignuće opijatskih zavisnika na delu B Trail Making Test-a nalazi se ispod za uzrast očekivanog proseka, dok je vreme potrebno za završavanje dela A na testu u okvirima



prosečnih teorijskih vrednosti (255). Vreme potrebno za uporednu manipulaciju sa dva konceptualna niza bilo je 2,5 puta veće u odnosu na vreme potrebno za prosto vizuokonceptualno praćenje. Na drugom delu testa ispitanici su u proseku načinili jednu grešku (AS = 1,04; SD = 1,269).

Iz tabele 11 vidimo da se prosečan skor opijatskih zavisnika na Baretovoj skali impulsivnosti nalazi u intervalu 70-75, što prema autoru (262) odgovara patološkoj impulsivnosti, ali ne ulazi u zonu poremećaja kontrole impulsa. Zavisnici su ostvarivali više skorove na subskalama *Motorna impulsivnost* i *Odsustvo planiranja*, nego na skali kognitivne impulsivnosti.

**Tabela 11.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen inhibicija, grupa zavisnika* (N = 150)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
TMT-deo A (sec)	6	25	39,97	4,292	-,094	-,288
TMT-deo B (sec)	42	367	100,01	52,197	2,802	12,009
TMT-B/A	1	6	2,51	,939	1,014	1,121
TMT-greške B	0	5	1,04	1,269	1,184	,892
BIS-kognitivna impulsivnost	9	29	18,07	4,586	,319	-,438
BIS-motorna impulsivnost	16	40	25,85	6,773	,297	-1,214
BIS-''nonplanning'' impulsivnost	16	41	27,33	6,948	,109	-,929
BIS-ukupni skor	43	104	71,25	1,771	,203	-1,139

Subjekti iz kontrolne grupe rešavaju oba dela Trail Making Test-a, u okvirima teorijski očekivanih vrednosti (255), dok je prosečan broj grešaka manji od 0,5.

Skor na Baretovoj skali impulsivnosti nalazi se daleko iznad teorijski determinisane zone patološke impulsivnosti.

**Tabela 12.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen inhibicija*, neklinička grupa (N = 150)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
TMT-deo A (sec)	21	79	35,12	9,851	2,118	7,335
TMT-deo B (sec)	39	201	72,10	28,710	2,682	8,974
TMT-B/A	2	3	2,02	,281	,679	,343
TMT-greške B	0	4	0,40	,926	2,475	5,616
BIS-kognitivna impulsivnost	8	21	12,56	3,791	,934	-,356
BIS-motorna impulsivnost	11	30	17,72	4,882	,890	,122
BIS-”nonplanning“ impulsivnost	12	30	19,02	5,203	,351	-1,112
BIS-ukupni skor	33	81	49,30	13,191	,747	-,575

**Tabela 13.** Razlika između kliničke i nekliničke populacije na varijablama za procenu *domena inhibicija*

kriterijum	t-test jednakosti AS					
	t	df	p 2-strana	prosečna razlika	95% interval poverenja razlike	
					donji	gornji
TMT-deo A (sec)	<b>2,857</b>	198	<b>,005</b>	,4531488	,140406	,765891
TMT-deo B (sec)	<b>4,391</b>	104,921	<b>,000</b>	,6114824	,335326	,887639
TMT - B/A	<b>3,243</b>	195,675	<b>,001</b>	,3673455	,155702	,578989
TMT- greške B	<b>4,138</b>	108,510	<b>,000</b>	,4662515	,242904	,689599
BIS-kognitivna impulsivnost	<b>8,210</b>	198	<b>,000</b>	1,1372246	,864086	1,410406
BIS-motorna impulsivnost	<b>8,844</b>	198	<b>,000</b>	1,2112845	,941203	1,481366
BIS-“nonplanning“	<b>8,626</b>	89,430	<b>,000</b>	1,2303872	,962287	1,498487
BIS - ukupni skor	<b>9,050</b>	198	<b>,000</b>	1,1509360	,885847	1,416026

Zavisnicima od opijata, u odnosu na nekliničku populaciju, bilo je potrebno značajno duže vreme potrebno za prosto vizuokonceptulano praćenje, kao i vreme potrebno za uporedno praćenje dva konceptualna niza. Osim razlike u vremenu izvršenja kognitivnih zadataka, zavisnici ostvaruju značajno veći broj grešaka na delu testa koji zahteva istovremenu manipulaciju različitim kognitivnim konceptima.

Razlika u impulsivnosti visoko je statistički značajna kod osoba zavisnih od heroina i osoba iz kontrolne grupe, u smislu da su skorovi na svim subskalama Baretove skale impulsivnosti kod zavisnika značajno viši.

### 5.1.3. Domen izmena mentalnog seta

Opijatski zavisnici na Viskonsin testu sortiranja karata uspevaju da kompletiraju u proseku nešto više od 2,5 kategorije ( $AS = 2,67$ ;  $SD = 1,318$ ), što je duplo manje od teorijskog proseka očekivanog za uzrast (264). Sličan pad performanse dobija se i na varijabli broj pokušaja potrebnih da se uspešno završi prva kategorija, dok prosečan broj perseverativnih grešaka skoro tri puta prevazilazi očekivane vrednosti (264). Ponovo pretpostavljamo da se jedan deo varijanse može objasniti negativno zakošenom distribucijom kada je u pitanju pol i stepen obrazovanja ispitivanih zavisnika (tabela 1, dijagram 1).

**Tabela 14.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen izmena mentalnog seta*, grupa zavisnika ( $N = 150$ )

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
WCST-br. završenih kat.	1	6	2,67	1,318	,499	-,501
WCST-br. pokušaja za 1. kat.	5	89	21,59	16,669	2,800	8,543
WCST-persever. Greške	2	55	22,08	12,273	,520	-,072

I kada je u pitanju neklinička populacija, skorovi na sve tri pomenute varijable koje predstavljaju meru sposobnosti izmene mentalnog seta postižu rezultate koji odstupaju očekivanih teorijskih vrednosti (264), ali je odstupanje daleko manje izraženo nego kada je u pitanju grupa zavisnika (tabele 14, 15). Grupisanje ispitanika kontrolne grupe u pravcu starosno viših kategorija i ovde može participirati u postignutom efektu.

**Tabela 15.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama - *domen izmena mentalnog seta, neklinička grupa* (N = 50)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
WCST-br. završenih kat.	1	6	5,08	1,209	-1,096	,067
WCST-br. pokušaja za 1. kat.	4	53	14,52	10,758	2,129	4,810
WCST-persever. greške	3	42	12,98	10,374	1,667	2,084

Primenom T-testa za nezavisne uzorke, utvrđeno je da se statistički značajna razlika između opijatskih zavisnika i nekliničke populacije registruje na sve tri testirane varijable Viskonsin testa sortiranja karata (tabela). Na osnovu ovoga možemo pretpostaviti da kod zavisnika od heroina postoje smetnje izmene mentalnog seta, odnosno da se zavisnici otežano prilagođavaju zahtevu za promenom kognitivnog principa, poštujući prethodno uspešan princip i kada on više nije aktuelan ili zadržavajući se na inicijalno pogrešnom principu. Statistička značajna razlika ne beleži se na varijabli broj pokušaja potrebnih da se uspešno završi prva kategorija, koja je pokazatelj inicijalne konceptualizacije.

**Tabela 16.** Razlika između kliničke i nekliničke populacije na varijablama za procenu *domena inhibicija*

kriterijum	t-test jednakosti AS					
	t	df	p 2-strana	prosečna razlika	95% interval poverenja razlike	
					donji	Gornji
WCST-završ. kat.	<b>2,461</b>	198	<b>,019</b>	-,1891040	-,486947	,108739
WCST-1. kategorija	<b>0,519</b>	198	<b>,093</b>	,6952015	,391860	,998542
WCST-pers. greške	<b>4,719</b>	198	<b>,000</b>	,7231506	,420961	1,025339

#### 5.1.4. Domen donošenje odluka

S obzirom da je distribucija biranja karata iz špilova visokog i niskog rizika značajno odstupala od normalne, subtestovi Iowa Gambling Task-a nisu dali mogućnost konzistentne

interpretacije (prilozi 6, 7). Uprkos tome, ukupni skor na Iowa Gambling Task-u (razlika broja rizičnih i nerizičnih pokušaja) u grupi zavisnika bio je niži u odnosu na skor kontrolne grupe (tabela), dok se razlika između grupa nalazi se na nivou statističke značajnosti ( $t=-3,079$ ;  $df=73,526$ ;  $p=0,003$ ). Dobijeni rezultati govore u prilog sklonosti opijatskih zavisnika da prave izbore koji donose visoku, trenutnu, kratkotrajnu dobit, ali neizbežno, i kasnije velike gubitke.

**Tabela 17.** Distribucija skorova na kriterijumskim varijablama – *domen donošenje odluka, grupa zavisnika* (N = 150) i *neklinička grupa* (N = 50)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	Spljoštenost
<b>IGT skor</b> <i>kontr. grupa (N = 150)</i>	,19	1,86	1,17	,476	-,168	-1,256
<b>IGT skor</b> <i>eksp. grupa (N = 50)</i>	1	6	1,59	,959	1,967	5,514

**Pretpostavka o postojanju oštećenja pojedinih egzekutivnih funkcija definisana je na osnovu postojanja statistički značajne razlike između zavisnika i kontronih subjekata na svakoj ispitivanoj kriterijumskoj varijabli.** U tom smislu, a u skladu sa pretpostavljenim teorijskim očekivanjima, u dalju analizu, odnosno definisanje prediktora postojećeg oštećenja egzekutivnih funkcija kod zavisnika uvršćene su sledeće kriterijumske varijable:

**Domen ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije:** *ukupan broj verbalizovanih imenica na slova "S", "K" i "L" (3 x 60 sekundi); subtest Šifra Vekslerovog individualnog testa inteligencije.*

**Domen inhibicija odgovora:** *Trail Making Test - vreme potrebno za rešavanje dela B, Trail Making Test - odnos vremena potrebnog za rešavanje dela B i dela A, Trail Making Test – broj grešaka na delu B; Baretova skala impulsivnosti – subtest Kognitivna impulsivnost; Baretova skala impulsivnosti – subtest Motorna impulsivnost; Baretova skala impulsivnosti – subtest Odsustvo planiranja.*

**Domen izmena mentalnog seta:** *Viskonsin test sortiranja karata – broj završenih kategorija; Viskonsin test sortiranja karata – broj perseverativnih grešaka.*

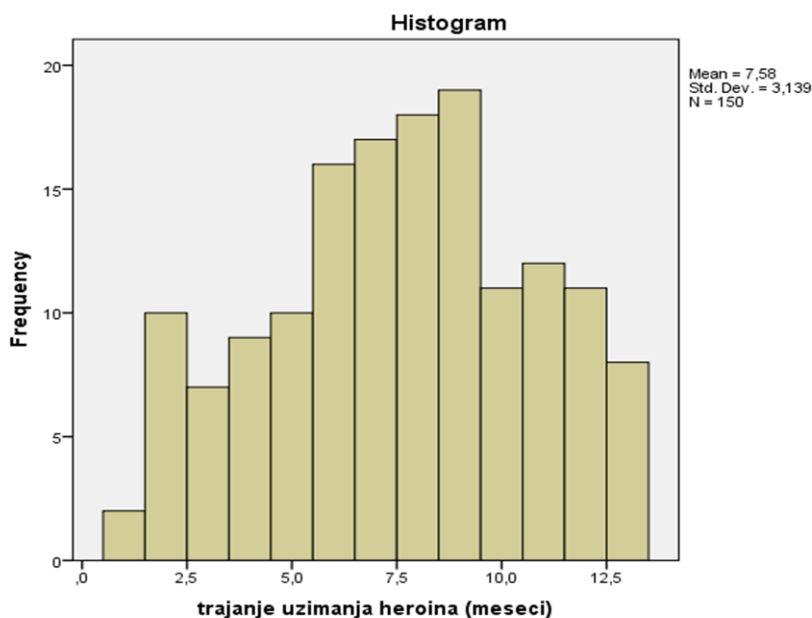
**Domen donošenje odluka:** *Iowa Gambling Task* – odnos broja nerizičnih i rizičnih izbora.

## 5.2. Deskriptivne karakteristike uzorka na prediktorskim varijablama

### 5.2.1. Trajanje konzumiranja heroina

Kako vidimo na grafikonu 1, ispitanik koji je najkraće konzumirao heroin, činio je to u periodu od jedne godine, dok je najduža ekspozicija heroinu iznosila 13 godina. Na nivou celokupnog uzorka, prosečna dužina konzumiranja supstance iznosila je oko 7,5 godina (AS = 7,58; SD = 3,139), sa blažim grupisanjem ispitanika u pravcu dužeg opijatskog staža. Većina ispitanih opijatskih zavisnika konzumirala je heroin u trajanju od pet do deset godina.

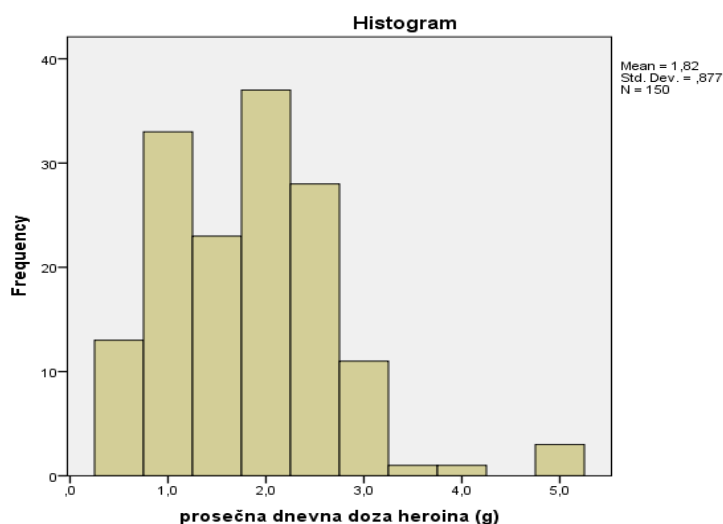
**Grafikon 1.** Distribucija ispitanika (N = 150) u odnosu na prediktorsku varijablu *trajanje konzumiranja heroina*



### 5.2.2. Prosečna dnevna doza heroina

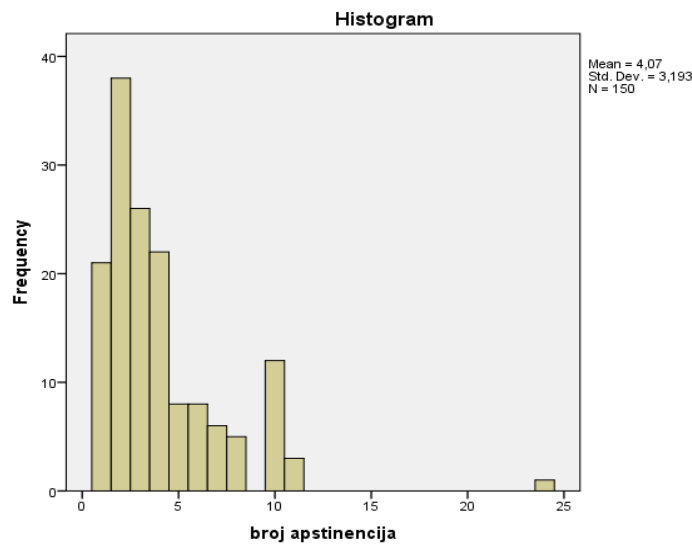
Ispitanici su u proseku konzumirali heroin u dnevnoj dozi od 1,5 grama ( $AS = 1,82$ ;  $SD = ,877$ ), uz naglašenu raspodelu ka nižim vrednostima, tako da je najveći broj ispitanih zavisnika supstancu koristio u dozi od 1 do 2,5 grama (grafikon 2).

**Grafikon 2.** Distribucija ispitanika ( $N = 150$ ) u odnosu na prediktorsku varijablu *prosečna dnevna doza heroina*



### 5.2.3. Broj apstinencija

Opijatski zavisnici obuhvaćeni uzorkom ovog istraživanja u proseku su tokom perioda uzimanja heroina u proseku pravili oko 4 apstinencije ( $AS = 4,07$ ;  $SD = 3,193$ ). S obzirom na različitu dužinu ekspozicije supstanci, navedeni parametar kao apsolutna vrednost ne može biti značajan u predikcij oštećenja egzekutivnih funkcija, u dalju analizu uvršten je odnos broja apstinencija u odnosu na dužinu konzumiranja heroina.

**Grafikon 3.** Distribucija ispitanika (N = 150) u odnosu na prediktorsku varijablu *broj apstin.*

#### 5.2.4. Trajanje najduže apstinencije i vreme proteklo od poslednje apstinencije

Od ukupnog broja prekida u uzimanju heroina, najduža apstinencija apstinencija u proseku je trajala oko godinu i po dana (AS = 17,85; SD = 12,520), sa izuzetno velikom varijabilnošću na nivou ispitivane grupe zavisnika i značajnim gomilanjem skorova u predelu nižih vrednosti (tabela 18). Zavisnici su poslednji kontakt sa heroinom načinili u proseku pre godinu dana (AS = 12,35; SD = 12,017), takođe uz ekstremnu varijabilnost na nivou uzorka i naglašeno grupisanje ka donjim vrednostima.

S obzirom na varijabilnost kada je u pitanju dužina ekspozicije heroinu i broj ostvarenih apstinencija, dve prethodno ispitivane varijable u daljoj analizi nisu se mogle smatrati validnim prediktorima oštećenja egzekutivnih funkcija, te su ovde prikazane samo u cilju desripcije uzorka.

**Tabela 18.** Deskriptivna statistika za prediktorske varijable – *trajanje najduže apstinencije i vreme proteklo od poslednje apstinencije* (zavisnici od heroina, N = 150)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	Spljoštenost
najduža apstinencija (meseci)	1	60	17,85	12,520	1,452	2,176
vreme od poslednje apstinencije (meseci)	1	56	12,35	12,017	1,961	4,485

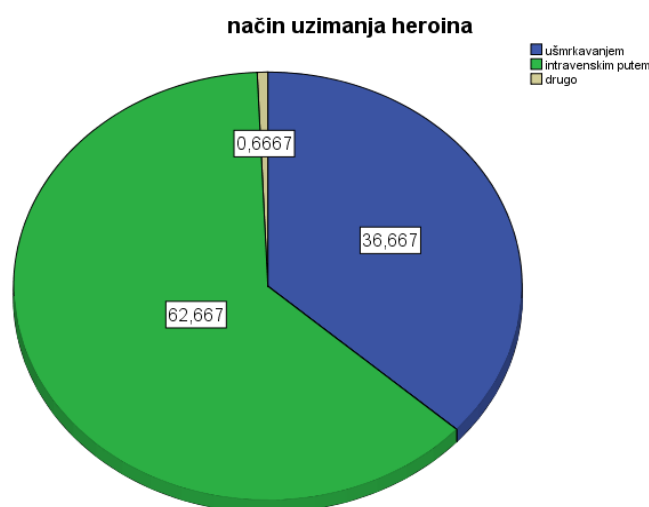


### 5.2.5. Način uzimanja heroina

Na dijagramu 3 vidimo da skoro 2/3 heroinskih zavisnika obuhvaćenih ovim istraživanjem heroin uzima intravenskim putem.

Ovaj rezultat lako se može objasniti prosečnom dužinom konzumiranja supstance od 7,6 godina, i pomerenom distribucijom u pravcu dužeg konzumiranja. Očekivano je da, kod većine zavisnika, tokom tako dugog izlaganja opijatima dođe do porasta tolerancije i posledičnog prelaska na intravensko uzimanje. Ova pretpostavka dodatno je empirijski proverena računanjem povezanosti između pomenutih varijabli jednosmernom analizom varijanse ( $F = 19,794$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,000$ ).

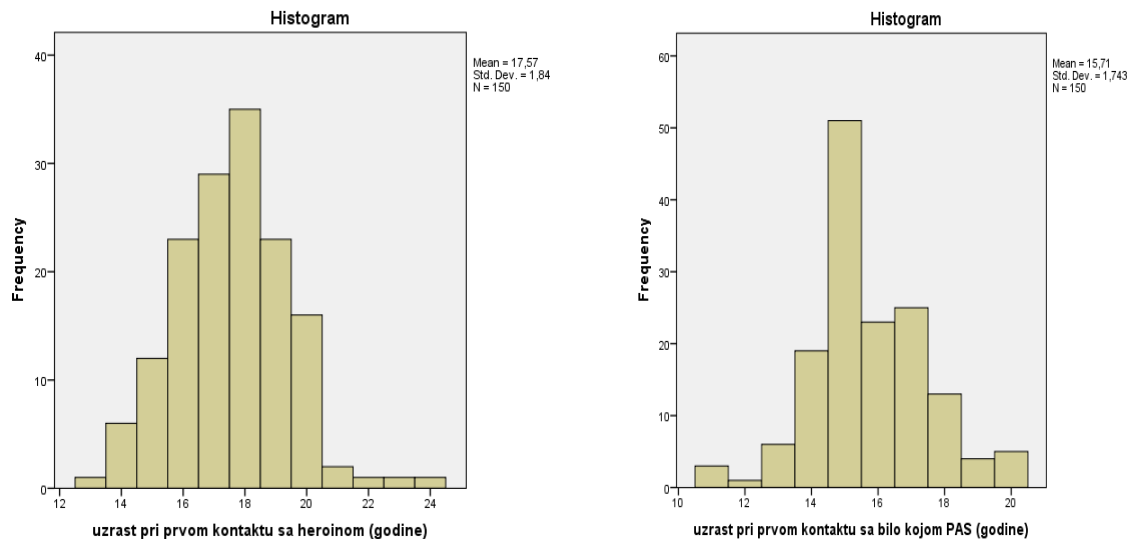
**Dijagram 3.** Distribucija ispitanika ( $N = 150$ ) u odnosu na prediktorsku varijablu *način uzimanja heroina*



### 5.2.6. Uzrast pri prvom kontaktu sa heroinom / bilo kojom psihoaktivnom supstancom

Kao što je predstavljeno na prethodnim histogramima, zavisnici od heroina svoj prvi kontakt sa psihoaktivnim supstancama ostvaruju u 16. godini života ( $AS = 15,71$ ;  $SD = 1,743$ ), dok su heroin u proseku prvi put probali sa 17,5 godina ( $AS = 17,57$ ;  $SD = 1,840$ ).

**Grafikon 4.** Distribucija ispitanika (N = 150) u odnosu na prediktorske varijable *uzrast pri prvom kontaktu sa heroinom/bilo kojom psihoaktivnom supstancom*



Na osnovu teorijske pretpostavke da prvi kontakt sa bilo kojom drogom u mladem uzrastu, prediktuje i raniji prvi kontakt sa heroinom kod heroinskih zavisnika, testirana je utvrđivanjem korelacije između dve varijable, koja se pokazala kao visoka (Pearson  $r = 0,769$ ;  $p = 0,000$ ). Upravo iz ovog razloga, u daljem radu, predikcioni potencijal u oštećenju egzekutivnih funkcija heroinskih zavisnika, analiziran je samo za varijablu *uzrast pri prvom kontaktu sa bilo kojom psihoaktivnom supstancom*.

### 5.3. Deskriptivne karakteristike uzorka na kontrolnoj varijabli

Heroinski zavisnici, u ovom istraživanju testirani na prisustvo psihopatskih obeležja, pokazali su najviše skorove ( $AS = 5,00$ ;  $SD = 2,549$ ) na skali subskali *Psihopatski životni stil*, odnosno na ajtemima koji indikuju povećanu potrebu za stimulusima, neodgovornost, sklonost ka zloupotrebi psihoaktivnih supstanci (249).

U početnim fazama istraživanja veći broj prediktora uzet je u obzir za razmatranje. S obzirom na naknadno utvrđenu povezanost između pojedinih prediktora, i limitarnost broja prediktora veličinom uzorka, tokom dalje analize, **u regresione modele uvrštene su sledeće prediktorske varijable**: *trajanje uzimanja heroina, prosečna dnevna doza heroina, uzrast pri prvom kontaktu sa psihoaktivnim supstancama, odnos broja apstinencija i trajanja*

uzimanja heroina, uz ukupni skor na PAQ skali (*Psychopathy Assessment Questionnaire*), kao kontrolnu varijablu.

**Tabela 19.** Deskriptivna statistika za subskele PAQ upitnika kao prediktorske varijable – (zavisnici od heroina, N = 150)

kriterijum	min	max	AS	SD	zakrivljenost	spljoštenost
PAQ-antisoc. ponašanje	0	8	3,13	2,390	,456	-,814
PAQ-intersoc. relacije	1	10	4,46	2,399	,405	-,807
PAQ-psihop. afekat	0	10	3,41	2,079	,511	,400
PAQ-životni stil	0	11	5,00	2,549	,069	-,990
PAQ-ukupni skor	5	33	16,00	7,493	,665	-,800

## 5.4. Socio-demografske karakteristike uzorka i ostale ispitivane varijable

Pre nego što prikazemo rezultate i analize koje su vezane za same hipoteze istraživanja, opisaćemo detaljnije ispitivane kriterijumske i prediktorske varijable u odnosu na pol, starost, obrazovanje, zaposlenost i bračni status zavisnika. Cilj sprovedenih analiza je registrovanje demografskih varijabli koje mogu biti relevantne za objašnjavanje povezanosti prediktora i kriterijuma.

### 5.2.1. Socio-demografske i kriterijumske varijable

#### 5.4.1.1. Starosna dob i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija

Starosna dob korelira sa većinom kriterijumskih varijabli. Stariji zavisnici imaju lošiju performansu kada je u pitanju ažuriranje i kontrola sadržaja radne memorije, slabiju inhibitornu kontrolu po svim ispitivanim aspektima, niži potencijal za promenu mentalnog seta u kontekstu nove situacije. Nasuprot tome, prema rezultatima ovog istraživanja sklonost da donose zrelije odluke povećava se sa starošću ispitanika (tabela).

**Tabela 20.** Korelacije za varijablu *starosna dob*

kriterijum	N	r	p
TVF "S"+"K"+"L"	150	-,405	,000
VITI-šifra	150	-,235	,004
TMT-vreme B	150	,262	,000
TMT-vreme B/A	150	,115	,160
TMT-greške B	150	,286	,000
BIS-ukupni skor	150	,359	,000
WCST-završ. kat.	150	-,311	,073
WCST-pers.odgov.	150	,235	,000
IGT skor	150	,338	,076

#### 5.4.1.2. Pol i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija

Pol se pokazao kao značajan samo kada je u pitanju domen ažuriranje sadržaja radne memorije i, delimično, domen inhibicija odgovora (tabela 21). Zavisnice ženskog pola imaju veću sposobnost produkovanja reči u jedinici vremena, ali i bolju performansu na subtestu Šifra Vekslerovog individualnog testa inteligencije. Dobijeni nalaz u saglasnosti je sa neuroanatomskim, neurofiziološkim i neuropsihološkim studijama koje potvrđuju da osobe ženskog pola imaju bolju verbalnu fluentnost, ali i sposobnost brzog uparivanja objekata, tj. perceptualno-motornu brzinu (270). I pored tvrdnje pojedinih autora da kod muškaraca postoji naglašenija tendencija ka impulsivnoj akciji (teškoće u suzbijanju viška odgovora), a kod žena sklonost ka impulsivnim izborima (teškoće da se odloži gratifikacija) (271), u ovom istraživanju nije uočena razlika između zavisnika različitih polova ni po pitanju impulsivnosti u domenu inhibitorne kontrole, ni u domenu donošenja odluka.

**Tabela 21.** T-test za nezavisne uzorke za varijablu *pol* (zavisnici od heroina, N = 150)

kriterijum	t-test jednakosti AS					
	t	df	p 2- strana	prosečna razlika	95% interval poverenja razlike	
					donji	gornji
TVF "S"+"K"+"L"	-2,231	148	,027	-3,88	-7,316	-,443
VITI-šifra	-1,126	148	,026	-,96	-2,651	,726
TMT-vreme B	3,421	148	,001	34,3787	14,5210	54,23635

kriterijum	t-test jednakosti AS					
	t	df	p 2- strana	prosečna razlika	95% interval poverenja razlike	
					donji	gornji
<b>BIS-ukupni skor</b>	1,534	148	,127	5,24	-1,508	11.988
<b>WCST-br.završ. kat.</b>	,082	148	,934	,02	-,499	,543
<b>WCST-pers. greške</b>	1,526	148	,129	3,72	-1,096	8,529
<b>IGT-skor</b>	-,497	148	,620	-2,34	-11,614	6,942

#### 5.4.1.3. Stepen obrazovanja i pokazatelji stanja egzekutivnih funkcija

Primenom niza jednosmernih analiza varijansi utvrđeno je da ispitanici sa višim stepenom obrazovanja pokazuju veću efikasnost na većini pokazatelja egzekutivne performanse (tabela 22). Zanimljivo je da process donošenja odluka nije povezan sa stepenom obrazovanja.

Post-hoc testiranjem Sheffe-ovim testom pokazalo je da razlika u domenu ažuriranju sadržaja radne memorije gubi značajnost kada su u pitanju ispitanici sa višom školom i fakultetom.

**Tabela 22.** ANOVA za varijablu *stepen obrazovanja* (zavisnici od heroina, N = 150)

kriterijum	suma kvadrata	df	srednji kvadrat	F	p
<b>TVF "S"+"K"+"L"</b>	2264,949	3	754,983	11,751	<b>,000</b>
<b>VITI-šifra</b>	34,061	3	11,354	15,109	<b>,000</b>
<b>TMT-vreme B</b>	26,699	3	8,900	10,974	<b>,000</b>
<b>TMT-vreme B/A</b>	25,274	3	8,425	10,264	<b>,000</b>
<b>TMT-greške B</b>	6,635	3	2,212	3,316	<b>,022</b>
<b>BIS-ukupni skor</b>	7,601	3	2,534	2,717	<b>,047</b>
<b>WCST-br.završ. kat.</b>	9,560	3	3,187	3,953	<b>,010</b>
<b>WCST-pers. greške</b>	24,879	3	8,293	10,126	<b>,000</b>
<b>IGT-skor</b>	2,097	3	,699	,736	,532

Postignuće na Trail making testu značajno je lošije kod ispitanika sa završenom osnovnom školom, u odnosu na ostale ispitanike. Iako test kontrastiranja nije značajan kada

je u pitanju skor na Baretovoj skali impulsivnosti (BIS), s obzirom da je F test značajan možemo reći da se značajno razlikuju dve najudaljenije grupe po nivou BIS skora, a to su ispitanici sa osnovnom školom i oni sa fakultetom. Ispitanici sa osnovnom školom imaju veću tendenciju ka impulsivnom reagovanju.

Ispitanici sa osnovnom školom pokazuju slabiju sposobnost izmene mentalnog seta, u odnosu na one sa srednjom i višom školom. Ostale razlike nisu značajne (u grupi sa fakultetskim obrazovanjem ima samo pet ispitanika i možda je to razlog što razlike između ove grupe i ostalih ne dostižu nivo statističke značajnosti.

#### 5.4.2. Sociodemografske i prediktorske varijable

Kao što je bilo očekivano, ispitanici starije **životne dobi** imaju duže iskustvo sa konzumiranjem heroina, heroin uzimaju u višim dozama (tabela 23) i češće intravenskim putem ( $F = 7,130$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između starosti ispitivanih zavisnika i prisustva psihopatskih obeležja (tabela 23), što se može interpretirati starosnim granicama koje su determinisale uzorak.

Od svih varijabli uvrštenih u analizu, utvrđena je statistički značajna veza jedino između dužine ekspozicije heroinu i **pola** zavisnika, u smislu da duže iskustvo sa korišćenjem heroina imaju zavisnici muškog pola (tabela 24).

**Tabela 23.** Korelacije za varijablu *starost ispitanika* sa pojedinim prediktorskim varijablama (zavisnici od heroina,  $N = 150$ )

prediktor	N	r	p
trajanje konzumiranja	150	,652	,000
doza	150	,218	,007
br.apst/trajanje konzumiranja	150	,275	,001
PAQ skor	150	-,094	,255

**Tabela 24.** Deskriptivna statistika za heroinske zavisnike (N = 150) muškog i ženskog pola u odnosu na *trajanje uzimanja heroina*

pol	N	AS	SD
muški	18	5,54	3,098
ženski	32	3,77	2,934

\*t = 0,664; df = 148; p = 0,004

## 5.5. Predikcija oštećenja sistema egzekutivnih funkcija zavisnika

Tema ovog rada je uticaj dužine ekspozicije heroinu na egzekutivne funkcije opijatskih zavisnika, te se u tom smislu trajanje uzimanja heroina postavlja kao glavni prediktor pomenutog oštećenja. Da bismo proverili pretpostavke od kojih smo krenuli o uticaju dužine ekspozicije heroinu na oštećenje pojedinih egzekutivnih funkcija, za početak smo uradili niz prostih, parcijalnih korelacija, gde je prediktor bilo trajanje uzimanja heroina, a kriterijumske varijable postignuća na specifičnim psihološkim/ neuropsihološkim testovima za merenje egzekutivne performanse. U odnosu na ispitivana četiri domena egzekutivnog funkcionisanja, u tabelema koje slede prikazani su dobijeni rezultati.

### 5.5.1. Pojedinačna povezanost glavne prediktorske varijable (dužina ekspozicije heroinu) sa kriterijumskim varijablama

Kao što vidimo u tabeli 25, što se tiče procesa vezanih za ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije, ispitanici koji **duže vremena konzumiraju heroin** imaju:

- lošije postignuće na Testu verbalne fluentnosti, deo fonemska fluentnost - manji broj verbalizovanih imenica na slova "S", "K", "L", pojedinačno na svako slovo (60 sekundi) i ukupno (90 sekundi);
- niži skor na ponuđenim subtestovima Vekslerovog individualnog testa inteligencije.

**Tabela 25.** Korelacije za varijablu *dužina ekspozicije heroinu* sa kriterijumskim varijablama iz domena *ažuriranje sadržaja radne memorije*

kriterijum	N	r	p
TVF "S"	150	-,477	,000
TVF "K"	150	-,459	,000

kriterijum	N	r	p
TVF "L"	150	-,539	,000
TVF "S"+"K"+"L"	150	-,583	,000
VITI-Dopune	150	-,426	,000
VITI-Brojevi	150	-,561	,000
VITI-Aritmetika	150	-,315	,000
VITI-Kocka mozaik	150	-,410	,000
VITI-Sličnosti	150	-,253	,000
VITI-Šifra	150	-,485	,000

Zavisnici od heroina koji su duže vreme bili u kontaktu sa supstancom:

- zahtevaju duže vreme potrebno za rešavanje zadatka A i zadataka B na Trail Making Test-u (TMT), uz posebno izraženo produženje vremena potrebnog za rešavanje dela B, tj. veći odnos TMT B/TMT A;
- na Trail Making Test-u imaju veći broj grešaka, prevashodno na delu B; sa brojem grešaka na delu A nema značajne korelacije;
- imaju više skorove na svim subtestovima Baretove skale impulsivnosti (BIS)-kognitivna, motorna i „nonplanning“ impulsivnost.

**Tabela 26.** Korelacije za varijablu *starost ispitanika* sa kriterijumskim varijablama iz domena *inhibicija odgovora*

kriterijum	N	r	p
TMT-vreme A	150	,290	,000
TMT-vreme B	150	,532	,000
TMT-odnos vremena B/A	150	,400	,000
TMT-greške A	150	,156	,056
TMT-greške B	150	,457	
BIS-kognitivna impulsivnost	150	,575	,000
BIS-motorna impulsivnost	150	,509	,000
BIS-„nonplanning“	150	,554	,000
BIS-ukupni skor	150	,586	,000



**Tabela 27.** Korelacije za varijablu *starost ispitanika* sa kriterijumskim varijablama iz domena *izmena mentalnog seta i donošenje odluka*

kriterijum	N	r	p
WCST-br. završenih kategorija	150	-,342	,000
WCST-br. pokušaja za 1. kategoriju	150	,129	,115
WCST-perseverativne greške	150	,448	,000
IGT skor	150	-,516	,000

Heroinski zavisnici sa dužom ekspozicijom heroinu:

- uspevaju da završe manji broj kategorija na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST);
- imaju veći broj perseverativnih grešaka na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST);
- niži skor na testu Iowa Gambling Task (IGT).

Putem ove analize dobili smo informaciju o tome da li postoji doprinos dužine ekspozicije heroina u objašnjenju oštećenja egzekutivnih funkcija zavisnika. S obzirom da trajanje konzumiranja heroina, ni teorijski, ni praktično, ne može biti jedini faktor koji doprinosi eventualnom nastanku egzekutivnih deficita kod zavisnika, u razmatranje smo uvrstili i druge prediktore, koji deluju na zajedničkoj bazi (deskriptivna statistika za pojedinačne prediktorske varijable prikazana ranije u tekstu). Takođe smo pretpostavili da pojedini prediktori svoje dejstvo a ostvaruju udruženo ili jedan putem drugog. Sa ciljem da utvrdimo specifični efekat svakog pojedinačnog prediktora, grupa prediktorskih varijabli uvrštena je u regresionu analizu. Formiranje grupe prediktora izvršeno je putem isključenja pojedinih prediktorskih varijabli zbog visoke međusobne korelacije (prilog), uz dodatnu kalkulaciju sa podacima dobijenim metodama deskriptivne statistike.

## 5.5.2. Predikcija performanse zavisnika u domenu ažuriranja i monitoring sadržaja radne memorije

### 5.5.2.1. Predikcija postignuća zavisnika na Testu verbalne fluentnosti - fonemska fluentnost

**Model:** ukupan skor na Testu verbalne fluentnosti (prosečan broj verbalizovanih imenica na slova "S", "K" i "L") ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 28.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija ukupnog skora na Testu verbalne fluentnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistički značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,583	,340	,340	<b>76,114***</b>
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Prvi kontakt sa PAS	,629	,396	,056	<b>13,360***</b>

\*\*\*p<,001

Od svih posmatranih prediktora, trajanje uzimanja heroina i uzrast pri prvom kontaktu sa bilo kojom psihoaktivnom supstancom pokazali su se kao značajni u predviđanju performanse zavisnika na Testu verbalne fluentnosti. Navedeni prediktori objašnjavaju oko 40% varijanse kriterijuma ( $R^2=0,396$ ). Za ostale ispitivane prediktore možemo pretpostaviti da deluju putem prediktora koji su se izdvojili kao značajni. Posmatranjem smera utvrđene veze (tabela 28), možemo reći da duža ekspozicija heroinu i raniji prvi kontakt sa psihoaktivnim supstancama predviđa lošiju verbalnu fluentnost zavisnika. Zbog viših parcijalnih i semiparcijalnih korelacija, ukupni zavisnički staž bolji je prediktor oštećenja verbalne fluentnosti od ranog kontakta sa psihoaktivnim supstancama (tabela 28).

U svrhu dobijanja odgovora na pitanje da li postojanje psihopatskih obeležja kod zavisnika (ukupan skor na PAQ skali) moderira relaciju dužine ekspozicije heroinu i uzrasta pri prvom kontaktu sa psihoaktivnim supstancama, kao statistički značajnih prediktora i, kriterijumske varijable, ukupan skor na Testu verbalne fluentnosti – fonemska fluentnost, realizovane su dve moderirajuće regresione analize. Zanimljivo je da se u obe analize

pokazalo da moderirajući uticaj psihopatskih obeležja u ovom slučaju izostaje. Statistički izvod za navedene analize dat je u prilogima 10 i 12.

**Tabela 29.** Rezultati regresione analize: predikcija ukupnog skora na Testu verbalne fluentnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koeficijenti	t	p	Korelacije		
	B	st.greška	Beta			proste	parc.	semiparc.
Trajanje uzimanja heroina	-1,641	,188	-,583	-8,724	,000	-,583	-,583	-,583
Trajanje uzimanja heroina	-1,255	,209	-,446	-6,020	,000	-,583	-,445	-,386
Prvi kontakt PAS	1,388	,376	,274	3,696	,000	,497	,292	,237

Kontrolna varijabla koja se pokazala kao statistički značajna za prikazani kriterijum (skor na skali psihopatije, PAQ) (prilog) ne daje značajan moderatorski uticaj na vezu posmatranih prediktora i verbalne fluentnosti zavisnika (prilog 11).

#### 5.5.2.2. Predikcija postignuća zavisnika na Vekslerovom individualnom testu inteligencije (VITI) – subtest Šifra

**Model:** skor na subtestu Šifra testa VITI ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 30.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija skora na subtestu Šifra testa VITI na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,259	,067	,067	<b>10,646**</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Kada je u pitanju performansa zavisnika na subtestu Šifra testa VITI samo dužina ekspozicije heroinu predstavlja značajan prediktor (tabela 30). Možemo tvrditi da dugotrajnije konzumiranje heroina predstavlja faktor koji doprinosi lošijoj psihomotornoj brzini i psihomotornoj koordinaciji zavisnika (tabela 30). Iako je model statistički značajan, njime se objašnjava manje od 7% od ukupne varijanse, tako da praktični značaj ovog modela nije veliki.

**Tabela 31.** Rezultati regresione analize: predikcija ukupnog skora na subtestu Šifra testa VITI na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koeficijenti	t	p	Korelacije		
	B	st.greška	Beta			proste	parc.	semiparc.
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	-,354	,109	-,259	-3,263	<b>,001</b>	-,259	-,259	-,259

### 5.5.3. Predikcija performanse zavisnika u domenu inhibicija odgovora

#### 5.5.3.1. Predikcija performanse zavisnika na Trail Making Testu

**Model 1:** vreme potrebno za rešavanje dela B Trail Making Test-a (TMT-B) ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

Pokazatelji iz prethodne tabele ukazuju da vreme potrebno da heroinski zavisnici završe deo B Trail Making Testa značajno predviđa samo dužina izloženosti heroinu.

Navedenim prediktorom objašnjava se 21,4% variranja zavisne varijable. Prediktivna moć ostalih prediktora, iako pojedinačno statistički značajna, gubi se uključenjem u grupu prediktora.

**Tabela 32.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Trail Making Test-u (deo B) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,463	,214	,214	<b>40,283***</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

**Tabela 33.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Trail Making Test-u (deo B) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koeficijenti	t	p	Korelacije		
	B	st.greška	Beta			proste	parc.	semiparc.
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	7,691	1,212	,463	6,347	<b>,000</b>	,463	,463	,463

Na osnovu regresionih koeficijenata tumačimo smer utvrđene veze u smislu da je zavisnicima koji imaju duže iskustvo sa konzumiranjem heroina, potrebno više vremena da završe deo B Trail Making Test-a, odnosno da se duža ekspozicija heroinu dovodi u vezu sa smetnjama uporednog praćenja dva konceptualna niza.

Moderacija za kontrolnu varijablu PAQ skor nije se pokazala statistički značajnom za relaciju dužina ekspozicije heroinu – performansa na Trail Making Test-u (TMT B). Statistički izvod dat je u prilogu.

**Model 2:** odnos vremena potrebnih za rešavanje dela B i dela A Trail Making Testa (TMT-B) ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 34.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Trail Making Test-u (vreme B/vreme A) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,373	,139	,139	<b>23,964***</b>
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina	,434	,188	,049	<b>8,820**</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Kada smo kao kriterijum posmatrali odnos vremena potrebnog za uzajamno praćenje dva konceptualna niza i vremena potrebnog za prosto vizuokonceptualno praćenje, dva regresiona modela pokazala su se kao značajna, a u okviru njih iz skupa ispitivanih prediktora statistička značajnost utvrđena je za dužinu ekspozicije heroinu i prosečnu dnevnu dozu heroina. Navedeni prediktori objašnjavaju 18,8% varijanse kriterijuma.

**Tabela 35.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (vreme B/vreme A) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koeficijenti	t	p	Korelacije		
	B	st.greška	Beta			proste	parc.	semiparc.
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	,112	,023	,373	4,895	<b>,000</b>	,373	,373	,373
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	,077	,025	,258	3,084	<b>,002</b>	,373	,247	,229
<b>Doza heroina</b>	,266	,090	,249	2,970	<b>,003</b>	,368	,238	,221

Veza između prediktora i kriterijuma polarisana je tako da možemo tvrditi da konzumiranje heroina tokom dužeg vremenskog perioda i konzumiranje viših doza supstance predviđa stepen oštećenja selektivne pažnje. U predikciji navedenog efekta dužina zavisničkog staža ima diskretno veću pojedinačnu snagu (tabela 34).

U cilju dobijanja odgovora na pitanje da li skor na skali psihopatije (PAQ), kao statistički značajna kontrolna varijabla ima uticaj na relaciju trajanja uzimanja heroina i prosečne dnevne doze heroina, kao značajnih prediktorskih varijabli sa performansom na Trail Making Testu – TMT B /TMT A, realizovane su dve nove hijerarhijske jednačine.

**Tabela 36.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (vreme B/vreme A) pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistički značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,364	,133	,133	<b>22,341***</b>	,109***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,367	,135	,002	,378	,101*** ,007
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,878	,766	,636	<b>400,275***</b>	,035* -,007  ,061***

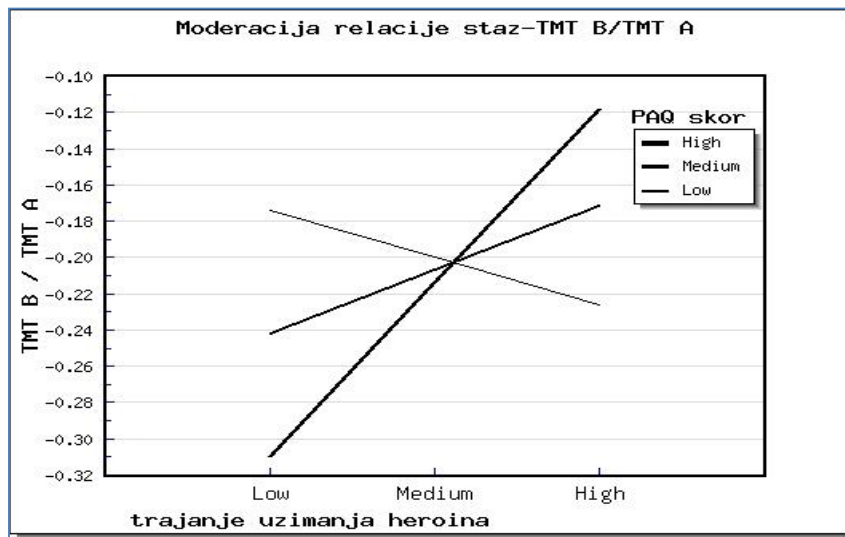
\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

Kada smo u regresionu jednačinu uvrstili dužinu ekspozicije heroinu i skor na PAQ skali i umnožak ove dve varijable, dobili smo tri statistički značajna regresiona modela, kao i statistički značajnu promenu vrednosti korelacije prediktora i kriterijumske varijable (tabela 36). Pokazatelji iz gornje tabele ukazuju da se radi o mogućem moderirajućem efektu skora na PAQ skali na povezanost postignuća na Trail Making Testu – TMT B / TMT A sa dužinom ekspozicije heroinu. Potvrda efekta i njegov smer smer povezanosti dobijeni su naknadno, on-line putem, korišćenjem testa Mod Graph.

Na grafikonu 5 vidimo da se radi o statistički značajnoj moderaciji i da dugotrajno konzumiranje heroina ne mora da dovede do teškoća u uzajamnom operisanju sa dva mentalna koncepta ukoliko skor na PAQ skali nije visok. Odsustvo psihopatskih obeležja u strukturi ličnosti zavisnika, na taj način, predstavlja protektivni faktor u oštećenju selektivne

pažnje i inhibitornih mehanizama, u širem smislu reči. To je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja, koji sugerišu na nemogućnost modulacije negativnog afektiviteta u situacijama koje zahtevaju inhibitornu kontrolu (272).

**Grafikon 5.** Moderacija relacije dužina ekspozicije heroinu i performansa na Trail Making Test-u (TMT B / TMT A) pomoću skora na PAQ skali



Proverom moderatorskog efekta skora na PAQ skali na relaciju prosečne dnevna doza heroina- performansa na Trail Making Testu - TMT B / TMT A, takođe je dobijena statistička značajnost.

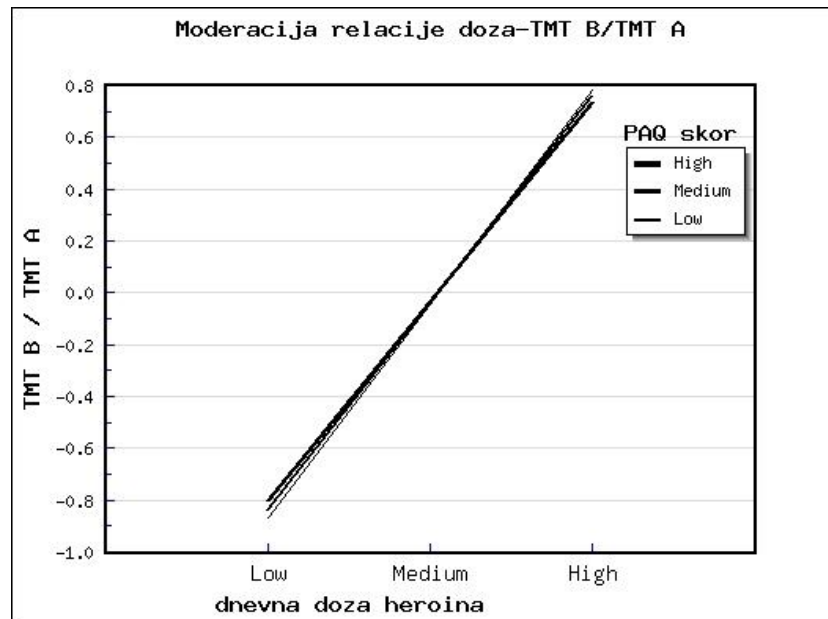
**Tabela 37.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (TMT B / TMT A) pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,361	,130	,130	<b>21,820***</b>	,386***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina	,365	,133	,003	,582	,351***
	PAQ skor					,008
<b>Korak 3</b>	Doza heroina	,429	,184	,051	<b>8,980*</b>	,798***
	PAQ skor					,005
	Doza heroina X PAQ skor					-,028*

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05



**Grafikon 6.** Moderacija relacije prosečna dnevna doza heroina i performansa na Trail Making Test-u (TMT B / TMT A) pomoću skora na PAQ skali



Slično kao kada je u pitanju dužina ekspozicije heroinu, uticaj većih doza heroina koje zavisnik uzima u toku dana na poremećaj selektivnosti pažnje, može biti u izvesnoj meri kontrolisan, tj. preveniran ukoliko premorbidno imamo osobu bez psihopatskih karakteristika.

**Model 3:** broj grešaka na delu B Trail Making Test-a ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 38.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Trail Making Test-u (broj grešaka na delu B testa) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,449	,202	,202	<b>37,400***</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Ponovo imamo situaciju da prediktori svoje dejstvo ostvaruju putem drugog prediktora, tako da se statističkom značajnošću iz skupa izdvaja samo dužina ekspozicije heroinu, koja objašnjava oko 20 % varijanse posmatrane zavisne varijable u modelu.

**Tabela 39.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (broj grešaka na delu B testa) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koeficijenti	t	p	Korelacije		
	B	st.greška	Beta			proste	parc.	semiparc.
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	,181	,030	,449	6,116	,000	,449	,449	,449

Veći broj grešaka na segmentu Trail Making Test-a koji podrazumeva uticaj distraktnog faktora na praćenje mentalnog koncepta, može se prevideti na osnovu duže ekspozicije supstanci kod heroinskih zavisnika.

U odnosu na utvrđenu vezu prediktor – kriterijum, značajne moderatorskog uticaja od strane kontrolne varijable PAQ skor nije bilo (prilog 15).

### **5.5.3.2. Predikcija skorova ispitanika na subskalama Baretove skale impulsivnosti (BIS)**

**Model 1:** Skor na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

U okviru hijerarhijske regresione analize, u koju su bile uključene četiri prediktora, dobijena su četiri statistički značajna regresiona modela (tabela 40). Vidimo da sama dužina ekspozicije heroinu objašnjava oko 32% varijanse zavisne varijable, dok uključivanjem sva četiri ispitivana prediktora u model, taj procenat raste na 43%, što predstavlja statistički značajnu promenu. Uključivanjem nove varijable u set prediktora, prediktivna moć prethodnih varijabli ostaje statistički značajna, što znači da navedeni faktori ne ostvaruju svoj uticaj na zavisnu varijablu jedan putem drugog.

Možemo sumirati da dugotrajnija izloženost heroinu, korišćenje viših dnevnih doza heroina, veće broj apstinencija u odnosu na ukupno trajanje zavisnosti i raniji početak

konzumiranja psihoaktivnih supstanci uopšte predviđa izraženiju kognitivnu impulsivnost zavisnika.

**Tabela 40.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>FΔR<sup>2</sup></b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,573	,328	,328	72,357***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina	,616	,380	,051	12,131***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Br. apstinencija/trajanje uzimanja heroina	,633	,401	,021	5,158*
<b>Korak 4</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Br. apstinencija/trajanje uzimanja heroina Prvi kontakt PAS	,655	,429	,029	7,270**

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Sa ciljem utvrđivanja moderatorskih efekata kontrolne varijable skor na PAQ skali povezanost zabrane na postojanje i težine medicinskih problema, realizovali smo četiri hijerarhijske regresione analize, u čijem smo trećem koraku uključili umnožak svakog od prediktora koji su se pokazali kao statistički značajni i pomenute varijable. Dobijeni rezultati pokazali su da psihopatska prebojenost strukture ličnosti zavisnika ne moderira uticaj dužine ekspozicije heroinu, prosečno uzete doze heroina u toku dana, broja apstinencija i početka konzumiranja droga u mlađem uzrastu na kognitivnu impulsivnost. Detaljan statistički ispis dat je u prilogu.

**Tabela 41.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	Korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
Trajanje uzimanja heroina	,837	,098	,573	8,506	<b>,000</b>	,573	,573	,573
Trajanje uzimanja heroina	,665	,107	,455	6,216	<b>,000</b>	,573	,456	,404
Doza heroina	1,334	,383	,255	3,483	<b>,001</b>	,465	,276	,226
Trajanje uzimanja heroina	,731	,109	,501	6,681	<b>,000</b>	,573	,484	,428
Doza heroina	1,257	,379	,240	3,315	<b>,001</b>	,465	,265	,212
Br.apstinencija/ trajanje uzimanja heroina	,987	,435	,151	2,271	<b>,025</b>	,013	,185	,145
Trajanje uzimanja heroina	,620	,115	,424	5,392	<b>,000</b>	,573	,409	,338
Doza heroina	1,090	,376	,208	2,895	<b>,004</b>	,465	,234	,182
Br.apstinencija/ trajanje uzimanja heroina	1,243	,436	,190	2,849	<b>,005</b>	,013	,230	,179
Prvi kontakt PAS	-,532	,197	-,202	-2,696	<b>,008</b>	-,429	-,219	-,169

**Model 2:** Skor na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

Prema dobijenim rezultatima, izraženost motorne impulsivnosti kod zavisnika može se predvideti na osnovu dužine zavisničkog staža, prosečne dnevne doze heroina i uzrast u kom je zavisnik počeo da konzumira droge. Izdvojeni prediktori objašnjavaju visok procenat varijanse kriterijuma ( $R^2=36,3$ ). I pored značajne proste korelacije, prediktorska moć

varijable broj apstinencija u okviru seta prediktora utopila se u okviru dejstva nekog od tri izdvojena prediktora. Prediktori koji su se izdvojili kao značajni ne ostvaruju svoje dejstvo jedan putem drugog, a najviši doprinos u ukupnoj varijansi ima dužina ekspozicije heroinu.

**Tabela 42.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	<b>Statistički značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>FΔR<sup>2</sup></b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,538	,289	,289	<b>60,267***</b>
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina	,585	,342	,053	<b>11,839***</b>
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Početak PAS	,603	,363	,021	<b>4,840**</b>

\* $p < ,05$  \*\* $p < ,01$  \*\*\* $p < ,001$

Smer utvrđenih povezanosti je takav da možemo tvrditi da izraženiju motornu impulsivnost imaju zavisnici koji duže uzimaju heroin, koji uzimaju veće doze heroina i koji su ranije počeli sa konzumiranjem bilo koje droge (tabela 43).

Statistički značajan moderatorski uticaj psihopatskih obeležja u strukturi ličnosti zavisnika na vezu između determinisanih prediktorskih varijabli i porasta motorne impulsivnosti nije potvrđen (prilozi 20, 21, 22).

**Tabela 43.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	Korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
Trajanje uzimanja heroina	,902	,163	,418	5,546	<b>,000</b>	,538	,416	,371
Doza heroina	2,004	,582	,259	3,441	<b>,001</b>	,452	,273	,230
Trajanje uzimanja heroina	,743	,176	,344	4,215	<b>,000</b>	,538	,329	,278
Doza heroina	1,821	,581	,236	3,135	<b>,002</b>	,452	,251	,207
Kontakt PAS	-,659	,299	-,170	-2,200	<b>,029</b>	-,422	-,179	-,145

**Model 3:** Skor na subskali “Nonplanning” impulsivnost Baretove skale impulsivnosti~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

Izraženost “nonplanning” impulsivnosti može se predvideti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, prosečne dnevne doze heroina, broja apstinencija i uzrasta pri prvom kontaktu sa heroinom. Izdvojeni prediktori objašnjavaju nepunih 45 % varijanse kriterijuma (tabela 44), pri čemu najsnažniji pojedinačni prediktivni kapacitet ima dužina ekspozicije supstanci, dok najmanju sposobnost predikcije ima uzrast u kome je zavisnika imao prve kontakte sa drogama (tabela 45).

Kroz poslednje definisani regresioni model vidimo da duže trajanje konzumiranja heroina, korišćenje heroina u višim dozama, veći broj apstinencija i ranije početak konzumiranja psihoaktivnih supstanci, vodi ka izraženijoj deterioraciji samokontrole i kognitivne kompleksnosti kod zavisnika.

**Tabela 44.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse subskali “Nonplaning” impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	<b>Statistički značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>FΔR<sup>2</sup></b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,568	,322	,322	70,366***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina	,640	,410	,088	21,836***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Br. apstinencija/trajanje uzimanja heroina	,653	,426	,016	4,064*
<b>Korak 4</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Br. apstinencija/trajanje uzimanja heroina Prvi kontakt PAS	,668	,446	,021	5,384*

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Putem moderirajuće regresione analizu proverene je mogući uticaj structure ličnosti zavisnika na dobijene relacije prediktora i kriterijumske varijable.

Sa ciljem utvrđivanja moderatorskih efekata kontrolne varijable skor na PAQ skali na povezanost prediktorskih varijabli i izraženost nonplaning impulsivnosti kod zavisnika, realizovali smo četiri moderirajuće regresione analize, u čijem trećem koraku je uključen umnožak i kontrolne varijable, redosledom kojim su izdvojene. Analizom za prve tri varijable nije dobijena statistički značajna promena procenta objašnjene varijanse kriterijuma (prilozi 23, 24, 25). Psihopatska strukturiranost ostvaruje diskretan moderatorski efekat jedino na relaciju ranog prvog kontakta sa psihoaktivnim supstancama i izraženosti nonplaning impulsivnosti. U tom smislu, odsustvo psihopatskih obeležja može se smatrati blago protektivnim faktorom za odsustvo samokontrolne, kod zavisnika koji su u ranom uzrastu počeli da konzumiraju droge (grafikon 7).

**Tabela 45.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na subskali “Nonplanning” impulsivnost Baretove skale impulsivnosti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
Trajanje uzimanja heroina	1,256	,150	,568	8,388	<b>,000</b>	,568	,568	,568
Trajanje uzimanja heroina	,915	,158	,414	5,790	<b>,000</b>	,568	,431	,367
Doza heroina	2,645	,566	,334	4,673	<b>,000</b>	,525	,360	,296
Trajanje uzimanja heroina	1,003	,162	,453	6,176	<b>,000</b>	,568	,455	,387
Doza heroina	2,544	,562	,321	4,523	<b>,000</b>	,525	,351	,284
Br.apstinencija/ trajanje uzimanja heroina	1,300	,645	,131	2,016	<b>,046</b>	,002	,165	,126
Trajanje uzimanja heroina	,859	,171	,388	5,010	<b>,000</b>	,568	,384	,310
Doza heroina	2,329	,562	,294	4,145	<b>,000</b>	,525	,325	,256
Br.apstinencija/ trajanje uzimanja heroina	1,628	,651	,164	2,501	<b>,013</b>	,002	,203	,155
Prvi kontakt PAS	-,683	,294	-,171	-2,320	<b>,022</b>	-,417	-,189	-,143

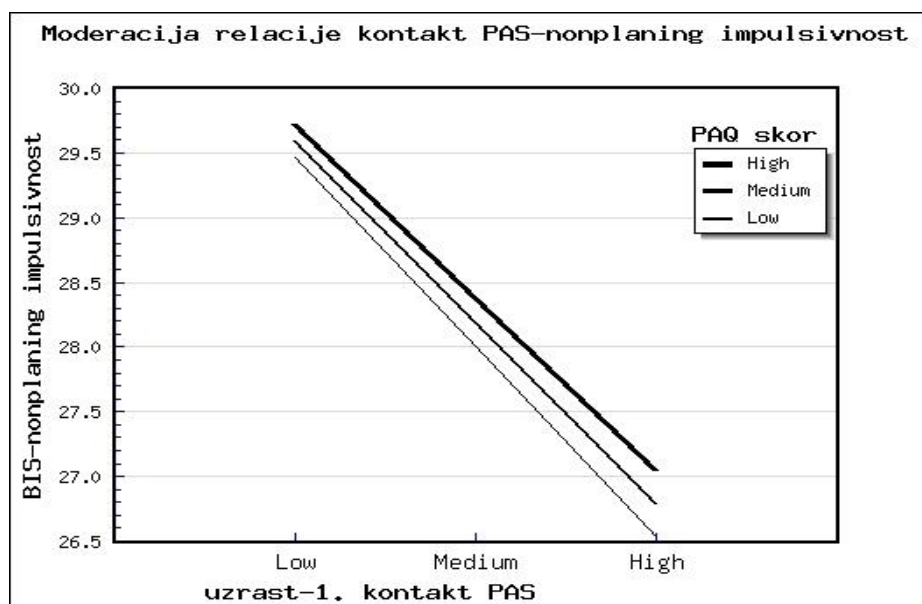


**Tabela 46.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali “Nonplanning” impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Kontakt PAS	,416	,173	,173	<b>30,482***</b>	-1,662***
<b>Korak 2</b>	Kontakt PAS PAQ skor	,729	,532	,359	<b>111,293***</b>	-,516** ,617***
<b>Korak 3</b>	Kontakt PAS PAQ skor Kontakt PAS X PAQ skor	,737	,544	,012	<b>3,690(*)</b>	-1,399*** ,191 ,067(*)

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon 7.** Moderacija relacije uzrast pri prvom kontaktu sa PAS i skora na subskali Nonplanning impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću skora na PAQ skali



#### 5.5.4. Predikcija performanse zavisnika u domenu izmena mentalnog seta

##### 5.5.4.1. Predikcija performanse zavisnika na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST)

**Model 1:** Broj završenih kategorija na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST) ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 47.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj završenih kategorija) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,382	,146	,146	<b>25,285***</b>
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Kontakt PAS	,417	,174	,028	<b>4,960*</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Mentalna fleksibilnost zavisnika, operacionalizovana kroz koncept broja kompletiranih kategorija na Viskonsin testu sortiranja karata, može se predikтовati na osnovu dužine ekspozicije heroinu i uzrast pri prvom kontaktu sa psihokativnim supstancama. Navedena dva prediktora objašnjavaju nešto oko 11,5% varijanse zavisne varijable (tabela 47).

Rezultati su polarisani u smislu da korišćenje heroina tokom dužeg vremenskog perioda i prvi kontakt sa drogama u mlađem uzrastu predviđaju oštećenje mentalne fleksibilnosti zavisnika, koje se na Viskonsin testu sortiranja karat meri menjim brojem završenih kategorija (tabela 48).

Kroz naknadnu moderirajuću regresionu analizu proveren je eventualni uticaj strukture ličnosti na dobijenu povezanost, statistička značajnost nije dobijena (prilozi 26, 27).

**Tabela 48.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj završenih kategorija) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
Trajanje uzimanja heroina	-,160	,032	-,382	-5,028	<b>,000</b>	-,382	-,382	-,382
Trajanje uzimanja heroina	-,120	,036	-,285	-3,297	<b>,00</b>	-,382	-,262	-,247
Kontakt PAS	,146	,066	,193	2,227	<b>,027</b>	,336	,181	,167

**Model 2:** *Broj perseverativnih grešaka na Viskonsin testu sortiranja karata (WCST) ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)*

**Tabela 49.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj perseverativnih grešaka) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,529	,280	,280	<b>57,571***</b>
<b>Korak 2</b>	Doza heroina Trajanje uzimanja heroina	,578	,334	,054	<b>11,962***</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

Kada smo kao kriterijum postavili drugi parametar kognitivne fleksibilnosti operacionalizovan kroz Viskonsin test sortiranja karata, broj perseverativnih grešaka, kao najznačajniji prediktor izdvojila se prosečna dnevna doza heroina. U drugom izdvojenom

regresionom modelu, doprinos ukupnoj varijansi kriterijuma dala je i dužina ekspozicije heroinu, pri čemu dva pomenuta kriterijuma objašnjavaju trećinu ukupnog variranja (33,4%).

**Tabela 50.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj perseverativnih grešaka) na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
Doza heroina	7,407	,976	,529	7,588	,000	,529	,529	,529
Doza heroina	5,712	1,062	,408	5,379	,000	,529	,406	,362
Trajanje uzimanja heroina	1,026	,297	,262	3,459	,001	,451	,274	,233

Naknadno računanje regresionih koeficijenata ukazuje da su zavisnici koji heroin konzumiraju u većim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda u većem riziku da razviju deficit mentalne fleksibilnosti.

Postojanje psihopatskih obeležja u strukturi ličnosti zavisnika ne utiče na pojavu i izraženost utvrđenih relacija između prediktora i performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (prilozi 28, 29)

### 5.5.5. Predikcija performanse zavisnika u domenu donošenja odluka

#### 5.5.5.1. Predikcija performanse zavisnika na testu Iowa Gambling Task

**Model:** Skor na testu Iowa Gambling Task ~ dužina ekspozicije heroinu + uzrast pri prvom kontaktu sa PAS + prosečna dnevna doza heroina + (broj apstinencija / trajanje uzimanja heroina)

**Tabela 51.** Rezultati regresione analize (stepwise metod): predikcija performanse na testu Iowa Gambling Task na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	FΔR <sup>2</sup>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,571	,327	,327	<b>71,764***</b>
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina	,605	,366	,039	<b>9,152**</b>
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina Doza heroina Kontakt PAS	,627	,393	,027	<b>6,597*</b>

\*p<,05 \*\*p<,01 \*\*\*p<,001

**Tabela 52.** Rezultati regresione analize: predikcija performanse na testu Iowa Gambling Task na osnovu dužine ekspozicije heroinu, uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, prosečne dnevne doze heroina i odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu

Model	nestand. koeficijenti		stand. koef.	t	p	korelacije		
	B	st. greška	Beta			proste	parc.	semipar.
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	-4,293	,507	-,571	-8,471	<b>,000</b>	-,571	-,571	-,571
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	-3,517	,556	-,468	-6,322	<b>,000</b>	-,571	-,462	-,415
<b>Doza heroina</b>	-6,025	1,991	-,224	-3,025	<b>,003</b>	-,440	-,242	-,199
<b>Trajanje uzimanja heroina</b>	-2,884	,599	-,384	-4,814	<b>,000</b>	-,571	-,370	-,310
<b>Doza heroina</b>	-5,300	1,975	-,197	-2,684	<b>,008</b>	-,440	-,217	-,173
<b>Prvi kontakt PAS</b>	2,615	1,018	,193	2,568	<b>,011</b>	,452	,208	,166

Proces donošenja odluka kod zavisnika procenjivan je kroz odnos broja rizičnih (grupe karata A i B) i manje rizičnih izbora (grupe karata B i C) na testu Iowa Gambling Task. Dobijeni rezultati pokazuju da se process odlučivanja heroinskih zavisnika može

predvideti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, ukupne dnevne doze heroina koju zavisnik uzima u poslednja tri meseca i uzrasta u kome je prvi put došlo do kontakta sa psihoaktivnim supstancama (tabela 51). Navedena tri faktora zajedno objašnjavaju skoro 40% varijanse kriterijuma, a među njima po snazi prediktorske moći izdvaja se dužina konzumiranja heroina. Veze su polarisane tako da možemo tvrditi da su zavisnici koji duže konzumiraju heroin, koriste heroin u većim dozama i u mlađem uzrastu dolaze u kontakt sa drogama, u većem riziku da prave izbore bazirane na trenutnom, snažnom i kratkoročnom zadovoljstvu, bez obzira na ozbiljne posledice koje će iza toga uslediti (tabela 52). Zanimljivo je da se psihopatska obeležja u strukturi ličnosti nisu pokazala kao značajna u moderaciji ovog odnosa (prilozi 30, 31, 32).

## 6. DISKUSIJA

Pojedinačne i specifične mere egzekutivnih funkcija, organizovane su u četiri celine, saglasno sa teorijskim okvirom koga postavljaju Verdeho-Garsija i Perez-Garsija (273). Model je četvorokomponentni, a definišu ga sledeći domeni egzekutivnog funkcionisanja: *ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije, inhibicija odgovora, izmena mentalnog seta i donošenje odluka.*

### 6.1. Domen ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije

Komponenta ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije predstavljena je pomoću nekoliko indikatora: verbalnom fluentnošću, rezonovanjem, psihomotornom brzinom/koordinacijom.

Ispitivanje fonemske fluentnosti (**Test verbalne fluentnosti**) pokazalo je da se heroinski zavisnici statistički značajno razlikuju od nekliničke populacije kada je u pitanju produkcija maksimalnog broja reči koje počinju odgovarajućom fonemom, u ograničenom vremenskom periodu ( $t=-5,553$ ;  $df=198$ ;  $p=0,000$ ), na osnovu čega možemo pretpostaviti da konzumiranje heroina dovodi do oštećenja verbalne fluentnosti. Dobijeni rezultati pokazuju da zavisnici produkuju najviše reči u drugoj seriji Testa verbalne (fonemske) fluentnosti, što je u skladu sa funkcijom uvežbavanja, dok je zamorljivost najverovatniji uzrok pada performanse na poslednjoj seriji testa. Fluentnost na sve tri pojedinačne foneme, kao i na zbirnom subskoru, grupiše se u oblasti nižih vrednosti, a postignuće heroinskih zavisnika je ispod očekivanog teorijskog proseka za uzrast i nivo obrazovanja (253). Pretpostavka da je razlog tome negativno zakošena distribucija kada je u pitanju starost ispitanika ne daje podobno objašnjenje za ovaj nalaz, s obzirom da studije pokazuju da se pik performanse verbalne fluentnosti nalazi u starosnoj dobi od 30-39 godina života (274, 275, 276). Nasuprot tome, doprinos interpretaciji pada performanse daju činjenica da više i visoko obrazovanje ima samo 14,66% ispitanika, kao i da  $\frac{3}{4}$  ispitivanih zavisnika čine osobe muškog pola. Poznato je da stepen obrazovanja ostvaruje značajan uticaj na funkciju fonemske fluentnosti

(276, 277, 278, 279, 280), kao i da žene imaju veću sposobnost generisanja reči na testovima fonemske fluentnosti (274, 281). Rezultati deskriptivne statistike, pak, govore da između zavisnika i kontrolnih subjekata nema statistički značajne razlike kada je u pitanju stepen obrazovanja (Chi-square=1,975; df=3; p=0,578) i pol (t=3,760; df=198; p=0,871), čime se isključuje mogući uticaj drugih ispitivanih faktora na oštećenje verbalne fluentnosti pod dejstvom heroina.

Fluentnost se, prema savremenim modelima egzekutivnih funkcija (6, 30, 225) smatra komponentom domena ažiriranje i monitoring sadržaja radne memorije. Radna memorija predstavlja osnov sposobnosti traženja i prizivanja reči, dok je verbalna fluentnost direktni pokazatelj opsega radne memorije. Traženje i prizivanje reči u određenom zadatku paralelno zahteva samokontrolisanje generisanih odgovora u cilju prevencije grešaka, kao i supresiju prethodno generisanih odgovora (282). Procesi samoregulacije i inhibicije, osim što optimizuju performansu na samim zadacima verbalne fluentnosti, u kontroli fluentnosti daju svoj doprinos kroz modulaciju pažnje i koncentracije, funkcija koje su neodvojivo povezane sa multikomponentnim sistemom radne memorije (8).

Fonemska fluentnost sastoji se iz dva procesa: *stvaranja klastera*, produkovanja reči koje pripadaju određenim fonemskim kategorijama i *prelaska sa jednog klastera na drugi*, tj. traženja nove kategorije. Semantička fluentnost sastoji se samo iz stvaranja klastera (produkovanja reči koje pripadaju određenim semantičkim kategorijama) (283). Istraživanja pokazuju da radna memorija leži u osnovi i procesa grupisanja i procesa smenjivanja (284). Dok je generisanje reči koje pripadaju određenim subkategorijama (clustering) povezano sa funkcijom temporalnog režnja mozga, smena među kategorijama (switching) dovodi se u vezu sa oštećenjem frontalnih režnja (285). Hipoteza o dominantnoj angažovanosti levog frontalnog korteksa u realizaciji fonemske fluentnosti potvrđena je i novijim neurimidžing studijama (286). U tom kontekstu, oštećenje fonemske indikator je moguće lezije frontalnog korteksa.

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju u saglasnosti su nalazima drugih autora koji govore o oštećenju verbalne fluentnosti kod heroinskih zavisnika, kako kod onih koji se leče u drug-free modelu (214, 215), tako i kod zavisnika na programima supstitucione terapije (208, 214).

Od svih posmatranih prediktora, trajanje uzimanja heroina i uzrast pri prvom kontaktu sa bilo kojom psihoaktivnom supstancom pokazali su se kao značajni u predviđanju



performanse zavisnika na Testu verbalne fluentnosti, objašnjavajući oko 40% varijanse. Za ostale ispitivane prediktore možemo pretpostaviti da deluju putem prediktora koji su se izdvojili kao značajni. Duža ekspozicija heroinu i raniji prvi kontakt sa psihoaktivnim supstancama predviđaju lošiju verbalnu fluentnost zavisnika. Zbog viših parcijalnih i semiparcijalnih korelacija, ukupni zavisnički staž bolji je prediktor oštećenja verbalne fluentnosti od ranog kontakta sa psihoaktivnim supstancama. S obzirom da skoro 75% ispitanika iz ovog uzorka heroin konzumira 5 godina i duže, možemo pretpostaviti da konzumiranje opijata u trajanju od najmanje 5 godina dovodi do deficita fonemske fluentnosti. Podaci, takođe, i ukazuju da više od ½ ispitivanih zavisnika proba neku od droga do 15. godine života, što bi se moglo smatrati granicom rizičnog uzrasta za nastanak deficita verbalne fluentnosti. Zavisnici muškog pola imali su izraženije oštećenje verbalne fluentnosti ( $t=-2,231$ ;  $df=148$ ;  $p=0,000$ ).

Iako se postignuće zavisnika na subskalama Vekslerovog individualnog testa inteligencije nalazi se iznad očekivanog teorijskog proseka za uzrast (subskale: *Dopune, Brojevi, Sličnosti, Šifra*) ili u njegovim okvirima (subskale: *Aritmetika i Kocka mozaik*), statistički značajna razlika u performansama heroinskih zavisnika i kontrolnih subjekata dobijena je samo na **subtestu Šifra**. Ovo upućuje na zaključak da zavisnici od heroina imaju usporenu obradu informacija, vizuomotornu koordinaciju i kontrolu, procese koji su jasno u funkciji radne memorije. Lošija performansa na subtestu Šifra testa VITI, takođe, ukazuje na smetnje koncentracije, odnosno održavanja pažnje, kao i slabost složenog vizuokonceptualnog praćenja, funkcije koja zahteva očuvanu selektivnost pažnje. Na ovom mestu ponovo susrećemo preplitanje deficita sistema radne memorije i sistema pažnje, konceptata koje je u neuropsihologiji teško razdvojiti (258, 203). Lin i saradnici (287) ukazuju na slabiju performansu heroinskih zavisnika uključenih u program metadonske supstitucione terapije na subtestu Šifra WAIS-a (korelat VITI skale). Podaci dobijeni našim istraživanjem u saglasnosti su sa prethodnim nalazima da heroin dovodi do limita vizuospacijalne pažnje (207, 208), vizuelne percepcije i vizuelne memorije (208). Ornštajn i saradnici (210) ističu da kod zavisnika od heroina dolazi do lezije specifičnog segmenta radne memorije, poznatog kao prostorna radna memorija, kao i teškoća u prepoznavanju objekata, što može biti jedan od diskriminativnih kriterijuma za oštećenje frontalnih struktura mozga (20), ali i za leziju kortiko-strijatnog kruga.

Nasuprot podacima da se dužina ekspozicije heroinu nalazi u pozitivnom odnosu sa sniženjem psihomotorne brzine i poremećajem psihomotorne koordinacije (20920), analiza

prediktora u ovom istraživanju pokazala je da dugotrajnije konzumiranje heroina predstavlja faktor koji doprinosi lošijoj psihomotornoj brzini i psihomotornoj koordinaciji zavisnika, ali da se njime objašnjava manje od 7% ukupne varijanse, tako da praktični značaj ovog faktora nije veliki. Ostali ispitivani prediktori (prosečna dnevna doza heroina, rani prvi kontakt sa drogama, broj apstinencija) svoje dejstvo ispoljavaju preko dužine ekspozicije heroinu. Podaci dobijeni deskriptivnom statistikom, ukazuju da su muškarci vulnerabilniji za nastanak oštećenja brzine procesuiranja i vizuomotorne koordinacije ( $t = -1,126$ ;  $df = 148$ ;  $p = 0,000$ ), te da osobe koje imaju viši stepen obrazovanja imaju manji stepen oštećenja ( $F = 10,974$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,000$ ).

Sumiranjem svih dobijenih rezultata vezanih za ispitivanje domena ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije, možemo zaključiti da konzumiranje heroina dovodi do deficita u pomenutom domenu, što je saglasno sa većinom dosadašnjih istraživanja (205, 207, 208, 209, 227). Intaktnost radne memorije značajna je za nesmetano zadržavanje različitih delova tranzitorne informacije u mozgu i predstavlja uslov za pravilan monitoring i manipulaciju tom informacijom, kako bi ona bila iskorišćena u cilju kompletiranja akcije usmerene ka cilju. Zavisnik sa oštećenjem radne memorije ima problem vezan za kognitivnu obradu informacije koja je trenutno u njegovom polju svesti, kao što je npr. bilo koji stimulus koji ga asocira na recidiv (mesto gde je nekada konzumirao drogu, društvo, muzika), čime se umanjuje njegov kapacitet da adekvatno anticipira buduće probleme koje bi ponovno uzimanje droge proizvelo. Maladaptivna radna memorija kod heroinskih zavisnika povećava rizik za ponašanja usmerena ka traženju i uzimanju droge.

Pacijenti sa lezijom frontalnih struktura mozga, po pravilu ispoljavaju deficite radne memorije, što je posebno prominentno ukoliko je zahvaćen dorzolateralni deo prefrontalne kore. Osobe sa levostranim frontalnim lezijama prvenstveno imaju poteškoće sa radnom memorijom vezanom za procesuiranje verbalnih informacija, dok se levostrana oštećenja dovode u vezu sa neverbalnim modalitetom radne memorije (288).

Dugotrajno konzumiranje heroina predstavlja značajan faktor koji predviđa nastanak oštećenja radne memorije kod zavisnika, kada je u pitanju obrada i vizuelnih i verbalnih stimulusa. Kontakt sa psihoaktivnim supstancama u ranom uzrastu, pre 15. godine života, prediktor je oštećenja radne memorije vezane za procesuiranje verbalnih informacija. Zavisnici muškog pola imaju veću šansu da pod dejstvom heroina razviju oštećenja radne memorije.

## 6.2. Domen inhibitorna kontrola

Funkcionalnost inhibitorne kontrole zavisnika operacionalizovana je kroz koncepte selektivne pažnje i kontrole impulsa.

Procena pažnje, prevashodno otpornosti pažnje na interferentne stimulse vršena je pomoću Trail Making Test-a. Klinički najznačajniji podaci koje test nudi su kvalitet i skor performanse na drugom delu testa (zadatak B), koji se odnosi na uporednu manipulaciju sa dva konceptualna niza (numeričkim i slovnim), tako da stimulusi iz druge kategorije predstavljaju distraktor u praćenju prve kategorije stimulusa. Slabije postignuće na navedenom zadatku odraz je smanjene selektivnosti pažnje, odnosno oslabljene kontrole uticaja irelevantnih stimulusa. Paralelno sa slabom selektivnošću pažnje, postoje i teškoće brzog i adekvatnog premeštanja pažnje sa jedne kategorije stimulusa na drugi. Gledano iz ugla modela egzekutivnih funkcija primenjenog u ovom istraživanju, ovo je tačka interakcije domena inhibitorna kontrola sa domenom mentalna fleksibilnost.

Prema dobijenim rezultatima, performansa opijatskih zavisnika na delu B Trail Making Test-a nalazi se ispod za uzrast očekivanog proseka, dok je vreme potrebno za završavanje dela A, baziranog na prostom vizuokonceptualnom praćenju, u okvirima prosečnih teorijskih vrednosti. Vreme potrebno za uporednu manipulaciju sa dva mentalna koncepta bilo je 2,5 puta veće u odnosu na vreme potrebno za prosto vizuokonceptualno praćenje, što je dodatni indikator povećanja distraktibilnosti pažnje. Na drugom delu testa ispitanici su u proseku načinili jednu grešku ( $AS = 1,04$ ;  $SD = 1,269$ ). Subjekti iz kontrolne grupe rešavaju oba dela Trail Making Test-a, u okvirima teorijski očekivanih vrednosti, dok je prosečan broj grešaka manji od 0,5 ( $AS = 0,40$ ;  $SD = 0,926$ ).

Zavisnicima od opijata, u odnosu na nekliničku populaciju, bilo je potrebno značajno duže vreme potrebno za prosto vizuokonceptualno praćenje ( $t = 2,857$ ;  $df = 198$ ;  $p = 0,005$ ), kao i vreme potrebno za uporedno praćenje dva konceptualna niza ( $t = 4,391$ ;  $df = 105$ ;  $p = 0,000$ ). Osim razlike u vremenu izvršenja kognitivnih zadataka, zavisnici ostvaruju značajno veći broj grešaka na delu testa koji zahteva istovremenu manipulaciju različitim kognitivnim konceptima ( $t = 4,138$ ;  $df = 109$ ;  $p = 0,000$ ). Na osnovu iznetog možemo zaključiti da kao rezultat korišćenja heroina dolazi do oštećenja selektivnosti i fleksibilnosti pažnje čime je onemogućena koncentracija na određeni stimulus, odnosno na određeni zadatak koji je u funkciji ostvarenja postavljenog cilja. Slabost ovog procesa manifestuje se kroz nemogućnost interne inhibicije svih suvišnih i neželjenih informacija koje se pojavljuju u polju svesti. U

uslovima smanjene otpornosti pažnje na interferentne stimulse, za zadatak relevantni stimulusi, po pravilu, bivaju potisnuti u drugi plan.

Pažnja pacijenata sa lezijom prefrontalnog korteksa nije osetljiva samo na eksternu interferenciju, nego i na interferenciju od strane unutrašnjih reprezentacija ili stimulusa (rezervoar sećanja i alternativa koje je subjekt ranije iskusio ili bi želeo da iskusi), što predstavlja direktan link sa smanjenjem kognitivne fleksibilnosti. U kontekstu iznetih neuropsiholoških opažanja, radna memorija može se posmatrati kao sistem održavanja pažnje na internim reprezentacijama. Što je veća sličnost između interferentnog stimulusa koji potiče iz unutrašnje sredine i memorije koja je trenutno "on line", veća je verovatnoća da će taj stimulus ostvariti svoje distrakorno dejstvo. Na taj način, radna memorija predstavlja subjekt distraktibilnosti i interferencije.

U širem kontekstu, snižena sposobnost ispitanika da uporedo manipulišu sa dva mentalna koncepta dovodi se u vezu sa slabošću integrativnih funkcija, zatim sa deficitom funkcije planiranja i modifikacije plana, kao i deficitom sposobnosti učenja i organizacije principa. Kada se u polju svesti zavisnika, pojavi stimulus asociran sa uzimanjem droge, koji u svetlu adiktivnog motivacionog ponašanja ima jaku motivacionu snagu, sposobnost zavisnika da ostvari internu inhibiciju tog stimulusa u značajnoj meri je redukovana, kao i sposobnost da usmeri i organizuje svoje mentalno funkcionisanje u pravcu novih ponašanja, karakterističnih za život bez droge.

Nesposobnost individue da pruži otpor interferenciji stimulusa koji bi u normalnim okolnostima trebalo da bude suprimiran ili ignorisan, javlja se kod pacijenta sa lezijom frontalnih struktura mozga. Deficit u mehanizmu inhibitorne kontrole prvenstveno se javlja kada frontalna lezija zahvata orbitofrontalni korteks (288). Kod osoba sa oštećenjem frontalnih struktura mozga, irelevantni stimulus i irelevantna sećanja mogu lako interferirati sa trenutno relevantnom informacijom. U okruženju bogatom i stimulusima i distraktorima, pacijent sa frontalnim sindromom će lakše načiniti grešku nego u mirnom i jednostavnom okruženju. Ovo je važan podatak koji se može na prikladan način interpretirati zavisnicima koji su u tretmanu, ali nam i pomoći u razumevanja zavisničkog ponašanja.

Oštećenje pažnje pri kontinuiranoj upotrebi heroina kognitivna je disturbanca opisana u najranijim radovima iz ove oblasti (213, 217). Danas se za hroničnim korišćenjem opijata nedvosmisleno dovodi u vezu poremećaj *selektivnosti pažnje*, odnosno smanjenje otpornosti pažnje na interferentne i distraktorne stimulse (203, 205, 207, 208, 211, 218, 227).

Analizom predikcijskih modela, dobili smo podatak da se stepen oštećenja selektivne pažnje može predvideti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, u smislu da zavisnici koji duže konzumiraju heroin, imaju slabiju sposobnost kontrole interferentnih stimulusa. Prosečna dnevna doza heroina izdvojila se kao značajan prediktor jedino u regresionom modelu gde je kao kriterijum postavljen odnos vremena potrebnog za uporednu manipulaciju sa dva mentalna koncepta i vremena potrebnog za prosto konceptualno praćenje. Pretpostavljamo da je ovaj parametar osetljiviji pokazatelj deficita inhibitorne kontrole, nego samo vreme neophodno za procesuiranje dva koncepta po određenim pravilima. U predikciji navedenog efekta dužina zavisničkog staža ima diskretno veću pojedinačnu snagu.

Bitno je prokomentarisati da dva izdvojena prediktora u sva četiri regresiona modela objašnjavaju samo oko 20% varijanse kriterijuma. Prediktori koji su uključeni u ispitivane modele, a tiču se adiktoloških karakteristika, ispoljavaju svoje dejstvo preko izdvojenih prediktora, tako da pojedinačno ne doprinose variranju kriterijuma. Na osnovu iznetog možemo zaključiti da bi neki drugi faktori mogli bolje da predviđaju stepen oštećenja selektivne pažnje, što bi trebalo proveriti u narednim istraživanjima. Podaci dobijeni deskriptivnom statistikom ukazuju da je postignuće na Trail Making Testu značajno lošije kod ispitanika sa završenom osnovnom školom, u odnosu na ostale ispitanike, i da su zavisnici muškog pola senzitivniji na nastanak deficita selektivne pažnje pod dejstvom heroina, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima (207, 210, 217, 224).

Stavljanjem parametara psihopatije pod kontrolu kada je u pitanju uticaj dužine ekspozicije heroina na selektivnu pažnju, dobili smo dva značajna regresiona modela, na osnovu kojih možemo tvrditi da odsustvo psihopatskih obeležja u strukturi ličnosti zavisnika, predstavlja protektivni faktor u oštećenju selektivne pažnje. Taj podatak naslanja se na rezultate drugih autora, koji govore o nemogućnosti modulacije negativnog afektiviteta u situacijama koje zahtevaju inhibitornu kontrolu (272).

Disturbanca mehanizma inhibitorne kontrole koja stoji u pozitivnoj korelaciji sa *impulsivnošću*, operacionalizovana je u ovom radu kroz skorove na **Baretovoj skali impulsivnosti**. Prosečan skor opijatskih zavisnika na Baretovoj skali impulsivnosti nalazi u intervalu 70-75, što prema autoru (262) odgovara patološkoj impulsivnosti, ali ne ulazi u zonu poremećaja kontrole impulsa. Impulsivnost ne predstavlja unitaran konstrukt, već podrazumeva nekoliko nezavisnih faktora, u ovom istraživanju procenjivanih pojedinačnim subskalama Baretove skale impulsivnosti. Zavisnici su ostvarivali više skorove na

subskalama *Motorna impulsivnost* i *Odsustvo planiranja*, nego na skali *Kognitivna impulsivnost*. Kada je u pitanju neklinička populacija, skor na Baretovoj skali impulsivnosti nalazi se daleko iznad teorijski determinisane zone patološke impulsivnosti. Razlika između grupa je visoko statistički značajna (kognitivna impulsivnost:  $t = 2,857$ ;  $df = 198$ ;  $p = 0,005$ ; motorna impulsivnost:  $t = 4,391$ ;  $df = 198$ ;  $p = 0,000$ ; odsustvo planiranja:  $t = 8,626$ ;  $df = 89$ ;  $p = 0,000$ ). Povišena **kognitivna impulsivnost** zavisnika manifestuje se kroz tendenciju ka čestom menjanju mišljenja i stavova, kroz probleme koncentracije ili kroz nesposobnost fokusiranja na zadatak koji je težak ili dosadan (262). Upravo navedena obeležja predstavljaju veliki problem zavisnicima u periodu apstinencije, kada se od njih zahteva promena načina života, radnih navika, fokusiranje na aktivnosti koje su često neprijatne, teške i dosadne. U svakodnevnom životu, kognitivna impulsivnost manifestuje se kao donošenje brzih odluka, odluka bez razmišljanja i bez anticipiranja posledica koje takva odluka može doneti. Kognitivna impulsivnost doprinosi disfunkcionalnosti procesa donošenja odluka u situacijama kada pojedinac treba da bira između konzervativne opcije i riskantnije opcije, koja na površnom planu nudi primamljiviju dobit (86). Ovakav proces poznat je pod nazivom odlučivanje u uslovima rizika (nesigurnosti), gde je tačan ishod neizvestan, ali su mogući ishodi poznati (52). Na to se tesno nadovezuje treći aspekt impulsivnosti, poznat kao **Odsustvo planiranja**, nesposobnost da se razmišlja unapred, aktivno traži odgovarajuća rešenja i planira budućnost (262). Navedena obeležja ključni su determinatori zavisničkog ponašanja, ugrađeni u klasifikatorne sisteme, suština ponovnog uzimanja droge, uprkos svesti o mogućim štetnim posledicama.

Impulsivnost, kao sveobuhvatni konstrukt, za svoj anatomski supstrat uzima prefrontalni korteks. Poseban značaj u kontroli impulsivnog reagovanja pripisuje se ventromedijalnim zonama prefrontalne kore, gde se odigrava poređenje aktuelne situacije reprezentovane u asocijacionoj kori sa emocionalnim iskustvom, što omogućuje logičko mišljenje i adekvatno reagovanje (72). Ventromedijalni prefrontalni korteks predstavlja reflektivni sistem, uključen u integraciju informacija, što podrazumeva i obradu autonomnih odgovora generisanih od strane amigdale, tj. impulsivnog sistema. Na taj način, ventromedijalni prefrontalni korteks učestvuje u kontroli neplanskog, nepromišljenog reagovanja i olakšava potragu za dugoročnim ciljevima (46). Orbito-bazalna prefrontalna kora, takođe, učestvuje u inhibitornim procesima (inhibicija odgovora). Ventralni deo orbitofrontalne kore povezan je sa amigdalom i prednjom cingularnom korom, a učestvuje u regulaciji ponašanja. Rezultati dobijeni u ovom istraživanju sugerišu moguće lezije

ventromedijalne i orbitofrontalne kore kod heroinskih zavisnika, što mora biti provereno u odgovarajućim studijama baziranim na neuroimidžingu.

Izraženost sve tri komponente impulsivnosti procenjivane u ovom istraživanju može se predvideti na osnovu dužine ekspozicije heroinu, prosečne dnevne doze heroina i uzrasta u kome je zavisnik počeo da koristi psihoaktivne supstance. Veze su polarisane tako da možemo tvrditi da dugotrajno konzumiranje heroina (shodno tumačenju deskriptivne statistike, duže od 5 godina), korišćenje visokih doza heroina (pretpostavka većih od 1,5 gram-deskriptivna statistika) i početak korišćenja psihoaktivnih supstanci u ranom uzrastu (pre 15. godine života-deskriptivna statistika) dovodi do porasta kognitivne i motorne impulsivnosti, kao i odsustva planiranja. Udeo tri opisana prediktora u objašnjenju ukupne varijanse kriterijuma kreće se oko 40%, što je značajno. Najvišu prediktorsku moć ima dužina ekspozicije heroinu. Kada je u pitanju sklonost ka čestom menjanju mišljenja i stavova i nesposobnost fokusiranja na određene aktivnosti (kognitivna impulsivnost) još jedan prediktor izdvojio se kao značajan, a to je broj odnos broja apstinencija i dužine zavisničkog staža. Zavisnici koji česće prekidaju sa uzimanjem supstance imaju izraženiju kognitivnu impulsivnost, što se može tumačiti apstinencijalnim sindromom indukovanom neuralnom disregulacijom u prefrontalnom korteksu.

Veliki broj istraživanja govori o oštećenoj sposobnosti inhibicije odgovora pod dejstvom dugotrajnog konzumiranja heroina (207, 227), iako poslednjih godina u literaturi nailazimo na stavove koji ovu činjenicu opovrgavaju (228). Rezultati dobijeni u našem istraživanju daju veliki doprinos utvrđivanju faktora koji doprinose razvoju impulsivnog reagovanja kod heroinskih zavisnika. Kirbi i Petri (231) pronalaze pozitivnu korelaciju između težine korišćenja droga i dubine otpisivanja značaja odložene nagrade. Dosadašnje studije, generalno, nisu uspele da utvrde uzročno-posledičnu vezu između doze i dužine zloupotrebe opijata i pokazatelja impulsivnosti (229, 230).

### **6.3. Domen izmena mentalnog seta**

Za procenu konstrukta mentalne fleksibilnosti u ovom istraživanju korišćen je *Viskonsin test sortiranja karata*. Opijatski zavisnici na Viskonsin testu sortiranja karata uspevaju da kompletiraju u proseku nešto više od 2,5 kategorije ( $AS=2,67$ ;  $SD=1,318$ ), što je duplo manje od teorijskog proseka očekivanog za uzrast. Iako je varijabilnost rezultata velika,

broj završenih kategorija kreće se u rasponu od 1 do 6, po distribuciji vidimo da skoro polovina ispitivanih zavisnika (48,7%, videti prilog) uspeva da završi samo 2 ili manje kategorija, dok 5 i 6 kategorija kompletira samo 2% zavisnika. Sličan pad performanse dobija se i na varijabli broj pokušaja potrebnih da se uspešno završi prva kategorija, dok prosečan broj perseverativnih grešaka skoro tri puta prevazilazi očekivane vrednosti. Pretpostavka da se jedan deo varijanse može objasniti negativno zakošenom distribucijom kada je u pitanju stepen obrazovanja ispitivanih zavisnika, odbacuje se na osnovu nalaza da obrazovni nivo pokazuje izvesnu povezanost sa skorovima na Viskonsin testu sortiranja karata, ali on doprinosi vrlo malom procentu ukupne varijanse (4-7%) (289). Zanimljivo je da i kada je u pitanju neklinička populacija, skorovi na sve tri pomenute varijable koje predstavljaju meru sposobnosti izmene mentalnog seta odstupaju od očekivanih teorijskih vrednosti, ali je odstupanje daleko manje izraženo nego kada je u pitanju grupa zavisnika.

Dobijeni rezultati ukazuju da je kod heroinskih zavisnika oštećena sposobnost promene kognitivnog seta kao odgovor na povratnu informaciju, odnosno oštećena sposobnost promene ponašanja u skladu sa promenom pravila. U širem smislu to znači da zavisnik otežano menja svoja uverenja i stav prema određenoj situaciji, teško prevazilazi habitualne odgovore i prilagođava ponašanje zahtevima koje nudi nova situacija. Kako mentalna fleksibilnost podrazumeva uzimanje u obzir različitih aspekata jednog objekta, ideje ili situacije u jednoj tački vremena, odnosno podrazumeva istovremeno razumevanje ili svesnost svih mogućih alternativa u okviru date situacije (41), njeno oštećenje dovodi se u vezu sa nesposobnošću zavisnika da pravilno sagleda sve aspekte rizičnih ponašanja i na bazi toga aktivira adekvatne inhibitorne mehanizme.

Za dobru performansu na Viskonsin testu sortiranja karata potrebno je ne samo da pojedinac operiše sa aktuelnim principom kategorizacije, nego i sa jednim ili više prethodnih principa uparivanja. Na osnovu toga možemo reći da ovaj test ne procenjuje samo kognitivnu fleksibilnost, nego i radnu memoriju i sposobnost odupiranja interferenciji nesvršishodnih sećanja. To je, takođe, test sposobnosti da se planiraju akcije i usklade sa vremenom i prostorom, sposobnosti da se postavi, održi i promeni mentalni set (288).

Nepostojanje statistički značajne razlike u performansi opijatskih zavisnika i nekliničkih subjekata na varijabli broj pokušaja potrebnih da se uspešno završi prva kategorija Viskonsin testa sortiranja karata, govori u prilog činjenici da heroin ne dovodi do



smetnji inicijalne konceptualizacije, ali da je dalja izmena i prilagođavanje kognitivnog seta novonastaloj situaciji narušeno.

Klasične neuropsihološke studije ukazuju na visoku senzitivnost Viskonsin testa sortiranja karata na lezije frontalnog režnja mozga (290, 291), na osnovu čega je u mnogim neuropsihološkim priručnicima zabeležena preporuka da se skorovi dobijeni na pomenutom testu smatraju direktnim markerom oštećenja frontalnog korteksa. U poslednjih desetak godina ta činjenica dovedena je u pitanje (258) iz dva razloga: a) mnoga istraživanja su pokazala da oštećenje i drugih partija mozga značajno kompromituje performansu na Viskonsin testu sortiranja karata; b) studije bazirane na metodi funkcionalnog neuroimidžinga pokazale su da tokom različitih faza zadavanja testa nekliničkim subjektima dolazi do široke aktivacije neuralnih mreža u prefrontalnim, frontalnim, temporalnim i parijeto-okcipitalnim kortikalnim regionima (292). Saglasno savremenim modelima egzekutivnog sistema, baziranih na multistrukturalnom anatomskom supstratu (21, 293), skorovi na Viskonsin testu sortiranja karata ne mogu se smatrati validnim i specifičnim markerom prefrontalnih egzekutivnih funkcija. Performansa na pomenutom testu pokatelj je integriteta neuralnih mreža rasprostranjenih kako u kortikalnim, tako u supkortikalnim strukturama, od kojih svaka predstavlja osnovu jasno izdvojenih i specifičnih operacija, dinamički integrisanih u vremenski okvir meren milisekundama (294). Među različitim komponentama koje determinišu postignuće na Viskonsin testu, kao centralni kognitivni mehanizam izdvaja se izmena mentalnog seta povezana sa prijemom negativnog feedback-a, što predstavlja proces jasno specifičan za prefrontalni korteks (295).

Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa višestrukim dokazima u literaturi o oštećenju kognitivne fleksibilnosti pod dejstvom opijata (4, 205, 207, 210).

Na osnovu analize postavljenih predikcionih modela, možemo tvrditi da oštećenje sposobnosti zavisnika da modifikuje kognitivne strategije kada se uslovi u okruženju menjaju zavisi od dužine ekspozicije heroinu. Aproksimativno gledano, konzumiranje supstance duže od 5 godina narušice ovu sposobnost kod većine zavisnika.

Mentalna fleksibilnost zavisnika, operacionalizovana kroz koncept broja kompletiranih kategorija na Viskonsin testu sortiranja karata, može se prediktovati na osnovu dužine ekspozicije heroinu i uzrasta pri prvom kontaktu sa psihokativnim supstancama. Možemo reći da dugotrajno korišćenje heroina (app. duže od 5 godina) i početak konzumiranja droga u ranom uzrastu (apr. pre 15. godine života) kod zavisnika oštećuje

spособnost strateškog planiranja, organizovanog traženja alternative i usmeravanja ponašanja u željenom cilju. Navedena dva prediktora objašnjavaju nešto oko 11,5% varijanse zavisne varijable, što nije veliki procenat, tako da bi utvrđivanje drugih faktora koji doprinose oštećenju mogla biti predmet nekih budućih istraživanja. Struktura ličnosti zavisnika ne može biti protektivni faktor u oštećenju pomenutih sposobnosti.

Kada smo kao kriterijum postavili drugi parametar kognitivne fleksibilnosti, broj perseverativnih grešaka na Viskonsin testu sortiranja karata, kao najznačajniji prediktori izdvojili su se prosečna dnevna doza heroina i dužina ekspozicije heroinu, pri čemu dva pomenuta prediktora objašnjavaju trećinu ukupne varijanse (33,4%). To znači da zavisnici koji heroin konzumiraju u dužem vremenskom periodu (apr. dužem od 5 godina) i u visokim dnevnim dozama (apr. višim od 1,5 grama) imaju smanjenu sposobnost učenja iz iskustva, odnosno sklonost ka ponavljanju istih grešaka.

## 6.4. Domen donošenje odluka

Donošenje odluka (decision making) je proces u kojem jedinka bira određeni odgovor na osnovu procene potencijalne koristi i štete, povezanih sa alternativnim akcijama. Decision making heroinskih zavisnika u ovom istraživanju procenjivan je pomoću testa Iowa Gambling Task, operacionalizovan kroz odnos broja rizičnih i nerizičnih izbora. Odnos broja rizičnih i nerizičnih pokušaja na testu Iowa Gambling Task u grupi zavisnika u odnosu na skor kontrolne grupe, bio je naglašeno u korist rizičnijih opcija ( $t=-3,079$ ;  $df=73,526$ ;  $p=0,003$ ). Dobijeni rezultati govore u prilog sklonosti opijatskih zavisnika da prave izbore koji donose visoku, trenutnu, kratkotrajnu dobit, bez obzira što je ta dobit kasnije neminovno praćena visokom štetom. Donošenje odluka predstavlja dinamičan proces, koji se odvija na osnovu refleksije posledica ranije načinjenih izbora. Za razliku od nekliničkih subjekata, koji adekvatno podešavaju svoje odlučivanje prema prethodnom iskustvu (prethodno ostvareni izbori na testu), heroinski zavisnici do kraja testa ostaju uporni u biranju riskantnih opcija. Ovakav način odlučivanja jedna je od esencijalnih karakteristika zavisničkog ponašanja i igra važnu ulogu u održavanju upotrebe droga i recidivu. Suočen sa trenutnom nagradom koju bi dalo uzimanje droge, heroinski zavisnik se lako odlučuje za njeno uzimanje, uprkos svim pratećim negativnim posledicama (gubitak posla, porodice, reputacije, oštećenje zdravlja...).

Proces donošenja odluka zavisi od racionalne procene situacije, ali i od snage emocionalnih doživljaja i iskustava. U realnosti ne postoje čisto racionalne, ili čisto emotivne odluke. Danas se susrećemo sa jasnim neuropsihološkim dokazima da prefrontalni korteks igra ulogu u oba tipa odlučivanja, pri čemu su lateralni regioni dominantno reprezentuju racionalni faktor, dok su ventromedijalni i orbitofrontalni korteks važni za emocionalnu komponentu procesa donošenja odluka. Neuroimagingom potvrđeno oštećenje prefrontalnog korteksa zavisnika, može biti osnova disfunkcionalnog odlučivanja. *Dorzolateralni prefrontalni korteks* daje anatomsku osnovu odlukama koje su rezultat vremenske integracije činjenica, radne memorije i planiranja. Oštećenje lateralne prefrontalne kore narušava sposobnost zavisnika da načini adekvatnu kognitivnu analizu situacije i odabere najpogodnije alternative u skladu sa postojećim okolnostima (npr. izbegavanje zamki za recidiv). *Ventromedijalni prefrontalni korteks* predstavlja centar emocionalne kontrole u procesu odlučivanja. On posreduje sekundarni emocionalni odgovor, koji upućuje na analizu (uzima u obzir i negativna osećanja vezana za posledice uzimanja droga). Ovaj deo prefrontalne kore je noseća struktura tzv. reflektivnog sistema, koji ima moć da oblikuje finalni odgovor u dugoročno korisna, ciljem vođena ponašanja, kao što je snaga volje da se odupre drogama. Kada je u potpunosti razvijen i funkcionalno očuvan, reflektivni sistem obezbeđuje i motivaciju za prirodnijim nagrađujućim iskustvima (školovanje, karijera, finansijska dobit, društvene, partnerske i porodične relacije). Slabost reflektivnog sistema, dovodi do toga da osoba deluje brzo, automatski i bez jasne namere za akciju, odnosno da reaguje impulsivno. U ovoj tački ostavruje se tesna veza između sistema donošenja odluka i sistema inhibicije automatskih odgovora, čija disfunkcija predstavlja osnovu impulsivnog reagovanja. U odabiru prave odluke, *orbitofrontalna kora* razmatra statističku međuzavisnost vrednosti alternativnih opcija, odnosno, ima ulogu u proceni očekivane nagrade.

Heroinski zavisnici koji duže konzumiraju heroin, koriste heroin u većim dozama i u mlađem uzrastu dolaze u kontakt sa drogama, u većem su riziku da prave izbore bazirane na trenutnom, snažnom i kratkoročnom zadovoljstvu, bez obzira na ozbiljne posledice koje će iza toga uslediti. Navedena tri faktora zajedno objašnjavaju skoro 40% varijanse kriterijuma, a među njima po jačini prediktorske moći izdvaja se dužina konzumiranja heroina. Zanimljivo je da se psihopatska obeležja u strukturi ličnosti nisu pokazala kao značajna u moderaciji ovog odnosa, što implicira da će sklonost ka rizičnim odlukama i izborima razviti većina heroinskih zavisnika koji supstancu koriste dugo (aprox duže od 5 godina), u velikoj

dozi (aprox više od 1,5 gram na dan) i koji eksperimentisanja sa drogama počinju u ranom uzrastu (aprox pre 15. godine života), bez obzira na premorbidnu strukturu ličnosti.

Danas se u literaturi susrećemo sa velikim brojem dokaza o ulozi deficita donošenja odluka u nastanku i razvoju adiktivnog ponašanja (46, 236, 237). Pitanje koje ostaje otvoreno je koliko je deficit u procesu odlučivanja karakteristika zavisnika i pre ulaska u svet zavisnosti. Precizan odgovor na ovo pitanje dala bi samo longitudinalna istraživanja, što je metodološki vrlo kompleksni i na ivici ostvarivog. Dosadašnji rezultati, među njima i rezultati dobijeni u ovom istraživanju, o ostaju samo na nivou veće ili manje verovatnoće. Korišćenjem različitih eksperimentalnih paradigmi decision making procesa, između ostalog testa Iowa Gambling Task, deficiti u procesu donošenja odluka registrovani su disperzno u populaciji korisnika psihoaktivnih supstanci. Pojedinci sa formiranom opioidnom zavisnošću (222, 223, 231), kao i osobe zavisne od drugih psihoaktivnih supstanci ispoljili su signifikatne deficite procesa donošenja odluka u odnosu na kontrolnu populaciju. Zanimljivo je da postoji relativno mali broj evidence-based podataka o oštećenju procesa donošenja odluka kod zavisnika koji isključivo koriste heroin (239). Do sada su sprovedene samo dve studije koje uključuju eksplicitno heroinske zavisnike. Fišbajn i saradnici (228), utvrđuju da populaciju heroinskih zavisnika bez značajne istorije korišćenja drugih droga, u odnosu na kontrolne subjekte koji nikada nisu koristili droge, karakteriše znatno nepovoljnije odlučivanje i kraće vreme deliberacije kod donošenja rizičnih odluka. Ograničavajući faktor u ovom istraživanju bila je činjenica da su uzorak činili aktivni korisnici heroina, ali ne i oni koji su u apstinenciji. U studiji koju su na teritoriji Bugarske, sproveli Vasileva i saradnici (240), utvrđeno je postojanje deficita u procesu donošenja odluka kod muških heroinskih zavisnika u apstinenciji (prosečna dužina apstinencije 12,4 meseca). Iz iste studije prominira zaključak da psihopatski strukturirani heroinski apstinenti donose više nepovoljnih odluka u odnosu na one bez prisutnog poremećaja ličnosti, što je suprotno našim rezultatima. Grupa kineskih naučnika, na čelu sa Lijem (239), na populaciji od 124 muška heroinska zavisnika u apstinenciji, utvrđuju da heroinski apstinenti, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih subjekata, prave značajno nepovoljnije izbore, što ne korelira sa dužinom njihove apstinencije. Za proces odlučivanja bivših heroinskih zavisnika, karakteristično je: brzo i lako otpisivanje budućih nagrada; preferiranje podsticaja kojima se ispunjavaju kratkoročni ciljevi, bez obzira da li su praćeni potencijalnim rizicima; nefleksibilnost u prilagođavanju odlučivanja povratnim informacijama o ishodu prethodne odluke.

## 6.5. Završna razmatranja

Kako pokazuju rezultati ovog istraživanja, ekspozicija heroinu tokom dužeg vremenskog perioda nedvosmisleno uzrokuje oštećenje egzekutivnog kontrolnog sistema. Oštećenje egzekutivnih funkcija ne samo da interferira sa opštom kognitivnom performansom zavisnika (izostanak obrazovnih postignuća, uspeha na poslovnom planu, smanjenje kapaciteta zavisnika da prime kognitivni psihoterapijski tretman, sniženje kvaliteta života), nego determiniše i kardinalno obeležje same zavisnosti - tendenciju da se nastavi sa uzimanjem droge uprkos narastajućim negativnim posledicama. Interakcija između: a) motivacionih mehanizama i memorije, koja povećava potkrepljujuću vrednost supstance, i b) slabosti egzekutivne kontrole sa padom kapaciteta za regulaciju automatskih ponašanja, suština je zavisničkog ponašanja. Dok eksterni faktori predstavljaju značajnu barijeru za dobijanje i primanje tretmana, kontinuirani otpori tretmanu izraz su slabe unutrašnje motivacije, koja svoje biološko utemeljenje u najvećoj meri nalazi u oštećenju egzekutivnih funkcija. Uprkos brojnim varijacijama u konceptualizaciji *spremnosti za tretman ili motivacije*, definicija navedenih konstrukata najčešće uključuju prepoznavanje problema i nameru da se prekine sa uzimanjem droge.

Dobijeni rezultati daju doprinos naporima da se u jednom novom svetlu razmotre (trajne) promene u centralnom nervnom sistemu zavisnika nastale pod dejstvom heroina, čime se nameće potreba za restrukturiranjem ranijeg jedinstvenog “drug-free” modela u lečenju zavisnika. Na ovaj način se, iz jednog drugog ugla potvrđuje opravdanost primene supstitucione terapije, bar u periodu dok neuroplastični mehanizmi ne dovedu do novih adaptacija, a psihoterapijske i socioterapijske metode pomognu zavisniku u učvršćivanju apstinencije i ovladavanju novim, zdravim modelima življenja.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja, a u skladu sa postavljenim hipotezama, mogu se izvesti sledeći zaključci:

### **I Konzumiranje heroina dovodi se u vezu sa značajnim oštećenjem sistema egzekutivnih funkcija.**

Kod heroinskih zavisnika beleže se signifikantni deficiti u egzekutivnom domenu *ažuriranje i monitoring sadržaja radne memorije*, manifestovani kroz oštećenje verbalne (fonemske) fluentnosti i poremećaj psihomotorne koordinacije.

Kod heroinskih zavisnika beleže se signifikantni deficiti u egzekutivnom domenu *inhibitorna kontrola*, manifestovani kroz smanjenu otpornost pažnje na interferentne stimulse i izraženiju impulsivnost.

Kod heroinskih zavisnika beleže se signifikantni deficiti u egzekutivnom domenu *izmena mentalnog seta*, što se rezultira teškoćama zavisnika da prevazilaze habitualne odgovore i prilagođavaju ponašanje zahtevima koje nudi nova situacija.

Kod heroinskih zavisnika beleže se signifikantni deficiti u egzekutivnom domenu *donošnje odluka*, što se manifestuje kroz sklonost zavisnika da donose visoko rizične odluke, koje rezultiraju trenutnom dobiti, bez obzira na neminovne kasnije negativne posledice.

**II Faktori na osnovu kojih se može predvideti oštećenje egzekutivnih funkcija su: ukupno trajanje konzumiranja heroina, prosečna dnevna doza heroina, broj apstinencija u odnosu na ukupno trajanje heroina i uzrast pri prvom kontaktu sa psihoaktivnim supstancama.**

1a. Od svih posmatranih prediktora, trajanje uzimanja heroina i uzrast pri prvom kontaktu sa bilo kojom psihoaktivnom supstancom pokazali su se kao značajni u predikciji oštećenja fonemske fluentnosti zavisnika, objašnjavajući oko 40% varijanse. Duža ekspozicija heroinu (aproksimativno duža od 5 godina) i prvi kontakt sa heroin u periodu rane adolescencije (aproksimativno pre 15. godine života) predviđaju sniženje verbalne fluentnosti heroinskih zavisnika.

1b. Dužina ekspozicije heroinu jedini je faktor koji predviđa sniženje psihomotorne brzine i poremećajem psihomotorne koordinacije, pri čemu je i njegova prediktorska moć mala, s obzirom da objašnjava samo oko 7% ukupnog variranja kriterijuma.

2a. Heroinski zavisnici koji duže konzumiraju supstancu (duže od 5 godina), imaju slabiju sposobnost kontrole interferentnih stimulusa. Drugi prediktor koji se izdvojio kao značajan za predviđanje oštećenja selektivnosti pažnje je viša prosečna dnevna doza heroina. Dva pomenuta prediktora objašnjavaju oko 20% varijanse kriterijuma.

2b. Dugotrajno konzumiranje heroina (duže od 5 godina), korišćenje visokih doza heroina (pretpostavka većih od 1,5 gram) i početak korišćenja psihoaktivnih supstanci u ranom uzrastu (pre 15. godine života) povećava sklonost zavisnika da deluje bez razmišljanja, opštom tendencijom da se dožive snažni impulsi, često u uslovima negativnog afektiviteta – **motorna impulsivnost**; sklonost ka menjanju mišljenja i stavova, probleme koncentracije i probleme fokusiranja na zadatak koji je težak ili dosadan – **kognitivna impulsivnost** i uzrokuje nesposobnost da se razmišlja unapred, aktivno traži odgovarajuća rešenja i planira budućnost – **odsustvo planiranja**.

2c. Zavisnici koji česće prekidaju sa uzimanjem supstance imaju izraženiju kognitivnu impulsivnost.

3a. Dugotrajno korišćenje heroina (duže od 5 godina) i početak konzumiranja droga u ranom uzrastu (pre 15. godine života) oštećuje sposobnost zavisnika da modifikuju kognitivne strategije kada se uslovi u okruženju menjaju. Navedena dva prediktora objašnjavaju 11,5% varijanse kriterijuma.

3b. Smanjena sposobnost zavisnika da uče iz iskustva, odnosno sklonost ka ponavljanju iste greške se može predvideti na osnovu konzumiranja heroina u dužem vremenskom periodu (dužem od 5 godina) i konzumiranja visokih doza heroina (viših od 1,5 grama).

Heroinski zavisnici koji duže konzumiraju heroin, koriste heroin u većim dozama i u mlađem uzrastu dolaze u kontakt sa drogama, u većem riziku da prave izbore bazirane na trenutnom, snažnom i kratkoročnom zadovoljstvu, ne uzimajući u obzir posledice. Tri navedena faktora zajedno objašnjavaju skoro 40% varijanse kriterijuma, a među njima se po jačini prediktorske moći izdvaja dužina konzumiranja heroina.

Zavisnici muškog pola imali su izraženije oštećenje verbalne fluentnosti, brzine procesuiranja i vizuomotorne koordinacije, selektivne pažnje,

Odsustvo psihopatskih obeležja u strukturi ličnosti zavisnika, predstavlja protektivni faktor za nastanak oštećenja selektivne pažnje kod heroinskih zavisnika koji su u dužem period eksponirani visokim dozama heroina.

Odsustvo psihopatskih obeležja ima diskretnu protektivnu moć na razvoj odsustva planiranja, kod zavisnika koji su u ranom uzrastu počeli da konzumiraju droge.



# LITERATURA

1. Stuss DT, Knight RT. Principles of Frontal Lobe Functioning. New York: Oxford University Press; 2002.
2. Pavlović DM. Neuropsihologija sa osnovama bihevioralne neurologije. Beograd: Kaligraf; 2011.
3. Rogers RD, Robbins TW. Investigating neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(2):250-57.
4. Lyvers M, Yakimoff M. Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal. *Addict Behav* 2003; 28(3):605-11.
5. Brand M, Markowitch HJ. Neurocognition of psychiatric patients. *Psych Prax* 2004; 31(2):200-9.
6. Fisk JE, Sharp CA. Age-related impairments in executive functioning: updating, inhibition, shifting and access. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26:874-90.
7. Broadbent DE: The role of auditory localization in attention and memory span. *J Exp Psychol* 1954; 47:191-6.
8. Baddeley AD, Hitch G: Working memory. *Psychol Learn Motiv* 1974; 8:47-89.
9. Treisman AM: Monitoring and storage of irrelevant messages in selective attention. *J Verb Learn Verb Behav* 1964; 3:449-59.
10. Kostić A: Kognitivna psihologija, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2006.
11. Posner MI, Snyder CRR. Attention and cognitive control. In: Solso RL, ed. *Information processing and cognition: The Loyola Symposium*, Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1975. p. 55-85.
12. Shiffrin RM, Schneider W: Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychol Rev* 1977; 84:127-190.
13. Schneider W, Chein JM: Controlled & automatic processing: behavior, theory, and biological mechanisms. *Cognitive Sci* 2003; 27:525-59.

14. Luria AR. *The Working Brain*. New York: Basic Books; 1973.
15. Posner MI, Petersen SE: The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13(1):25–42.
16. Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In Shapiro DL, Schwartz G, eds. *Consciousness and self-regulation: advances in research*. New York: Plenum Press; 1986. p. 1–14.
17. Tranel D, Anderson SW, Benton A. Development of the concept of executive function and its relationship to the frontal lobes. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*, vol 9. Amsterdam: Elsevier Science; 1994. p. 125-45.
18. Barkley RA: Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bull* 1997; 121(1):65-94.
19. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 1995.
20. Očić G. *Klinička neuropsihologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
21. Miller EK, Cohen JD: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167-202.
22. Banich MT: Executive function: The search for an integrated account. *Curr Dir Psychol Sci* 2009; 18(2):89-94.
23. Godefroy O, Cabaret M, Petit Chenal V, Pruvo JP, Rousseaux M. Control functions of the frontal lobes: Modularity of the central supervisory system? *Cortex* 1990; 35:1-20.
24. Lehto J. Are executive function tests dependent on working memory capacity? *Q J Exp Psychol* 1996; 49A:29-50.
25. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L, Rabbitt PM. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4(5):474-90.
26. Duncan J, Johnson R, Swales M, Freer C. Frontal lobe deficits after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsych* 1997; 14:713–41.
27. Burges PW, Alderman N, Evans J, Emslie H, Wilson BA. The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsych Soc* 1998; 4:547–58.
28. Schachar RJ, Tannock R, Logan G. Inhibitory control, impulsiveness and attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 1993; 13:721-39.

29. Levin HS, Fletcher JM, Kufera JA, Harward H, Lilly MA, Mendelsohn D, Bruce D, Eisenberg HM. Dimensions of cognition measured by the Tower of London and other cognitive tasks in head-injured children and adolescents. *DevNeuropsychol* 1996; 12:17-34.
30. Miyaki A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex „frontal lobe“ tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychol* 2000; 41:49-100.
31. Brechman A, Gaschler-Markefski B, Sohr M, Yoneda K, Kaulisch T, Scheich H. Working memory specific activity in auditory cortex: potential correlates of sequential processing and maintenance. *Cereb Cortex* 2007; 17:2544-52.
32. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Neuroscience* 003; 4(10): 829–39.
33. Morris N, Jones DM. Memory updating in working memory: the role of the central executive. *Brit J Psychol*; 81:111-21.
34. Jonides J, Smith EE. The architecture of working memory. In: Rugg MD, ed. *Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 1997. p. 243-76.
35. Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 2007; 190:517-30.
36. Baddeley AD. Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol* 1996; 49:5-28.
37. Daneman M. Working memory as a predictor of verbal fluency. *J Psycholinguist Res* 1991; 20(6): 445-64.
38. Weinstein C, Shaffer H. Neurocognitive aspects of substance abuse treatment: a psychotherapist's primer. *Psychotherapy* 1993; 30:317-33.
39. Pau C, Lee T, Chan S. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsych* 2002; 17:663-70.
40. Deak GO. The development of cognitive flexibility and language abilities. *Adv Child Dev Behav* 2003; 31:271-327.
41. Martin MM, rubin RB. A new measure of cognitive flexibility. *Psychol Rep* 1995; 76:623-6.
42. Han HD, Park HW, Kee BS, Na C, Na DE, Zaichkowsky L. Performance enhancement with low stress and anxiety modulated by cognitive flexibility. *Psychiat Investig* 2011; 8(3):221-6.

43. Piaget J. The mental development of the child. In: Weiner IB, Elkind D, eds. *Readings in Child Development*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc; 1972. p. 271–9.
44. Colzanto LS, Van Wouwe NC, Lavender TJ, Hommel B. Intelligence and cognitive flexibility: Fluid intelligence correlates with feature "unbinding" across perception and action. *Psychon Bull Rev* 2006; 13:1043–8.
45. Allport A, Wylie G. Task-switching, stimulus-response bindings, and negative priming. In: Monsell S, Driver JS, eds. *Control of cognitive processes: Attention and Performance XVIII*. Cambridge, MA: MIT Press; 2000. p. 35-70.
46. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005; 8:1458 – 63.
47. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology* 1999; 146:348-61.
48. Madden GJ, Johnson PS. A delay discounting primer. In: Madden GJ, Bickel WK, eds. *Impulsivity: The behavioral and neurological science of discounting*. Washington, DC: APA; 2010. p. 11-37.
49. Daruna JH, Barnes PA. A neurodevelopmental view of impulsivity. In: Mc Cown WG, Johnson JR, Shure MB, eds. *The impulsive client: Theory, research and treatment*. Washington, DC: APA; 1993.
50. Patton JH, Stanford MS, Barrat ES. Factor structure of the Barrat impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995; 768-74.
51. Bechara A, Martin EM. Impaired decision making related to working memory deficits in individuals. *Neuropsychology* 2004; 18:152-62.
52. Camerer C, Weber M. Recent developments in modeling preferences: uncertainty and ambiguity. *J Risk Uncertainty* 1992; 5:325-70.
53. Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Picton TW, Binns MA, Macdonald R. Multiple frontal systems controlling responsespeed. *Neuropsychologia* 2005; 43:396–417.
54. Friedman NP, Miyake A, Young SE, Defries JC, Corley RP, Hewitt JK. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen* 2008; 137(2):201-25.
55. Friedman NP, Haberstick BC, Willcutt EG, Miyake A, Young SE, Corley RP, Hewitt JK. Greater attention problems during childhood predict poorer executive functioning in late adolescence. *Psychol Sci* 2007; 18(10): 893-900.

56. Mischel W, Ayduk O, Berman M, Casey BJ, Gotlib I, Jonides J, Kross E, Wilson N, Zayas V, Shoda Y. „Willpower“ over the life span: decomposing self-regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6:252-6.
57. Gozzi M, Papagno C. Is short-term memory involved in decision making? Evidence from a short-term memory patient. *J Neuropsychol* 2007; 1:115-29.
58. Guimares HC, Levy R, Chiacchio L, Soricelli A, Mansi L, Postiglione A, salvatore M. Mixed transcortical aphasia: Clinical features and neuroanatomical correlates a possible role of the right hemisphere. *Eur Neurol* 1991; 31:204-11.
59. Sjöberg L. Intuitive vs. analytical decision making: which is preferred? *Scand J Manage* 2003; 19 (1): 17-29.
60. Verdejo-García A, Vilar-López R, Pérez-García M, Podell K, Goldberg E. Altered adaptive but not veridical decision-making in substance dependent individuals. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006; 12(1):90-9.
61. Goldberg E, Podell K. Adaptive versus veridical decision making and the frontal lobes. *Conscious Cogn* 1999; 8(3):364–77.
62. Bechara A. Risky business: emotion, decision making and addiction. *J Gambl Stud* 2003; 19:23-51.
63. Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 2006; 1266-76.
64. Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psych* 2008; 50:202-8.
65. Pandya DN, Yeterian EH. Comparison of prefrontal architecture and connections. In: Roberts AC, Robins TW, Weiskrantz L, eds. *The PFC: Executive and cognitive functions*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 51-68.
66. Seltzer B, Pandya DN. Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1989; 281:97-113.
67. Pandya DN, Yeterian EH. Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey-architecture and connections. *Prog Brain Res* 1990; 85:63-94.
68. Pandya DN, Barnes CL. Architecture and connections of the frontal lobe. In: Perecman E, ed. *The frontal Lobes Revisited*. New York: IRBN; 1987. p. 41-72.
69. Schahmann JD, Pandya DN. Anatomic organisation of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 1997; 17:438-58.

70. Alexander GE, De Longh MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-81.
71. Kolb B, Wishaw I. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. New York: WH Freeman and Co; 1990.
72. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of PFC. In: Roberts AC, Robins TW, Weiskrantz L, eds. *The PFC: Executive and cognitive functions*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 36-50.
73. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23:475–83.
74. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: Architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biol Sci* 2005; 360:781–95.
75. Christoff K, Gabrieli JDE. The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology* 2000; 28:168–86.
76. Koechlin E, Ody C, Kouneiher. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 2003, 302: 1181-85.
77. Milham MP, Banich MT, Webb A, Barad V, Cohen NJ, WszalekT, Kramer AF. The relative involvement of anteriorcingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cogn Brain Res* 2001; 12: 467-73.
78. Milham MP, Banich MT. Anterior cingulate cortex: An fMRI analysis of conflict specificity & functional differentiation. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:328–35.
79. O'Reilly RC. Biologically based computational models of high-level cognition. *Science* 2006; 314:91–94.
80. Herrington JD, Heller W, Mohanty A, Engels AS, Banich MT, Webb AG. Localization of asymmetric brain function in emotion and depression. *Psychophysiology* 2010; 47:442–54.
81. Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a PET study. *Cereb Cortex* 1996; 6:31-8.
82. Rowe JB, Toni I, Josephs O. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory. *Science* 2000; 288:1656-60.

83. Wagner AD, Maril A, Bjork RA. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2001; 14:1337-47.
84. Van der Linden M, Hupet M, El Ahmadi A, Feyereisen P, Schelstraete M, Bestgen Y, Bruyer R, Lories G, Seron X. Cognitive mediators of age-related differences in language comprehension and verbal memory performances. *Aging Neuropsychol C* 1999; 6:32-55.
85. Postle BR, Berger JS, D'Esposito M. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12959-64.
86. Bechara A. Disturbances of emotion regulation after focal brain lesion. *Int Rev Neurobiol* 2004; 62:159:93.
87. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:170-7.
88. Eliot R. Executive functions and their disorder. *British Medical Bulletin* 2003; 65:49-59. Changes in limbic and prefrontal functional interactions in a working memory task for faces. *Cereb Cortex* 1996; 6:571-84.
89. McIntosh AR, Grady CL, Haxby JV, Ungerrleider LG, Horwitz B. Changes in Limbic and Prefrontal Functional Interactions in a Working Memory Task for Faces. *Cereb Cortex* 1996; 6(4):571-84.
90. Magno E, Foxe JJ, Molholm S, Robertson IH, Garavan H. The anterior cingulate and error avoidance. *J Neurosci* 2006; 26(18):4769-73.
91. Pavlović DM, Pavlović AM. Prednja cingularna kora - klinički značaj u psihijatriji. *Engrami* 2008; 30(3-4):61-70..
92. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
93. Robbins TW, James M, Owen AM. Cognitive deficit in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multiple system atrophy in test sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosur Ps* 1994; 57:79-88.
94. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996; 119:1633-45.
95. Owen AM, James M, Leigh PN. Fronto-striatal deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115:1727-51.

96. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214(5-6):655–67.
97. Mohr PNC, Biel G, Heekeren HR. Neural Processing of Risk. *J Neurosci* 2010; 30(19):6613-19.
98. Moulden DJA, Picton TW, Meiran N, Stuss DT, Riera JJ, Valdes-Sosa P. Event-related potentials when switching attention between task-set. *Brain Cognition* 1998; 37:186-90.
99. Lee D, Rushworth MFS, Walton M, Watanabe M, Sakagami M. Functional specialization of the primate frontal cortex during decision making. *J Neurosci* 2007; 27(31):8170-3.
100. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Somatic markers and the guidance of behaviour: theory and preliminary testing. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press; 1991. p. 217–29.
101. Damasio AR. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam; 1994.
102. Nedić A, Živanović O. *Psihijatrija – udžbenik za studente medicine*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2009.
103. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Game Econ Behav* 2005; 52:336–72.
104. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67(1):53-83.
105. Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111:323–45.
106. Sabhesan S, Parthasarathy S. Executive functions in schizophrenia. *Indian J Psychiat* 2005; 47(1): 21–26.
107. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205:929-32.
108. Floresco SB, Phillips AG. Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behav Neurosci* 2001; 115:934-9.
109. Smiley JF, Goldman-Rakic PS. Heterogeneous targets of dopamine synapses in monkey prefrontal cortex demonstrated by serial section electron microscopy: a



- laminar analysis using the silver-enhanced diaminobenzidine sulfide (SEDS) immunolabeling technique. *Cereb Cortex* 1993; 3:223-38.
110. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376:572-75.
  111. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251:947-50.
  112. Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology* 2006; 188(4):567-85.
  113. Chudasama Y, Robbins TW. Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci* 2003; 23:8771-80.
  114. Robbins TW, Roberts AC. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex* 2007; 17(1):151-60.
  115. Collins P, Roberts AC, Dias R, Everitt BJ, Robbins TW. Perseveration and strategy in a novel spatial self-ordered sequencing task for nonhuman primates: effects of excitotoxic lesions and dopamine depletions of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 1998; 10:332-54.
  116. Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000; 83:1733-50.
  117. Malkova L, Bachevalier J, Webster M, Mishkin M. Effects of neonatal inferior prefrontal and medial temporal lesions on learning the rule for delayed nonmatching-to-sample. *Dev Neuropsychol* 2000; 18:399-421.
  118. Wallis JD, Anderson KC, Miller EK. Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature* 2001; 411:953-56.
  119. Schweimer J, Hauber W. Dopamine D<sub>1</sub> receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-based decision making. *Learn Mem* 2006; 13:777-82.
  120. Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: Empirical and conceptual problems with anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21:341-59.
  121. Arnsten AFT, Robbins TW. Neurochemical modulation of prefrontal cortical functions in humans and animals. In: Stuss D, Knight R, eds. *The prefrontal cortex*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 51-84.

122. Milstein JA, Lehmann O, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Selective depletion of cortical noradrenaline by anti-dopamine beta-hydroxylase-saporin impairs attentional function and enhances the effects of guanfacine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 190(1):51-63.
123. Goldman-Rakic PS. The "psychic" neuron of the cerebral cortex. *Ann NY Acad Sci* 1999; 868:13-26.
124. Hasselmo ME, Mc Gaughy J. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog Brain Res* 2004; 145:207-31.
125. Chen KC, Baxter MG, Rodefer JS. Central blockade of muscarinic cholinergic receptors disrupts affective and attentional set-shifting. *Eur J Neurosci* 2004; 20:1081-88.
126. Fox MT, Barense MD, Baxter MG. Perceptual attentional set-shifting is impaired in rats with neurotoxic lesions of posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2003; 23:676-81.
127. Vučković N. *Droga i medicina*. Novi Sad: Futura; 2009.
128. ICD-10. *Međunarodna klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
129. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
130. Wenar C. *Razvojna psihopatologija i psihijatrija: Od dojenačke dobi do adolescencije*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003.
131. Jaffe JH. Opioid-related disorders. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimor: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
132. Marić M. *Činioci upotrebe psihoaktivnih supstanci u adolescenciji [doktorska disertacija]*. Novi Sad: Filozofski fakultet; 2011.
133. Vujović M. *Bolesti zavisnosti kod dece i omladine*. Novi Sad: Lito Studio; 1999.
134. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principals of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer; 1997.
135. Davison GC, Neale JM. *Psihologija abnormalnog doživljavanja i ponašanja*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1999.
136. Siegel S. Drug anticipation and drug addiction: The H. David Archibald Lecture. *Addiction* 1999; 94:1113-24.

137. Johnson B. Psychological addiction, psysical addiction, addictive character and addictive personality disorder: A nosology of addictive disorders. *Canadian J Psychoanal* 2003; 11:135-60.
138. O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011; 106(5):866-7.
139. Volkow ND. Treating addiction as a disease: The promise of medication-assisted recovery. [updated 2010 May; cited 2012 December]. Available from: <http://www.drugabuse.gov/>.
140. Schuckit MA. Drug and alcohol abuse: A clinical guide to diagnosis and treatment. 4th ed. New York: Plenum Press; 1995.
141. Cloninger CR., Bohman N, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Arc Gen Psychiat* 1981; 36:861-8.
142. Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiat* 1998; 155:1016–22.
143. Wolman BB. Adolescence: Biological and psychosocial perspectives. Westport: Greenwood Press; 1998.
144. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatr* 2004; 9:557–69.
145. Johnson B. A developmental model of addictions, and its relationship to the twelve step program of Alcoholics Anonymous. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:23–34.
146. Bandura A. *Social Learning Theory*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1977.
147. Svensson R. Risk factors for different dimensions of adolescent drug use. *J Child Adoles Subst* 2000; 9:67–90.
148. Chassin L, Flora DB, King KM. Trajectories of alcohol and drug use and dependence from adolescence to adulthood: The effects of familiar alcoholism and personality. *J Abnorm Psychol* 2004; 113:483–98.
149. Sabshin E. *Psychoanalytic Studies of Addictive Behavior*. In: Dowling S, ed. *The Psychology and Treatment of Addictive Behavior*. Madison: International Universities Press; 1995.
150. Khantzian EJ. The 1994 distinguished lecturer in substance use disorders. *J Subst Abuse* 1995; 12:157-65.
151. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Rev Psychiat* 1997a; 5:231-44.

152. Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004a; 4:36-46.
153. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 9566:1047-53.
154. Rolison MR, Scherman A. Factor influencing adolescents' decisions to engage in risk-taking behaviour. *Adolescence* 2002; 37:585-96.
155. Vučković N. Droga-od zabave, do bolesti. Novi Sad: Futura; 2007.
156. Sakoman S. Uloga obitelji u zavisničkom ponašanju. *Medicus* 2009; 18:193-204.
157. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(1):65-71.
158. O'Brien C. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman J, Limbird L, Gilman AG, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 621-42.
159. Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:97-129.
160. Fiorino DF, Coury A, Phillips AG. Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *J Neurosci* 1997; 17:4849-55.
161. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1):217-38.
162. Sutton MA, Beninger RJ. Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144:95-110.
163. Keitz M, Martin-Soelch C, Leenders KL. Reward processing in the brain: a prerequisite for movement preparation? *Neural Plast* 2003; 10:121-28.
164. Sesack SR, Grace AA. Cortico-basal ganglia reward network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 27-47.
165. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah N, Habel U, Schneider F, Zilles K. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 2005 (Berl); 210:5-6. 27.
166. McFarland K, Kalivas PW. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 2001; 21:8655-63.

167. McLaughlin J, See RE. Selective inactivation of the dorsomedial prefrontal cortex and the basolateral amygdala attenuates conditioned-cued reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168:57–65.
168. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-S, Pappas N. Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 1999; 156:19–26.
169. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 5274–8.
170. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63:101-54.
171. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992; 12:483-8.
172. Churchill L, Klitenick MA, Kalivas PW. Dopamine depletion reorganizes projections from the nucleus accumbens and ventral pallidum that mediate opioid-induced motor activity. *J Neurosci* 1998; 18(19):8074-85.
173. Lintas A, Chi N, Lauzon NM, Bishop SF, Sun N, Tan H, Laviolette SR. Inputs from the basolateral amygdala to the nucleus accumbens shell control opiate reward magnitude via differential dopamine D1 or D2 receptor transmission. *Eur J Neurosci* 2012; 35(2):279-90.
174. Kim HS, Iyengar S, Wood PL. Opiate actions on mesocortical dopamine metabolism in the rat. *Life Sci* 1986; 24:39(21):2033-6.
175. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drug of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003; 37:577-82.
176. O'Brien C. Evidence-based treatments of addiction. In: Robbins T, Everitt B, Nutt D, eds. *The Neurobiology of Addiction*. New York: Oxford University Press; 2010. p. 273-84.
177. Nugent FS, Penick EC, Kauer JA. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature* 2007; 446:1086–90.
178. Niehaus JL, Murali M, Kauer JA. Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 2010; 32:108–17.
179. Dacher M, Nugent FS. Morphine-induced modulation of LTD at GABAergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology* 2011; 61:1166–71.

180. Dacher M, Nugent FS. Opiates and plasticity. *Neuropharmacology* 2011; 61(7):1088-96.
181. Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:243-52.
182. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant I, Schuckit M, Cermak LS. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991. 15:418-27.
183. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS. Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4:175-86.
184. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiat* 2002; 51:134-42.
185. Fitzgerald LW, Ortiz J, Hamedani AG, Nestler EJ. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among crosssensitizing agents. *J Neurosci* 1996; 16:274-82.
186. Manzoni OJ, Williams JT. Presynaptic regulation of glutamate release in the ventral tegmental area during morphine withdrawal. *J Neurosci* 1999; 19:6629-36.
187. Robinson TE, Gorny G, Savage VR, Kolb B, 2002. Widespread but regionally specific effects of experimenter-versus self-administered morphine on dendritic spines in the nucleus accumbens, hippocampus, and neocortex of adult rats. *Synapse* 2002; 46: 271-9.
188. Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: Evidence of protracted abstinence. *Neuroscience* 1996; 71(2):411-15.
189. Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanism for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B: Biol Sci* 2008; 363:3113-23.
190. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins T. Neural mechanism underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. In: Robbins T, Everitt B, Nutt D, eds. *The Neurobiology of Addiction*. New York: Oxford University Press; 2010. p. 25-38.

191. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiat* 2001; 158:86–95.
192. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:521-9.
193. Budiša D. Latentna suicidnost kod zavisnika od psihoaktivnih supstanci [doktorska disertacija]. Novi Sad: Filozofski fakultet; 2012.
194. Dilts SL Jr, Dilts SL. Opioids. In: Frances RJ, Miller SI, Mack AH, eds. *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. New York: Guilford press; 2005.
195. Bukelić J. *Socijalna psihijatrija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
196. Sakoman S. *Društvo bez droge?* Zagreb: Institut društvenih znanosti Ivo Pilar; 2001.
197. Šarić J, Sakoman S, Zdunić D. Zlouporaba droga i uključenost u kriminalno ponašanje. *Društvena istraživanja Zagreb*; 59:353-77.
198. Fields F, Fullerton J. The influence of heroin addiction on neuropsychological functioning. *News Lett Res Mental Health Behav Sci* 1974; 16:20-5.
199. Korin H. Comparison of psychometric measures in psychiatric patients using heroin and other drugs. *J Abnorm Psychol* 1974; 83:208-12.
200. Briun EA, Gekht AB, Polunina AG, Davydov DM, Gusev EI. Neuropsychological deficits in hronic heroin abusers. *Zh Nevropatol Psikh* 2001; 101(3):10-19.
201. Steinhausen HC, Blattman B, Pfund F. Developmental outcome in children with intrauterine exposure to substances. *Eur Addict Res* 2007; 13(2):94-100.
202. Davis PE, Liddiard H, Mc Milla TM. Neuropsychological deficits in opiate abuse. *Drug Alcohol Depen* 2002; 67(1):105-8.
203. Rapeli P, Kivisaari R, Autti T. Cognitive functions during early abstinence from opiod dependence: a comparison to age, gender and verbal intelligence matched controls. *BMC Psychiatry* 2006; 6:9.
204. Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: A quantative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav R* 2012; 36:2056-68.
205. Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. Cognitive impairment among methadone maintenace patients. *Addiction* 2000; 95(5):687-95.

206. Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug Alcohol Depen* 2005; 78:225-30.
207. Verdejo A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M. Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug Alcohol Depen* 2005; 78:283-8.
208. Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED, Galynker II. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depen* 2006; 84(3):240-7.
209. Martinović Mitrović S. Analiza kognitivnog funkcionisanja kod heroinskih zavisnika u odnosu na dužinu uzimanja supstance [magistarska teza]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2008.
210. Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, Robbins TW. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:113-26.
211. Lundquist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81(2):319-30.
212. Rapelli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid dependent patients treated with buprenorphine, methadone and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11:13.
213. Guerra D, Sole A, Cami J, Tobena A. Neuropsychological performance in opiate addicts after rapid detoxifications. *Drug Alcohol Depen* 1987; 20(3):261-70.
214. Messinis L, Lyros E, Andrian V, Katsakiori P, Panagis G, Georgiou V, Papatheanasopoulos P. Neuropsychological functioning in buprenorphine maintained patients versus abstinent heroin abusers on naltrexone hydrochloride therapy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24:524-31
215. Van Holst RJ, Schilt T. Drug-related decrease in neuropsychological functioning in abstinent drug users. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4(1):42-56.
216. Mehrjerdi ZA, Bakhshi S, Jafari S, Moradi A, Ekhtiari H. The impact of hydrochloride heroin on mental flexibility, abstract reasoning, impulsivity, and attention. *Basic Clin Neurosci* 2011; 2(3):27-32.
217. Rounsaville BJ, Jones C, Novelly R, Kleber H. Neuropsychological functioning in opiate addicts. *Journal Nerv Ment Dis* 1982; 170(4):209-16.



218. Prosser J, London ED, Galynker II. Sustained attention in patients receiving and abstinent following methadone maintenance treatment for opiate dependence: Performance and neuroimaging results. *Drug Alcohol Depen* 2009; 104:228-40.
219. Aron AR. The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist* 2007; 13:214-28.
220. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8:1450-7.
221. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav R* 2008; 32:777-810.
222. Madden GJ, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK. Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drugusing control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharm* 1997; 5:256-62.
223. Kirby KN, Petry NM, Bickel WK. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol* 1999; 128: 78-87.
224. Ersche KD, Clark L, London M, Robbins TW, Sahakian BJ. Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1036-47.
225. Verdejo-Garcia AJ, Perales JC, Perez-Garcia M. Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addict Behav* 2007; 32:950-66.
226. Petry NM, Bickel WK, Arnett M. Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction* 1998; 93:729-38.
227. Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depen* 2002; 67(1):41-51.
228. Fishbein DH, Krupitsky E, Flannery BA, Langevin DJ, Bobashev G, Verbitskaya E, Augustine CB, Bolla KI, Zvartau E, Schech B, Egorova V, Bushara N, Tsoy M. Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug Alcohol Depen* 2007; 90:25-38.
229. Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ. Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biol Psychiat* 2006; 60:515-22.
230. Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine

- abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteer's evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:322–39.
231. Kirby KN, Petry NM. Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction* 2004; 99:461–71.
232. Odum AL, Madden GJ, Badger GJ, Bickel WK. Needle sharing in opioid-dependent outpatients: psychological processes underlying risk. *Drug Alcohol Depen* 2000; 60:259–66.
233. Lejuez CW, Bornovalova MA, Daughters SB, Curtin JJ. Differences in impulsivity and sexual risk behavior among inner-city crack/cocaine users and heroin users. *Drug Alcohol Depen* 2005; 77:169–75.
234. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 2002; 40:1675–89.
235. Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav* 2004; 29:1389–405.
236. Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M, Bechara A. Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4:17–31.
237. Barry D, Petry NM. Predictors of decision-making on the Iowa Gambling Task: independent effects of lifetime history of substance use disorders and performance on the Trail Making Test. *Brain Cogn* 2008; 66: 243–52.
238. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50:7-15.
239. Li X, Zhang F, Zhou Y, Zhang M, Wang X, Shen M. Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence. *Drug Alcohol Depen* 2013; 130(1-3): 61–7.
240. Vassileva J, Petkova P, Georgiev S, Martin EM, Tersiyiski R, Raycheva M, Velinov V, Marinov P. Impaired decision-making in psychopathic heroin addicts. *Drug Alcohol Depen* 2007; 86:287–9.
241. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001; 39:376–89.

242. Loeber S, Nakovics H, Croissant B. Factors affecting cognitive function of opiate-dependent patients. *Drug Alcohol Depen* 2012; 120:81-7.
243. Ahmad S, Ahmad H, Bindra G. Cognitive impairment in chronic heroin addicts. *J Pers Clin Stud* 1989; 5:237-40.
244. Strung J, Gurling H. Computerized tomography and neuropsychological assessment in long-term high-dose heroin addicts. *Brit J Addict* 1989; 84:1011-19.
245. Valcour V, Paul R, Neuhaus J, Shikuma C. The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17:190-95.
246. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson S. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with liver disease. *Hepatology* 2002; 35:433-39.
247. Rogers RD, Robbins TW. Investigating neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(2):250-57.
248. Stuss DT, Knight RT. *Principles of Frontal Lobe Functioning*. New York: Oxford University Press; 2002.
249. Novović Z, Smederevac S, Marjanović, Z. Latentna struktura prostora merjenja Upitnika za procenu psihopatije. U Biro M, Smederevac S, ur. *Psihologija i društvo* (str. 29-41). Novi Sad: Filozofski fakultet; 2007.
250. Hare RD, Hart SD, Harpur TJ. Psychopathy and DSM-IV criteria for antisocial personality disorder. *J Abnorm Child Psych* 1991; 100:392-8.
251. Benton AL, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination manual*. Iowa City: University of Iowa; 1976
252. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary* (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 1998.
253. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsych* 1999; 14(2):167-77.
254. Berger J, Marković M, Mitić M. *Priručnik za Vekslerov individualni test inteligencije*. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju Društva psihologa Srbije; 1994.
255. Krstić NS, Gojković M. *Uvod u neuropsihološku dijagnostiku*. Beograd: Društvo psihologa Srbije - Centar za primenjenu psihologiju; 1994.
256. Wechsler D. *WAIS-IV – Technical and interpretative manual*. San Antonio: Pearson; 2009.

257. Jovanović V. Neuropsihološke funkcije koje meri Vekslerov test inteligencije. *Psihijatrija danas* 2010; 42(2):107-26.
258. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press; 2004.
259. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skill* 1958; 8:271-6.
260. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Temkin NR. Neuropsychological outcome of 1-year post head injury. *Neuropsychology* 1994; 9:80-90.
261. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press, 2006.
262. Patton JH, Stanford MS, Barrat ES. Factor analysis of Barrat Impulsiveness Scale. *J Clin Psych* 1995; 51:768-74.
263. Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Pers Individ Differ* 2009; 47:385-95.
264. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
265. Axelrod BN, Nenry RR. Age-related performance on the Wisconsin Card Sorting Test, Similarities and Controlled Oral Word Association. *Clin Neuropsychol* 1992; 6:16-26.
266. The PEBL Psychological Test Battery (homepage on the Internet). Bechara's Iowa Gambling Task, free version (updated 2009 Nov). Available from: <http://pebl.sourceforge.net>
267. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50:7 - 15.
268. Steingroever H, Wetzels R, Horstmann A, Neumann J, Wagenmakers EJ. Performance of healthy participants on the Iowa Gambling Task. *Psychol Asses* 2013; 25(1):180-93.
269. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*, 4<sup>th</sup> ed. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon; 2001.
270. Kimura D. *Sex differences in the brain*. Cambridge: MIT Press; 2000.

271. Weafer J, Weat H. Sex differences in impulsive action and impulsive choice. *Addict Behav* 2013; in press.
272. Verona E, Sprague J, Sadeh N. Inhibitory control and negative emotional processing in psychopathy and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2012; 121(2):498-510.
273. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 2007; 190(4):517-30.
274. Backman L, Wahlin A, Small B, Herlitz A, Winblad B, Fratiglioni I. Cognitive functioning in aging and dementia: The Kungsholmen Project. *Aging Neuropsychol C* 2004; 11:212-44.
275. Kave G. Phonemic Fluency, Semantic Fluency, and Difference Scores: Normative Data for Adult Hebrew Speakers. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(6):690-9.
276. *Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment (2nd ed.). NY: Oxford University Press; 2005.*
277. Acevedo A, Loewenstein DA, Barker WW, Harwood DG, Luis C, Bravo M, Hurwitz DA, Agüero H, Greenfield L, Duara R. Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6(7):760-9.
278. Filenbaum GG, Heyman A, Huber MS, Gangul M, Unverzagt FW. Performance of elderly Afro Americans and white community residents on the CERAD neuropsychological battery. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:502-9.
279. Mack WJ, Teng E, Zheng L, Paz S, Chui H, Varma R. Category fluency in a latino sample: associations with age, education, gender, and language. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(5):591-8.
280. Steinberg BA, Bieliauskas LA, Smith GE, Ivnik RJ, Malec JF. Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Auditory Verbal Learning Test and the Visual Spatial Learning Test. *Clin Neuropsychol* 2005; 19(3-4):464-523.
281. Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, Grant I. Revised Comprehensive Norms for an Expanded Halstead Reitan Battery: Demographically Adjusted Neuropsychological Norms for African American and Caucasian Adults. Lutz: Psychological Assessment Resources, Inc; 2004.

282. Cralidis A. The relationship between working memory and verbal fluency following traumatic brain injury [dissertation]. Greensboro: The University of North Carolina; 2012.
283. Koren R, Kofman O, Berger A. Analysis of word clustering in verbal fluency of school-aged children. *Arch Clin Neuropsych* 2005; 20:1087-104.
284. Unsworth N, Spillers GJ, Brewer GA. Variation in verbal fluency: A latent variable analysis of clustering, switching, and overall performance. *Q J Exp Psychol* 2010; 10:1–20.
285. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 1998; 36(6):499-504.
286. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12:896–900.
287. Lin WC, Chou KH, Chen CC, Huang CC, Chen HL, Lu CH, Li SH, Wang YL, Cheng YF, Lin CP. White matter abnormalities correlating with memory and depression in heroin users under methadone maintenance treatment. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e 33809.
288. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex*, 4<sup>th</sup> ed. London: Academic Press; 2008.
289. Boone KB. Neuropsychological assessment of executive functions: Impact of age, education, gender, intellectual level and vascular status on executive test scores. In: Miller B, Cumings JL, eds. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. New York: Guilford Press; 1999.
290. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12:313-24.
291. Robinson AL, Heaton RK, Lehman RA, Stilson DW. The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin Psych* 1980; 48:605-614.
292. Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain Cogn* 2009; 71: 437–51.
293. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11:229–35.
294. Barceló F. Does the Wisconsin Card Sorting Test measure prefrontal function? *The Span J Psychol* 2001; 4:79–100.

295. Barceló F, Escera C, Corral MJ, Periañez JA. Task switching and novelty processing activate a common neural network for cognitive control. *J Cognitive Neurosci* 2006; 18:1734–48.

# PRILOZI

**Prilog 1.** Deskriptivna statistika za varijablu *starosna dob*, grupa zavisnika (N = 150)

DESKRIPTIVNA STATISTIKA				
		statistika	st. greška	
starosna dob	AS	27,49	,187	
	95% interval poverenja AS	donja granica	27,12	
		gornja granica	27,86	
	korigovana AS (5%)	27,66		
	medijana	28,00		
	varijansa	5,258		
	SD	2,293		
	minimum	21		
	maksimum	30		
	opseg	9		
	interkvartilni opseg	2		
	zakrivljenost (Skewness)	-1,057	,198	
spljoštenost (Kurtosis)	,322	,394		

TESTOVI NORMALNOSTI						
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	statistika	df	p	statistika	df	p
starosna dob	,209	150	,000	,869	150	,000



**Prilog 2.** Deskriptivna statistika za varijablu *starosna dob*, **neklinička grupa (N = 50)**

<b>DESKRIPTIVNA STATISTIKA</b>				
		statistika	st. greška	
starosna dob	AS	26,08	,323	
	95% interval poverenja AS	donja granica	25,43	
		gornja granica	26,73	
	korigovana AS (5%)	26,14		
	medijana	26,00		
	varijansa	5,218		
	SD	2,284		
	minimum	21		
	maksimum	30		
	opseg	9		
	interkvartilni opseg	4		
	zakrivljenost (Skewness)	-,306	,337	
	spljoštenost (Kurtosis)	-,528	,662	

<b>TESTOVI NORMALNOSTI</b>						
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	statistika	df	p	statistika	df	p
starosna dob	<b>,116</b>	<b>50</b>	<b>,088</b>	<b>,963</b>	<b>50</b>	<b>,115</b>

**Prilog 3. Upitnik vezan za osnovne sociodemografske i adiktološke karakteristike ispitanika**

**KLINIČKI CENTAR VOJVODINE**

**Klinika za psihijatriju**

Poštovani! Svrha ovog upitnika je da dobijemo osnovne podatke o Vašem životu i ponašanju vezanom za uzimanje heroina. Molimo Vas da navedena pitanja pažljivo pročitate i date tačne i iskrene odgovore. Vaši odgovori biće korišćeni isključivo u istraživačke svrhe.

Ime i prezime \_\_\_\_\_

Godina rođenja \_\_\_\_\_

Pol (zaokružiti)    1- muški    2- ženski

Najviši stepen obrazovanja: (zaokružiti)

1. nezavršena osnovna škola
2. završena osnovna škola
3. završena srednja škola
4. završena viša škola
5. završen fakultet
6. drugo \_\_\_\_\_

Radni status: (zaokružiti)

1. nezaposlen
2. povremeni posao
3. stalni posao
4. učenik
5. student
6. domaćica
7. samostalna delatnost
8. drugo \_\_\_\_\_

Kako biste opisali Vašu materijalnu situaciju? (zaokružiti)

1. nadprosečna
2. prosečna
3. ispodprosečna

Sa kim živite? (zaokružiti)

1. sam/sama
2. sa roditeljima
3. sa bračnim drugom
4. sa partnerom
5. sa prijateljima
6. drugo \_\_\_\_\_

Bračni status: (zaokružiti)

1. neoženjen/neudata
2. u braku
3. u vanbračnoj zajednici
4. razveden/razvedena
5. udovac/udovica

Da li imate dece? (zaokružiti)

1. da
2. ne

Koliko vremena unazad uzimate heroin? \_\_\_\_\_

Koliko ste imali godina kada ste prvi put probali heroin? \_\_\_\_\_

Koliko ste imali godina kada ste prvi put probali bilo koju drogue? \_\_\_\_\_

Koja je prosečna dnevna doza heroina koju ste uzimali u poslednja tri meseca? \_\_\_\_\_

Herion ste u poslednja tri meseca uzimali? (zaokružiti)

1. ušmrkivanjem
2. intravenskim putem
3. drugo \_\_\_\_\_

Da li ste nekada prekidali sa uzimanjem heroina? (zaokružiti)

1. da
2. ne

Ako ste prekidali, koliko je prekida bilo? \_\_\_\_\_

Koliko je vremena prošlo od kada ste poslednji put uzeli heroin? \_\_\_\_\_

#### **Prilog 4. Psychopathy Assessment Questionnaire (PAQ)**

Pol: M    Ž

Starost \_\_\_\_\_

Ovaj upitnik sadrži niz tvrdnji koje se odnose na različita ponašanja u nekim situacijama. Molimo Vas da pročitate svaku tvrdnju i odgovorite da li se ta tvrdnja odnosi na Vas i Vaše ponašanje. Pored svake tvrdnje nalaze se slova **T** i **N**. **T** označava Vaše slaganje sa tvrdnjom (**TAČNO**), a **N** neslaganje (**NETAČNO**). Molimo Vas da zaokružite odgovor pored svake tvrdnje.

Ljudi lako padaju na moj šarm.	<b>T</b>	<b>N</b>
Smeta mi kada mi neko naređuje.	<b>T</b>	<b>N</b>
Lako planem.	<b>T</b>	<b>N</b>
Zabavlja me kada vidim da me se neko plaši.	<b>T</b>	<b>N</b>
Imao sam veliki broj seksualnih partnera.	<b>T</b>	<b>N</b>
Moje svađe se obično završe tučom.	<b>T</b>	<b>N</b>
Lako prekidam ljubavne veze.	<b>T</b>	<b>N</b>
Bavim se svojom prošlošću i razmišljam o svemu što sam učinio.	<b>T</b>	<b>N</b>
Moja savest je potpuno mirna.	<b>T</b>	<b>N</b>
U detinjstvu sam bio zlostavljan od strane odraslih.	<b>T</b>	<b>N</b>
Vodim miran i bezbedan život.	<b>T</b>	<b>N</b>
Dešavalo mi se da izgubim posao zbog čestih izostanaka.	<b>T</b>	<b>N</b>
Učestvovao sam u različitim kriminalnim delatnostima.	<b>T</b>	<b>N</b>
Imao sam više puta problem sa zakonom.	<b>T</b>	<b>N</b>
Mnoge rizike u životu sam preuzimao samo radi zabave.	<b>T</b>	<b>N</b>
Kada mi pukne film, potpuno izgubim kontrolu.	<b>T</b>	<b>N</b>
Za sve loše što mi se dogodilo najviše su krivi moji roditelji.	<b>T</b>	<b>N</b>
Prilično sam hladnokrvan.	<b>T</b>	<b>N</b>
Uzimam alkohol još od rane mladosti.	<b>T</b>	<b>N</b>
Ništa me ne može sprečiti da uzmem ono što želim.	<b>T</b>	<b>N</b>
Ljude mogu lako iskoristiti.	<b>T</b>	<b>N</b>
Sila je najbolji način da se izađe na kraj sa glupacima.	<b>T</b>	<b>N</b>
Tuđe patnje me uglavnom ostavljaju ravnodušnim.	<b>T</b>	<b>N</b>
Pažljivo planiram trošenje novca.	<b>T</b>	<b>N</b>
Opušten sam i kada treba nešto javno da kažem ili uradim.	<b>T</b>	<b>N</b>
Izbacivan sam iz škole zbog nediscipline.	<b>T</b>	<b>N</b>
Prosto sam srećan kada uspem da nasamarim neku budalu.	<b>T</b>	<b>N</b>
Učestvovanje u nekoj opasnoj situaciji stvara mi osećaj da sam živ.	<b>T</b>	<b>N</b>
Spreman sam da isprobavam razne droge.	<b>T</b>	<b>N</b>
Često me muči osećanje krivice.	<b>T</b>	<b>N</b>

Zabavlja me kada vidim da se neko zbunio u važnom trenutku.	<b>T</b>	<b>N</b>
Često se napijem.	<b>T</b>	<b>N</b>
Volim izazove čak i kada su veoma opasni.	<b>T</b>	<b>N</b>
Neki ljudi prosto žele da budu žrtve.	<b>T</b>	<b>N</b>
Uvek vratim ono što pozajmim.	<b>T</b>	<b>N</b>
Sve moje obaveze izvršavam na vreme.	<b>T</b>	<b>N</b>
Probao sam droge još u ranoj mladosti.	<b>T</b>	<b>N</b>
Lako se raznežim.	<b>T</b>	<b>N</b>
Lažno sam se predstavljao.	<b>T</b>	<b>N</b>
Sa članovima porodice sam morao i fizički da se obračunavam.	<b>T</b>	<b>N</b>

**HVALA NA SARADNJI !**

## **Prilog 5. Baretova skala za procenu impulsivnosti**

**Pol:** M      Ž

**Starost**

Ljudi se razlikuju po tome kako se poonašaju i razmišljaju u određenim situacijama. Ovaj test meri neke od načina na koje Vi razmišljate ili kao se ponašate. Pročitajte svaku izjavu i precrtajte odgovarajući kružić sa desne strane, zavisno od toga koliko često na određeni način razmišljate ili se ponašate. Nemojte trošiti mnogo vremena na jednu izjavu. Odgovarajte brzo i iskreno.

**O**

**O**

**O**

**O**

Nikada / Retko

Povremeno

Često

Skoro uvek / Uvek

Pažljivo planiram svoje aktivnosti.	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Radim stvari nepromišljeno.				
Lako donosim odluke.				
Ne planiram unapred i ne nerviram se.				
Ne obraćam pažnju na neke stvari.				
Dešava mi se da mi misli "odlete".				
Putovanja planiram dosta ranije.				
Imam samokontrolu.				
Lako se koncentrišem.				
Štedljiv/a sam.				
"Vrpoljim" se dok nešto gledam ili slušam predavanja.				
Promišljen/a sam.				
Opređeljujem se za zaposlenje koje donosi sigurnost.				
Govorim stvari bez razmišljanja.				
Volim da razmišljam o složenim problemima.				

Menjam poslove.	
Reagujem impulsivno.	
Rešavanje problema mi brzo postane dosadno.	
Reagujem u trenutku i bez planiranja.	
Ne menjam lako svoje mišljenje.	
Impulsivno kupujem stvari.	
U jednom momentu mogu da razmišljam samo o jednoj stvari.	
Menjam hobije.	
Trošim više nego što zarađujem.	
Dok razmišljam o nečemu često mi na pamet padaju druge misli.	
Više me zanima sadašnjost nego budućnost.	
Nemam mira dok gledam predstavu ili kada sam na predavanjima.	
Volim slagalice.	
Usmeren sam na budućnost.	

## **Prilog 6.**

**Tabela.** Deskriptivna statistika- IGT, biranje karata iz četiri grupe špilova (**zavisnici**)

	N	op.	min	max	AS		SD	v	z*		s*	
IGT-br. pokušaja grupa A	150	31	9	40	21,70	,568	6,953	48,346	,355	,198	-,719	,394
IGT-br. pokušaja grupa B	150	63	6	69	27,48	,716	8,767	76,869	,702	,198	2,048	,394
IGT-br. pokušaja grupa C	150	36	9	45	27,35	,579	7,091	50,284	-,088	,198	-,319	,394
IGT-br. pokušaja grupa D	150	38	7	45	24,61	,612	7,495	56,173	-,125	,198	,159	,394

op – opseg

v – varijansa

z\* - zakrivljenost (skewness)

s\* - spljoštenost (kurtosis)



## **Prilog 7.**

**Tabela.** Deskriptivna statistika- IGT, biranje karata iz četiri grupe špilova (**neklinička populacija**)

	N	op.	min	max	AS		SD	v	z*		s*	
IGT-br. pokušaja grupa D	50	33	5	38	21,92	1,091	7,714	59,504	-,005	,337	-,312	,662
IGT-br. pokušaja grupa C	50	38	6	44	21,18	1,313	9,284	86,191	,274	,337	-,585	,662
IGT-br. pokušaja grupa B	50	41	12	53	32,52	1,303	9,215	84,908	-,039	,337	-,150	,662
IGT-br. pokušaja grupa A	50	38	10	48	25,58	1,267	8,956	80,208	,581	,337	-,322	,662

op – opseg

v – varijansa

z\* - zakrivljenost (skewness)

s\* - spljoštenost (kurtosis)

## **Prilog 8.**

**Tabela.** Korelacije kontrolne varijable (skor na PAQ skali) sa kriterijumskim varijablama

<b>kriterijum</b>	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>VTF - "S"+"K"+"L"</b>	150	-,454	<b>,000</b>
<b>VITI-šifra</b>	150	-,103	,212
<b>TMT-vreme B</b>	150	,188	<b>,022</b>
<b>TMT-vreme B/A</b>	150	,228	<b>,005</b>
<b>TMT-greške B</b>	150	,337	<b>,000</b>
<b>BIS-kognitivna impulsivnost</b>	150	,621	<b>,000</b>
<b>BIS-motorna impulsivnost</b>	150	,783	<b>,000</b>
<b>BIS-"nonplaning"</b>	150	,720	<b>,000</b>
<b>WCST-završene kat.</b>	150	-,294	<b>,000</b>
<b>WCST-perseverat. greške</b>	150	,388	<b>,000</b>
<b>IGT ukupan skor</b>	150	-,647	<b>,000</b>

## Prilog 9.

**Tabela.** Interkorelacije prediktorskih varijabli

		staž heroin	doza	broj apst./staž	najduža apstin.	vreme od poslednje apstin.	prvi kontak heroin	prvi kontakt PAS	PAQ skor
staž heroin	r	1	,490	-,256	-,276	-,379	-,690	,490	-,502
	p	,000	,000	,002	,000	,000	,000	,000	,000
doza	r	,490	1	-,042	-,141	-,305	-,404	-,345	,522
	p	,000	,000	,614	,085	,000	,000	,000	,000
broj apst./staž	r	-,256	-,042	1	-,083	-,020	,302	,296	,015
	p	,002	,614	,000	,315	,811	,000	,000	,860
najduža apstin.	r	-,276	-,141	-,083	1	,756	,071	-,027	-,251
	p	,001	,085	,315	,000	,000	,388	,746	,002
vreme od poslednje apstin.	r	-,319	-,305	-,020	,756	1	151	,075	-,386
	p	,000	,000	,811	,000	,000	,066	,362	,000
prvi kontakt heroin	r	,690	-,404	,302	,071	,151	1	,769	-,421
	p	,000	,000	,000	,388	,066	,000	,000	,000
prvi kontakt PAS, uzrast	r	,502	-,345	,296	-,027	,075	,769	1	-,410
	p	,000	,000	,000	,746	,362	,000	,000	,000
PAQ skor	r	,521	,522		-,251	-,386	-,421	-,410	1
	p	,000	,000		,002	,000	,000	,000	,000

## **Prilog 10.**

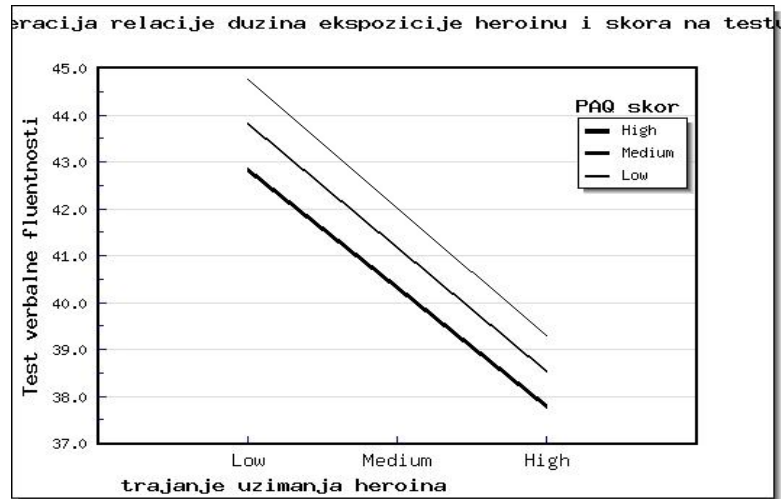
**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija ukupnog skora na Testu verbalne fluentnosti pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>FΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,573	,328	,328	71,523***	-1,594***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,602	,363	,035	7,915**	-1,283*** -,252**
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,655	,429	,066	16,704***	-2,631*** -,865*** ,106***

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 11.

**Grafikon.** Moderacija relacije dužina ekspozicije heroinu i skor na Testu verbalne fluentnosti pomoću skora na PAQ skali



## Prilog 12.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija ukupnog skora na Testu verbalne fluentnosti pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Prvi kontakt PAS	,491	,241	,241	<b>46,463***</b>	2,450***
<b>Korak 2</b>	Prvi kontakt PAS PAQ skor	,560	,313	,072	<b>15,218***</b>	1,810*** -,345***
<b>Korak 3</b>	Prvi kontakt PAS PAQ skor Prvi kontakt PAS X PAQ skor	,564	,318	,005	1,030	2,521** -0,002 -0,54

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

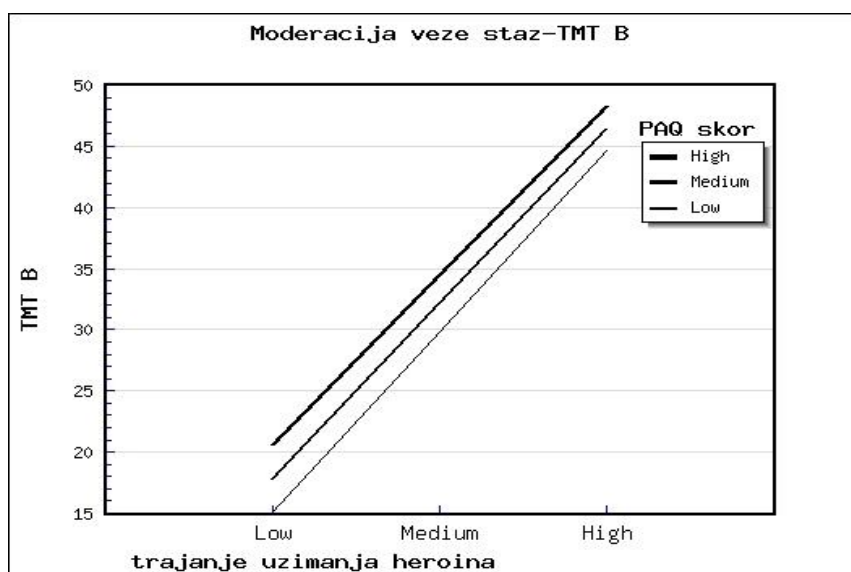
### Prilog 13.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (deo B) pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,458	,210	,210	<b>38,861***</b>	7,673***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,462	,213	,003	,573	8,231*** -,453
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,500	,250	,037	7,087	14,284*** 2,300(*) -,474**

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon.** Moderacija relacije dužina ekspozicije heroinu i performansa na Trail Making Test-u (TMT B) pomoću skora na PAQ skali



#### **Prilog 14.**

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (TMT B / TMT A) pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,361	,130	,130	<b>21,820***</b>	,386***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina PAQ skor	,365	,133	,003	,582	,351*** ,008
<b>Korak 3</b>	Doza heroina PAQ skor Doza heroina X PAQ skor	,429	,184	,051	<b>8,980*</b>	,798** ,005 -,028*

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05



## **Prilog 15.**

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Trail Making Test-u (deo B, greške) pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,442	,196	,196	<b>35,524***</b>	,180***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,460	,212	,016	3,006	,148*** ,025
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,468	,219	,007	1,227	,211* ,054 -,005

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## **Prilog 16.**

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,348	,348	,348	<b>77,888***</b>	,867***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,485	,478	,137	<b>38,579***</b>	,541*** ,264***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,485	,474	,000	,014	,522** ,255**  ,002

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

### Prilog 17.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću prosečne dnevne doze heroína, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>FΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Doza heroína	,478	,228	,228	<b>43,153***</b>	2,506***
<b>Korak 2</b>	Doza heroína PAQ skor	,652	,425	,197	<b>49,613***</b>	1,200** ,311***
<b>Korak 3</b>	Doza heroína PAQ skor Doza heroína X PAQ skor	,654	,427	,002	,550	1,655** ,308***  -,029

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.0

## **Prilog 18.**

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina	,015	,000	,000	,031	,095
<b>Korak 2</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,621	,385	,385	<b>90,769***</b>	,036 ,380***
<b>Korak 3</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina PAQ skor Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,623	,375	,002	,572	-,852 <b>,399***</b> ,085

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## **Prilog 19.**

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Kognitivna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Kontakt PAS	,438	,192	,192	<b>34,746***</b>	,095
<b>Korak 2</b>	Kontakt PAS PAQ skor	,649	,421	,229	<b>57,254***</b>	,036 ,380***
<b>Korak 3</b>	Kontakt PAS PAQ skor Kontakt PAS X PAQ skor	,651	,424	,003	,734	-,844** ,184 ,022

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 20.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,535	,286	,286	<b>58,559***</b>	1,162***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,798	,636	,350	<b>139,705***</b>	,393** ,624***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,799	,638	,001	,515	,540* ,691*** -,012

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

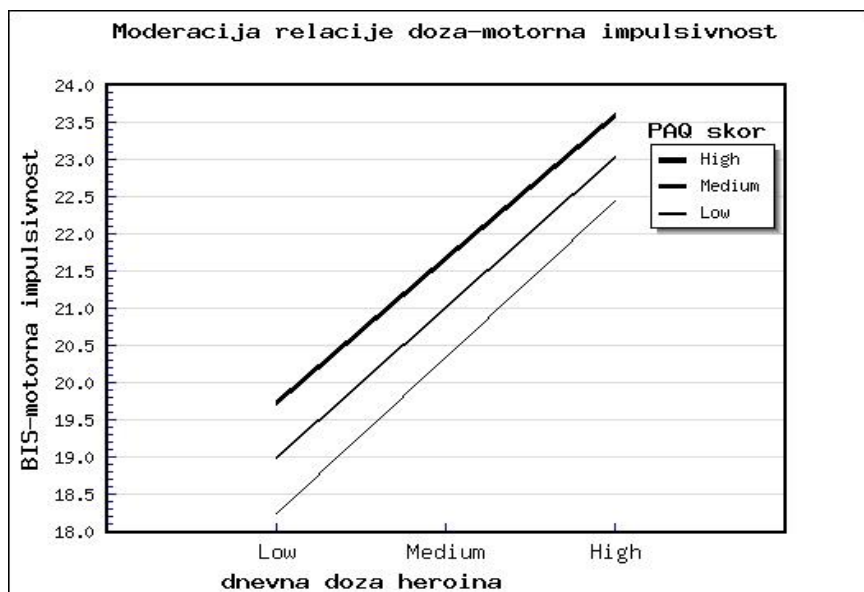
## Prilog 21.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija skora na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,449	,202	,202	<b>36,850***</b>	3,481***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina PAQ skor	,786	,618	,417	<b>158,210***</b>	,673 ,670***
<b>Korak 3</b>	Doza heroina PAQ skor Doza heroina X PAQ skor	,792	,627	,009	3,386 <sup>(*)</sup>	2,017* ,660*** -,086 <sup>(*)</sup>

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon.** Moderacija relacije prosečne dnevne doze heroina i skora na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću skora na PAQ skali



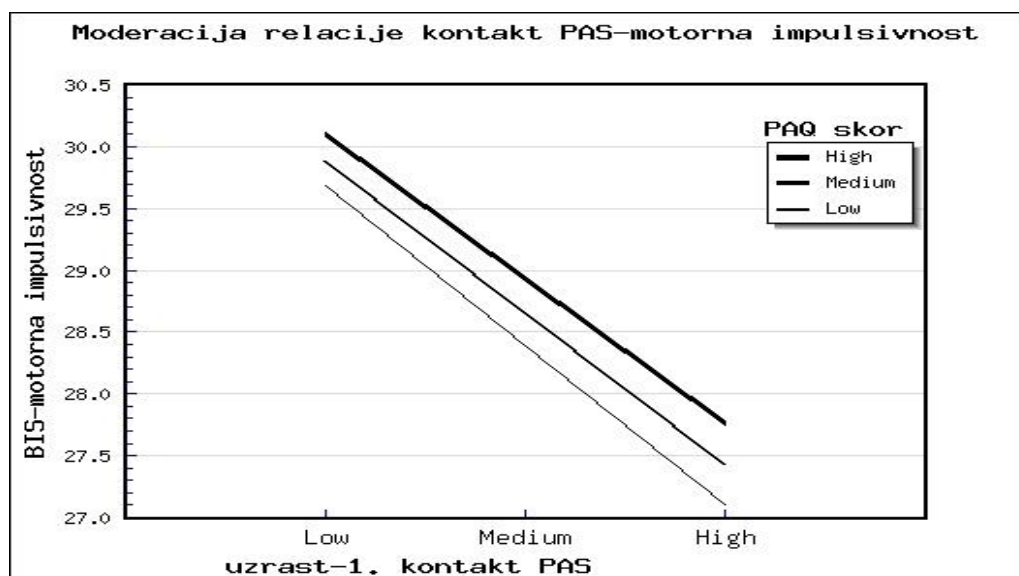
## Prilog 22.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Kontakt PAS	,419	,175	,175	<b>31,077***</b>	-1,630***
<b>Korak 2</b>	Kontakt PAS PAQ skor	,788	,621	,445	<b>170,062***</b>	-,389 ,669***
<b>Korak 3</b>	Kontakt PAS PAQ skor Kontakt PAS X PAQ skor	,795	,632	,011	<b>4,325*</b>	-1,225** ,266 ,063*

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon.** Moderacija relacije uzrast pri prvom kontaktu sa PAS i skora na subskali Motorna impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću skora na PAQ skali





### Prilog 23.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Nonplanning impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,568	,323	,323	<b>69,512***</b>	1,267***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,756	,572	,249	<b>84,381***</b>	,601*** ,541***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,757	,572	,001	,243	,713** ,592***  ,018

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 24.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija skora na subskali Nonplanning impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,524	,275	,275	<b>55,251***</b>	4,174***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina PAQ skor	,746	,557	,283	<b>92,552***</b>	1,798*** ,567***
<b>Korak 3</b>	Doza heroina PAQ skor Doza heroina X PAQ skor	,751	,564	,007	2,186	2,998** ,558***  -,076

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 25.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na subskali Nonplanning impulsivnost Baretove skale impulsivnosti pomoću odnosa broj apstinencija/dužina ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina	,001	,000	,000	,000	,015
<b>Korak 2</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,720	,519	,519	<b>156,146***</b>	-,090 ,669***
<b>Korak 3</b>	Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina PAQ skor Br.apstinencija/trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,721	,520	,001	,379	-1,061 <b>,691***</b> ,093

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

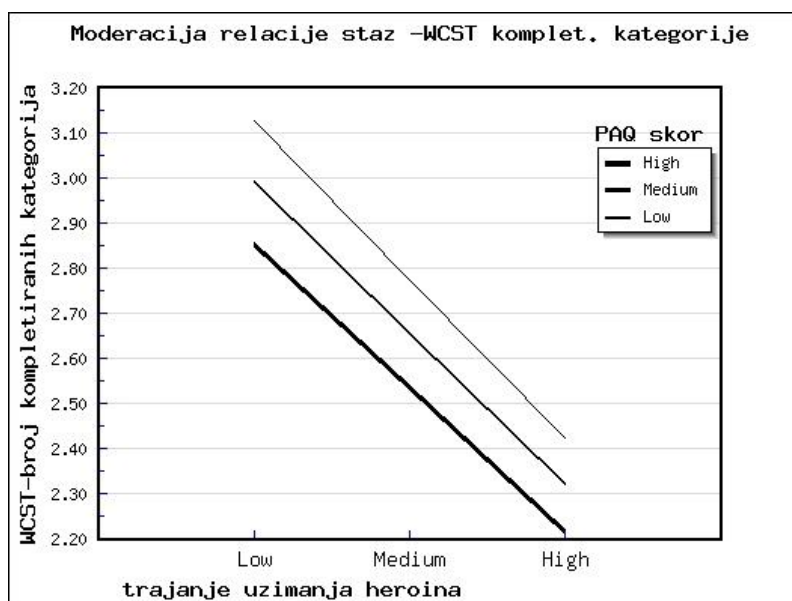
## Prilog 26.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj kompletiranih kategorija) pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,369	,136	,136	<b>23,004***</b>	-,154***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,389	,151	,015	2,539	-,124*** -,025
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,473	,223	,072	<b>13,443***</b>	-,335*** -,121*** ,017***

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon.** Moderacija relacije dužina ekspozicije heroinu i performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj kompletiranih kategorija) pomoću skora na PAQ skali



## Prilog 27.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj kompletiranih kategorija) pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Kontakt PAS	,328	,107	,107	<b>17,557***</b>	,245***
<b>Korak 2</b>	Kontakt PAS PAQ skor	,369	,136	,029	<b>4,810*</b>	,185** -,033*
<b>Korak 3</b>	Kontakt PAS PAQ skor Kontakt PAS X PAQ skor	,395	,156	,020	3,469 <sup>(*)</sup>	,403* ,072 -,017 <sup>(*)</sup>

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 28.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj perseverativnih grešaka) pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,522	,273	,273	<b>54,786***</b>	7,289***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina PAQ skor	,544	,296	,023	<b>4,783*</b>	6,097*** ,284*
<b>Korak 3</b>	Doza heroina PAQ skor Doza heroina X PAQ skor	,545	,298	,001	,300	5,108* ,291* ,063

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

## Prilog 29.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj perseverativnih grešaka) pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,441	,194	,194	<b>35,216***</b>	1,723***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,480	,230	,036	<b>6,718*</b>	1,281*** ,358*
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,485	,235	,005	,895	1,789* ,589* -,040

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

### Prilog 30.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na testu Iowa Gambling Task pomoću dužine ekspozicije heroinu, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Trajanje uzimanja heroina	,566	,320	,320	<b>68,738***</b>	4,266***
<b>Korak 2</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor	,702	,492	,172	<b>49,221***</b>	2,393*** 1,519***
<b>Korak 3</b>	Trajanje uzimanja heroina PAQ skor Trajanje uzimanja heroina X PAQ skor	,710	,504	,012	3,468	3,944*** 2,225*** -,121

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05



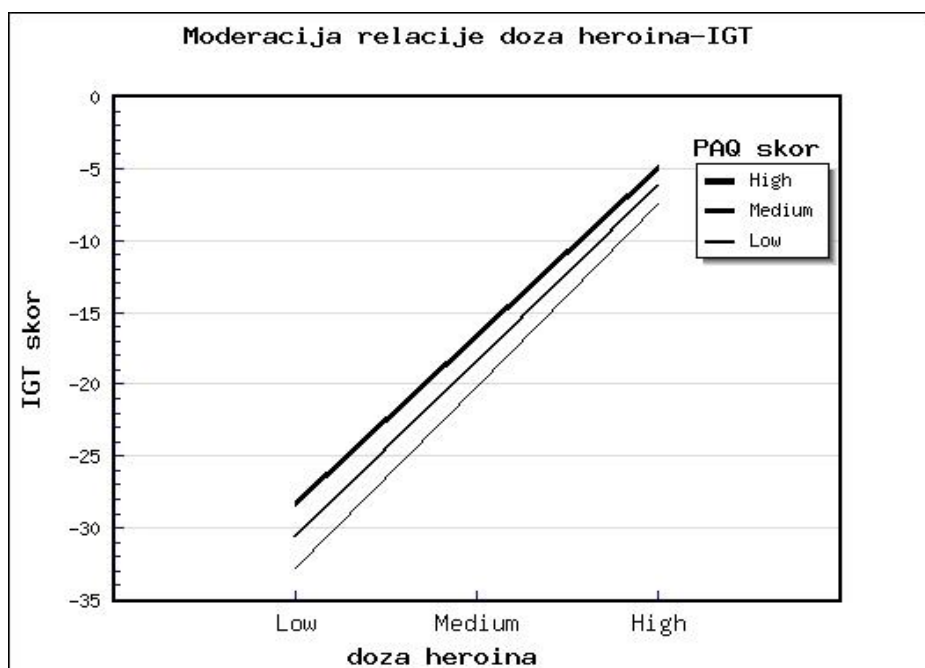
### Prilog 31.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na testu Iowa Gambling Task pomoću prosečne dnevne doze heroina, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	Statistiški značajan prediktor	R	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	F ΔR <sup>2</sup>	B
<b>Korak 1</b>	Doza heroina	,434	,188	,188	<b>33,822***</b>	11,675***
<b>Korak 2</b>	Doza heroina PAQ skor	,661	,436	,248	<b>63,867***</b>	4,150* 1,794***
<b>Korak 3</b>	Doza heroina PAQ skor Doza heroina X PAQ skor	,680	,462	,026	<b>6,976**</b>	12,190*** 1,738*** -,512**

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05

**Grafikon.** Moderacija relacije dužina ekspozicije heroinu i performanse na Viskonsin testu sortiranja karata (broj kompletiranih kategorija) pomoću skora na PAQ skali



### Prilog 32.

**Tabela.** Rezultati moderirajuće regresione analize: predikcija performanse na testu Iowa Gambling Task pomoću uzrasta pri prvom kontaktu sa PAS, skora na PAQ skali i njihove interakcije

	<b>Statistiški značajan prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>ΔR<sup>2</sup></b>	<b>F ΔR<sup>2</sup></b>	<b>B</b>
<b>Korak 1</b>	Kontakt PAS	,448	,200	,200	<b>36,578***</b>	-6,048***
<b>Korak 2</b>	Kontakt PAS PAQ skor	,673	,453	,253	<b>67,046***</b>	-2,798** 1,751***
<b>Korak 3</b>	Kontakt PAS PAQ skor Kontakt PAS X PAQ skor	,674	,454	,000	<b>,112</b>	-3,367 1,476  ,043

\*\*\*p<.001; \*\*p<.01; \*p<.05