

Kognitivni profili kod oboljelih od shizofrenije: prezentacija simptoma i terapijske intervencije

Bencun, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Croatian Studies / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet hrvatskih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:111:193291>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of University of Zagreb, Centre for Croatian Studies](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET HRVATSKIH STUDIJA

Marija Bencun

**Kognitivni profili kod oboljelih od
shizofrenije: prezentacija simptoma i
terapijske intervencije**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET HRVATSKIH STUDIJA
ODSJEK ZA PSIHOLOGIJU

MARIJA BENCUN

**Kognitivni profili kod oboljelih od
shizofrenije: prezentacija simptoma i
terapijske intervencije**

DIPLOMSKI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Vanja Kopilaš

Zagreb, 2024.

Sažetak

Kognitivna oštećenja prisutna su kod većine pacijenata oboljelih od shizofrenije, a heterogenost simptoma i kognitivnih oštećenja predstavlja glavni problem u tom području. Precizno definiranje kognitivnih profila i razlikovanje pacijenata prema istima moglo bi dovesti do veće kliničke preciznosti. Stoga je cilj ovog preglednog rada bio sustavno pregledati i kritički analizirati recentna istraživanja kognitivnih oštećenja i njihovih obilježja kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, te istražiti njihovu povezanost s kliničkim simptomima, razinom funkcioniranja i odgovorom na terapiju. Uzorak sudionika uključivao je odrasle osobe s dijagnozom shizofrenije, uz isključenje onih sa shizotipnim ili nespecificiranim psihotičnim poremećajima. Podaci su prikupljeni pretraživanjem elektroničkih baza podataka (DOAJ, PubMed, *Scopus*, *Web of Science*) i analizirani korištenjem PRISMA metode. Rezultati su pokazali postojanje tri do četiri kognitivna profila među oboljelima, od kojih su najčešći globalno oštećeni, selektivno oštećeni i očuvani kognitivni profil. Globalno oštećeni pacijenti s narušenim premorbidnim kognitivnim funkcioniranjem i oni otporni na terapiju imaju naizraženije negativne simptome i narušeno funkcioniranje, dok su kod svih izraženo slabiji rezultati u području brzine procesiranja i pažnje. Također, novije terapijske intervencije usmjerene na kogniciju pokazale su se učinkovitima u poboljšanju kognitivnih funkcija i smanjenju simptoma, osobito kada se koriste u kombinaciji s kognitivnom remedijacijom i uz dulji vremenski period terapije. Zaključeno je da kognitivna oštećenja igraju ključnu ulogu u funkcioniranju pacijenata sa shizofrenijom, te da je daljnje istraživanje ovog područja važno za razvoj personaliziranih terapijskih pristupa, kao i razumijevanje ovog složenog poremećaja.

Ključne riječi: shizofrenija, kognitivna oštećenja, klinički simptomi, funkcionalni ishodi, terapijske intervencije

Cognitive profiles in people affected by schizophrenia: symptom presentation and therapeutic interventions

Abstract

Cognitive impairments are present in the majority of patients with schizophrenia, and the heterogeneity of symptoms and cognitive deficits represents a significant challenge in this field. Precisely defining cognitive profiles and distinguishing patients based on them could lead to greater clinical precision. Therefore, the aim of this study was to systematically review and critically analyze recent research on cognitive impairments and their characteristics in patients with schizophrenia, as well as to investigate their association with clinical symptoms, functional levels, and treatment response. The participant sample included adults diagnosed with schizophrenia, excluding those with schizotypal or unspecified psychotic disorders. Data were collected through searches of electronic databases (DOAJ, PubMed, *Scopus*, *Web of Science*) and analyzed using the PRISMA methodology. The findings revealed the presence of three to four cognitive profiles among the affected individuals, with the most common being globally impaired, selectively impaired, and preserved cognitive profiles. Patients with global impairments, compromised premorbid cognitive functioning, and treatment resistance exhibited the most pronounced negative symptoms and functional impairments, with all groups demonstrating significantly lower performance in processing speed and attention. Furthermore, recent cognitive-focused therapeutic interventions have shown efficacy in enhancing cognitive functions and reducing symptoms, particularly when combined with cognitive remediation and administered over an extended time period. It was concluded that cognitive impairments play a critical role in the functioning of patients with schizophrenia, and further research in this area is essential for the development of personalized therapeutic approaches and a deeper understanding of this complex disorder.

Keywords: schizophrenia, cognitive deficits, clinical symptoms, functional outcomes, therapeutic interventions

Popis korištenih kratica

BACS - *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*

CGI – *Clinical global impression*

COWAT – *Controlled Oral Word Association Test*

CVLT – *California Verbal Learning Test*

DAS – WHO – *Disability Assessment Schedule Scale from World Health Organization*

DES – *Scale for dissociative experiences*

DIGS – *Diagnostic Interview for Genetic Studies*

DIP – *The diagnostic interview for psychoses*

DOAJ - *Directory of Open Access Journals*

DOCS – *Dimensional Obsessive-Compulsive Symptom Scale*

DS – CPT – *Degraded Stimulus-Continuous Performance Test*

DSM - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

GAF – *Global Assessment of functioning*

HAM – D – *Hamilton Depression Rating Scale*

HVLT – *Hopkins Verbal Learning Test*

LNST – *Letters and numbers sequencing test*

MATRICES - *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

MKB - *Međunarodna klasifikacija bolesti*

MTEET – *Multiple transformation of Emotional Expression Task*

OPCRIT – *Operational Criteria for Psychotic Illness*

PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PSP – *Personal and social performance scale*

QLS – *The Quality of Life Scale*

RAVLT – *Rey Auditory Verbal Learning Test*

RBANS – *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

RCF – *Rey Complex Figure*

SANS – *Scale for Assessment of Negative Symptoms*

SAPS – *Scale for Assessment of Positive Symptoms*

SAS – *Social Adjustment Scale*

TAP – *Test de Acentuacion de Palabras*

TAVEC – *Complutense Verbal Learning Test*

TMT – *Trail Making Test*

TOL – *Tower of London*

VLMT – *Verbal Learning Memory Test*

WAIS – III - *The Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition*

WAIS – R - *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*

WTAR – *Wechsler Test of Adult Reading*

Sadržaj

1. UVOD	2
1.1. SHIZOFRENIJA	2
1.2. ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE	3
1.2.1. Etiologija kognitivnih oštećenja u shizofreniji	4
1.3. KOGNITIVNE FUNKCIJE	5
1.4. SIMPTOMI U SHIZOFRENIJI	7
1.4.1. Odnos kognitivnih oštećenja i simptoma	7
1.5. ISTRAŽIVANJA KOGNITIVNIH PROFILA I POVEZANOSTI SA SIMPTOMIMA	8
1.6. ULOGA KOGNICIJE U FUNKCIONIRANJU	9
1.7. TERAPIJSKE INTERVENCIJE USMJERENE NA KOGNICIJU	10
1.8. PROGNOZA I ISHODI	11
2. CILJEVI I PROBLEMI	12
3. METODA	13
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA	34
5.1. OGRANIČENJA I SMJERNICE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA	37
6. ZAKLJUČAK	39
7. POPIS LITERATURE	40

1. Uvod

1.1. Shizofrenija

Shizofrenija predstavlja kompleksni psihijatrijski poremećaj obilježen između ostalog psihotičnim simptomima i brojnim disfunkcijama koji značajno narušavaju život oboljele osobe (Kaki i sur., 2023). Započinje najčešće u adolescenciji ili na prijelazu u ranu odraslu dob, što uz dugoročne poteškoće u održavanju socijalnih odnosa i narušenost okupacijskog funkcioniranja, osim pacijenta često pogađa obitelj i zajednicu oboljelog (Kaneko, 2018). Shizofrenija spada u poremećaje iz spektra shizofrenije, gdje se također svrstavaju shizoafektivni, sumanut i shizofreniformni poremećaj, shizotipni poremećaj ličnosti te nekoliko vrsta psihoza. Zajednička im je prisutnost halucinacija, sumanutosti, dezorganiziranog govora i abnormalnog motoričkog ponašanja (uključujući katatoniju), kao i negativnih simptoma (Američka psihijatrijska udruga, 2014). S obzirom da je shizofrenija heterogeni klinički poremećaj, dijagnoza zahtijeva povezivanje različitih znakova i njihovog odnosa s narušenim funkcioniranjem. Stoga je za dijagnozu potrebna značajna prisutnost barem dva od gore navedenih simptoma u trajanju od mjesec dana, zatim pad u razini funkcioniranja u jednom ili više životnih područja (posao, obrazovanje, interpersonalni odnosi, briga o sebi), čiji znakovi traju najmanje 6 mjeseci (Američka psihijatrijska udruga, 2014).

Navedeni dijagnostički kriteriji temelje se na prisutnosti pozitivnih i negativnih simptoma, gdje pozitivni predstavljaju prisutnost sumanutosti i halucinacija, a negativni simptome poput avolucije i anhedonije. No, još jedno značajno obilježje shizofrenije čine i kognitivne disfunkcije koje se u kliničkoj praksi često zanemaruju, a tome u prilog govori podatak da postotak pogrešnih dijagnoza shizofrenije seže i do 50% (Habtewold i sur., 2023). Zanimljivo je da su tijekom 19. i 20. stoljeća znanstvenici koji su se bavili proučavanjem duševnih poremećaja pridavali veću važnost kognitivnom padu koji se primjećuje prije same psihoze, pa je tako Kraepelin poremećaju dao naziv *dementia praecox* (Kahn, 2020). Bleuler je također srži bolesti smatrao poremećaj kognicije, afekta i socijalne interakcije, uz pozitivne simptome kao dodatne, dok se danas veći naglasak stavlja na psihozu (Kahn, 2020). Činjenica je ipak da kognitivne disfunkcije često prethode pojavi pozitivnih simptoma, prisutne su kroz cijeli tijek bolesti i ostaju u vidu rezidualnih simptoma (Kaneko, 2018). Stoga se danas sve više zauzima pristup prema kojem su kognitivna oštećenja temeljni, a ne samo sekundarni simptomi (Akrap i Jakšić, 2016). Ipak, prihvaća se kako klinička slika shizofrenije može biti vrlo raznolika, uz veći naglasak na pozitivne, negativne ili

kognitivne simptome. Tako se prema MKB poremećaj dijeli na: 1) paranoidnu shizofreniju, obilježenu izraženim pozitivnim simptomima, 2) katatonu shizofreniju, rijedak oblik s izraženim psihomotornim smetnjama, 3) hebefrenu shizofreniju obilježenu dezorganiziranim mišljenjem i negativnim simptomima u kasnijoj fazi, 4) shizofreniju simpleks koja se razvija polako i kod koje prevladavaju negativni simptomi te 5) nediferenciranu ili atipičnu shizofreniju koja prema kliničkoj slici ne odgovara nijednoj od prethodno navedenih (Begić, 2011). Postojanje različitih tipova shizofrenije ujedno znači da ne postoji jedinstveni skup simptoma i njihove izraženosti koji se javljaju, već da se radi o visokoj heterogenosti, što ujedno otežava i postavljanje pravila za adekvatnu terapiju i liječenje oboljelih. Stoga je prepoznata važnost zauzimanja multidisciplinarnog pristupa proučavanju shizofrenije, uz razvoj novih teorijskih modela, kao i pokušaja klasifikacije na temelju kliničkih simptoma ili kognicije, kako bi se boljim razumijevanjem poremećaja došlo do ranijeg prepoznavanja naznaka bolesti, kao i unaprjeđenja samog liječenja.

Daljnje znanstveno proučavanje shizofrenije od važnosti je posebice u kontekstu statistike koja govori kako se broj oboljelih u periodu između 1990. i 2016. godine gotovo udvostručio (Habtewold i sur., 2023). Na razini svjetske populacije ima prevalenciju od 1% (McCutcheon i sur., 2020), a uz probleme narušene funkcionalnosti i brige o sebi, utjecaja na obitelj i okolinu, čest je komorbiditet u vidu poremećaja raspoloženja, ovisnosti i poremećaja iz autističkog spektra (Sommer i sur., 2020). Kod žena se češće javlja depresija, a kod muškaraca zloupotreba sredstava ovisnosti. U periodu od 10 godina gotovo 70% oboljelih ima psihijatrijsku rehospitalizaciju, što ukazuje na kroničan tijek bolesti.

1.2. Etiologija shizofrenije

Korijeni shizofrenije složeni su jer uključuju neuropsihološka oštećenja koji u svojoj složenosti ne utječu samo na motoričke funkcije, već i na cjelokupni psihološki identitet osobe (Swerdlow, 2011). Često se naziva i “poremećajem povezanosti mozga” zbog slabljenja integriteta bijele tvari u mozgu, koja ima važnu ulogu u komunikaciji između različitih mozgovnih područja (Kahn, 2020). Upravo su mozgovna područja koja ne postoje kod drugih životinjskih vrsta i koja omogućuju više kognitivno procesiranje, poput semantičkog procesiranja i jezika najviše pogođena u shizofreniji u odnosu na druge psihijatrijske poremećaje (Kahn, 2020). S obzirom na kompleksnost bolesti i područja koja zahvaća, uzroci shizofrenije nisu jasno utvrđeni i poznati te

se zasigurno radi o multifaktorskoj etiologiji, s brojnim individualnim varijablama koje djeluju u interakciji s okolišnim čimbenicima (Nuño i sur., 2019).

O važnosti genetskih čimbenika u nastanku bolesti govori podatak da je kod bijelaca pronađeno 200 genetskih lokusa na razini cijelog genoma značajno povezanih s povećanim rizikom od shizofrenije (Kahn, 2020). Muškarci imaju veću genetsku osjetljivost i kod njih se bolest javlja ranije, dok se kod žena estrogen smatra zaštitnim faktorom (Sommer i sur., 2020). Potrebno je uzeti u obzir i da se do 90% varijacije ukupnog volumena mozga te 80% varijacija u kvocijentu inteligencije može pripisati genetskim čimbenicima, a ta genetska osnova može djelomično objasniti povezanost između abnormalnog ranog razvoja mozga i kasnijeg kognitivnog pada povezanog sa shizofrenijom (Kahn, 2020). Naime, iako se često javlja u ranoj odrasloj dobi, istraživanja upućuju da se određeni patološki obrasci javljaju već u ranom neurorazvoju, a uključuju infekcije tijekom trudnoće, prerano rođenje, kao i blaga kognitivna oštećenja u djetinjstvu (McCutcheon i sur., 2020). Tako su nastala i dva teorijska modela o nastanku shizofrenije. Prema Modelu izmijenjenog razvoja (*Model of altered development*), shizofrenija nastaje kao rezultat kompleksne interakcije genetskih, neuroloških i okolinskih čimbenika koji ometaju normalan razvoj mozga u ranim fazama i tako stvaraju ranjivost na kasnije stresore i sekundarne rizične čimbenike. S druge strane, prema Progresivnom modelu neurorazvojnog poremećaja (*Progressive neurodevelopment disorder model*), shizofrenija predstavlja stanje varijabilne progresivnosti, odnosno, temeljna su joj obilježja za razliku od drugih neurodegenerativnih procesa kratkoročne i prolazne faze napretka te neki pojedinci imaju neuropsihološka oštećenja, niži intelektualno funkcioniranje i izraženije simptome, a neki uz prosječnu razinu inteligencije ne pokazuju pogoršanje progresijom bolesti (Bechi i sur., 2019). Stoga je moguće da su kognitivna i intelektualna heterogenost koje karakteriziraju shizofreniju povezane s interakcijom različitih faktora, uključujući istovremeno neurorazvojne i degenerativne procese (Bechi i sur., 2019).

1.2.1. Etiologija kognitivnih oštećenja u shizofreniji

Neurološki i kognitivni razvoj usko su povezani i abnormalna maturacija mozga u ranoj adolescenciji može imati posljedice na kasniji razvoj bolesti, a te promjene povezane su kako s genetskim lokusima koji povećavaju rizik, tako i s poremećajem selektivnog uklanjanja neželjenih sinaptičkih veza (eng. *synaptic pruning*) (Kahn, 2020). Stoga se sve više smatra kako kognitivna oštećenja predstavljaju ključni element u razumijevanju uzroka i mehanizma bolesti (Khamroev,

2023). U skladu s tim, prema Karcher i suradnicima (2023), postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju povezanost kognicije i nastanka psihoze. Prva je teorija da kognitivna oštećenja djeluju kao uzročni mehanizam u nastanku psihoze zbog kovariranja i vremenskog prethođenja, iako neki rezultati to osporavaju. Druga teorija govori kako su kognitivna oštećenja fenotipska manifestacija neuroloških i genetskih abnormalnosti, a podrška ovoj teoriji proizlazi iz činjenice da se shizofrenija često javlja kod prvostupajskih srodnika oboljelih. Treća teorija objašnjava povezanost preko neuroloških oštećenja, jer se primjerice poremećaj izvršnog funkcioniranja, kognitivne kontrole i radnog pamćenja povezuje sa smanjenim volumenom prefrontalnog korteksa, a relacijsko pamćenje (*relational memory*) s promjenama u hipokampusu. Četvrta teorija naglasak stavlja na doživljavanje simptoma jer psihotični simptomi interferiraju sa sposobnošću mišljenja, što može biti dijelom objašnjenja slabe kognitivne izvedbe. Dakle, ne postoji jednostavno objašnjenje o povezanosti kognitivnih oštećenja i psihoze koja se javlja u shizofreniji, ali je sigurno da dolazi do promijenjenih kognitivnih procesa, često prije nastanka same bolesti koji su perzistentni i utječu na ukupno funkcioniranje osobe.

1.3. Kognitivne funkcije

Kognitivna oštećenja prisutna su kod 84% oboljelih od shizofrenije (Khamroev, 2023), a čak i oni koji nemaju značajnih neurokognitivnih oštećenja imaju slabiju kognitivnu izvedbu od one koja se od njih očekuje u normalnim uvjetima (Keefe i Harvey, 2012). Prisutna su na početku bolesti i kod onih koji još ne uzimaju lijekove, tako da ne mogu biti samo posljedica djelovanja psihofarmaka (McCleery i Nuecheterlein, 2019). Zapravo, smatra se da se javljaju u prodromalnoj fazi bolesti kao nezavisni psihopatološki klaster (Khamroev, 2023). Brojna istraživanja ukazuju na pojavu kognitivnih deficita godinama prije pojave psihotičnih simptoma, a taj deficit često se bilježi u vidu pada u intelektualnom funkcioniranju i akademskom uspjehu, što potvrđuju i istraživanja strukture mozga gdje dolazi do smanjenja volumena i abnormalne maturacije mozga (Harvey i sur., 2019. i Kahn, 2020). Iako im se u kliničkom okruženju posvećuje manje pažnje, zbog visoke prevalencije razmatra se njihovo uvođenje u dijagnostičke kriterije, no oko toga još nije postignut dogovor.

Kognitivna oštećenja prisutna su na globalnoj razini kroz gotovo sve kognitivne domene, s izvedbom oko 1.5-2 SD ispod normalne populacije, ali uz to postoji visoka razina heterogenosti (McCutcheon i sur., 2023). Kako se sve više istražuje izvedba u pojedinim domenama, 2004. godine Nacionalni institut za mentalno zdravlje donio je MATRICS, inicijativu koja uključuje dogovor

oko korištenja metodologije pri istraživanju i između ostalog je ustanovljeno sedam kognitivnih domena, a to su pažnja, brzina procesiranja, radno pamćenje, verbalno učenje, vizualno učenje, rasuđivanje, rješavanje problema i socijalna kognicija (McCleery i Nuechterlein, 2019). Iako je istaknuta važnost socijalne kognicije, koja se odnosi na sposobnost tumačenja tuđih vjerovanja i namjera, u ovom preglednom radu veći je naglasak na ostalim domenama jer se neurokognicija i socijalna kognicija vjerojatno temelje na barem djelomično različitim mehanizmima (Lewandowski i sur., 2018). Što se tiče pažnje, glavna područja kognitivnih oštećenja uključuju smanjenu opću budnost, kontrolu pažnje i selekciju informacija (Luck i Gold, 2022). To za posljedicu ima smanjenu sposobnost učenja, snažnije usmjeravanje na unutarnje misli umjesto na vanjske podražaje, narušenu sposobnost dobrovoljne kontrole i usmjeravanje pažnje na irelevantne informacije. Prema mnogim istraživanjima, brzina procesiranja smatra se najviše pogođenom i oštećenja u toj domeni mogu predstavljati odraz oštećenja viših kognitivnih funkcija (McCutheon i sur., 2023). Prema Zaragozi (2015), domena brzine procesiranja ima najveću prevalenciju narušenih rezultata od 40%. Osim toga, osobe sa shizofrenijom imaju smanjeni kapacitet radnog pamćenja te probleme s manipulacijom informacija koje se nalaze u radnom pamćenju, što je kao i kod brzine procesiranja ključno za više kognitivne funkcije, poput izvršnih funkcija, jezika i donošenja odluka (Gold i Luck, 2022). Narušeno epizodičko pamćenje prisutno je u svim fazama bolesti i ostaje značajno oštećeno, a relacijsko pamćenje, koje se odnosi na stvaranje asocijacija i povezivanje pojmova prezentiranih zajedno, možda je ključni element odgovoran za narušeno epizodičko pamćenje (Raucher-Chéné i sur., 2022). Narušena pažnja i poremećen slijed asocijacija zatim onemogućuju više kognitivne funkcije poput rasuđivanja i rješavanja problema. McCleery i Nuechterlein (2019) pokazali su kako su razlike između zdravih ljudi i shizofreničara veće za pamćenje i brzinu procesiranja, nego za više funkcije poput jezika, rasuđivanja i rješavanja problema. Također, u istraživanju Mileva i suradnika (2005) jedino su verbalno pamćenje, brzina procesiranja i pažnja povezani s ishodima.

Što se tiče stabilnosti kognitivnih oštećenja, istraživanje Kravariti i suradnika (2007) ukazuje na stabilnost u vremenu, bez značajnih razlika recentnih i kroničnih bolesnika. Smatra se da nisu povezana s duljinom bolesti, iako su ozbiljnija oštećenja povezana s ranijim početkom (McCleery i Nuechterlein, 2019). Harvey (2014) također govori o relativnoj stabilnosti kognitivnog opadanja, koje je izraženije u dvije vremenske točke, a to je prije pojave prve psihotične epizode i u dobi od oko 65. godine, što razlikuje shizofreničare od zdrave populacije i drugih oboljenja poput

Alzheimerove bolesti. McCutheon i suradnici (2023) s druge strane govore o vremenskom intraindividualnom varijabilitetu, kao i da neka istraživanja ukazuju na progresiju, a neka na blago poboljšanje. Ukratko, čini se kako dogovora što se tiče stabilnosti nema jer je vjerojatno pod utjecajem prevelikog broja drugih faktora (socijalne varijable, terapija) koji kod neke osobe mogu dovesti do stabilnosti ili čak poboljšanja, a kod druge do propadanja s vremenom, tako da je teško dobiti odgovor što se zapravo događa pod utjecajem same bolesti, neovisno o vanjskim varijablama.

1.4. Simptomi u shizofreniji

U shizofreniji nema jedinstvenog pravila oko pojave simptoma, pa se tako kod nekih javljaju postupno već od djetinjstva, a nekih naglo. Kod većine oboljelih počinju između 16. i 30. godine života (Rašan, 2023). Simptomi se mogu svrstati u pozitivne i negativne (McCleery i Nuecheterlein, 2019), a neki autori dodaju kognitivne i dezorganizirane (Kaneko, 2018). Pozitivni simptomi uključuju prisutnost deluzija i halucinacija, a dezorganizirani ponašanje obilježeno manirizmom (teatralnim i neobičnim kretnjama), katatonim stuporom (nedostatak spontanih pokreta i generalna ukočenost tijela) ili stereotipijom (ponavljanjem neke radnje ili pokreta bez nekog razloga) (Begić, 2011). Negativni simptomi mogu se podijeliti na poremećaj varbalne i neverbalne ekspresije (zaravljen afekt i siromašan govor) i avoliciju, koja uključuje amotivaciju, anhedoniju i asocijalnost (Kaneko, 2018). Važno je i razlikovati primarne negativne simptome, koji se javljaju u sklopu same bolesti, od sekundarnih koji su posljedica pozitivnih simptoma i odgovora na antipsihotike, kao što su dodatno socijalno povlačenje i depresivnost (Kaneko, 2018). Glavna razlika među ovim skupinama jest činjenica da pozitivni simptomi prolaze kroz razdoblja vraćanja i remisije, dok su negativni simptomi relativno stabilni, perzistentni i otporni na lijekove (Habtewold i sur., 2023).

1.4.1. Odnos kognitivnih oštećenja i simptoma

Moglo bi se reći da kognitivna oštećenja generalno predstavljaju rizik za razvoj psihopatologije, preko narušenog izvršnog funkcioniranja, uključujući i kognitivnu kontrolu i radno pamćenje (Karcher i sur., 2022). S druge strane, pojava pozitivnih i negativnih simptoma faktor je koji dodatno narušava kogniciju (Khamroev, 2023). Primjerice, negativni simptomi koji uključuju avoliciju i zaravljen afekt rezultiraju slabom motivacijom, tako da pacijenti pri kognitivnim testiranjima ne mogu doseći svoj pravi potencijal (Harvey i sur., 2019). Ipak, rezultati nisu jednoznačni pa neki autori govore o razvoju kognitivnih oštećenja neovisno o kliničkim

manifestacijama (Dawes i sur., 2011). Ako promatramo simptome prema skupinama, Keefe i Harvey (2012) nisu pronašli značajnu povezanost između neurokognicije i pozitivnih simptoma, a Jepsen i suradnici (2013) pronašli su nezavisnost depresivnih simptoma od kognitivnih oštećenja. No, simptomi dezorganizacije i negativni simptomi mogli bi biti više povezani s kognitivnim oštećenjima (Karcher i sur., 2022). Postoje snažni dokazi kako su negativni simptomi medijator između kognitivnih oštećenja i funkcioniranja, što može biti objašnjeno preko primjerice alogije ili amotivacije (Karcher i sur., 2022). U istraživanju McCutheona i suradnika (2023) pronađena je neovisnost pozitivnih i negativnih simptoma o kognitivnoj izvedbi, dok najveću povezanost pokazuju simptomi dezorganizacije. Ukratko, iako većina istraživanja ide u prilog tome da postoji povezanost između kognicije i simptoma, a naročito negativnih i dezorganiziranih, uzroci i dalje nisu posve jasni.

1.5. Istraživanja kognitivnih profila i povezanosti sa simptomima

Općenito istraživanja ukazuju na postojanje četiri do pet različitih neuropsiholoških profila, a to su „neuropsihološki normalan“ profil, bez značajnih oštećenja i umjerenog IQ-a, zatim „globalno oštećeni“ s blagim oštećenjima u više kognitivnih domena, „specifično oštećeni“ sa značajnim oštećenjima te jedan ili dva „umjereno oštećena“ s umjerenim oštećenjima u pojedinim domenama (Karcher i sur., 2022). U istraživanju Lewandowskog i suradnika (2018) dobivene su četiri nezavisne subgrupe za shizofreniju i srodne psihotične poremećaje: dva klastera mješovitih profila, jedan normalni i jedan globalno oštećeni. Jedan od mješovitih profila ima netaknutu socijalnu kogniciju, blage poteškoće u brzini procesiranja i pažnji i umjerene u vizualnom učenju, dok drugi ima neoštećeno vizualno učenje, blage probleme u socijalnoj kogniciji i navise poteškoća u brzini procesiranja i pažnji, što bi moglo ukazivati na različita neurobiološka oštećenja u pozadini. Kod globalno oštećene grupe prisutni su najozbiljniji klinički simptomi i najslabija razina funkcioniranja. Brazo i suradnici (2022) istraživali su različite kognitivne uzorke na različitim grupama oboljelih od shizofrenije. Dobiveno je da grupa gdje prevladavaju pozitivni simptomi ima dobro očuvane kognitivne sposobnosti, uključujući pažnju, pamćenje i izvršne funkcije. Grupa kod koje su primarno izraženi negativni simptomi ima najviše poteškoća u izvršnim funkcijama i verbalnoj fluentnosti, a grupa s izraženim dezorganiziranim simptomima ima narušeno epizodičko pamćenje, pažnju i brzinu procesiranja te najniži IQ. Nadalje, u istraživanju Dawes i suradnika (2011) dobiveno je pet nezavisnih grupa kognitivnih profila među kojima nisu pronađene značajne razlike u pozitivnim i negativnim simptomima, osim što posljednji profil ima prosječno višu razinu

obrazovanja i manje poteškoća u apstrakciji i kognitivnoj fleksibilnosti od ostalih profila. U preglednom radu Carruthersa i suradnika (2022) dobiveno je da se subgrupe ne razlikuju po ozbiljnosti pozitivnih simptoma, ali se razlikuju u stupnju obrazovanja i negativnim simptomima. Subgrupa s ozbiljnijim kognitivnim oštećenjima ima manje godina formalnog obrazovanja, ozbiljnije negativne simptome i ozbiljnije poteškoće u funkcioniranju.

Čini se kako su kognitivna oštećenja heterogena i još uvijek ne postoji konsenzus oko broja različitih profila, kao i preciznih poveznica sa simptomatologijom. Pitanje je i radi li se o kontinuumu kognitivnih oštećenja ili zasebnim grupama, na što još uvijek također ne postoji odgovor (Carruthers i sur., 2022). Ipak, prevalencija određene vrste simptoma povezana je s određenim kognitivnim deficitima. S druge strane, različiti kognitivni profili povezani su prvenstveno s negativnim simptomima, dok je u najlošijoj poziciji globalno oštećeni profil, kod kojeg su prisutni najozbiljniji negativni simptomi i narušeno funkcioniranje.

1.6. Uloga kognicije u funkcioniranju

Za ostvarivanje terapijskih ciljeva, važno je uzeti u obzir razinu funkcioniranja oboljele osobe, uključujući obrazovanje, posao, interpersonalne odnose i brigu o sebi (Nuño i sur., 2019). Nažalost, samo 10% oboljelih uspije pronaći ili zadržati radni odnos, a uz to rijetko zasnivaju obitelj (Kahn, 2020). Upravo je kognitivna izvedba značajan prediktor funkcioniranja i kao takav predstavlja ciljno područje za terapiju (McCleery i Nuecheterlein, 2019). Bolje predviđa mogućnost odrađivanja posla za razliku od kliničkih simptoma te ono što najviše razlikuje pacijente koji postižu kognitivne rezultate u normalnim granicama i one koji su značajno narušeni jest mogućnost adekvatnog samostalnog života (Keefe i Harvey, 2012). Također, veća ozbiljnost kognitivnih simptoma povezana je sa smanjenim primanjima i smanjenim brojem radnih sati (McCutheon i sur., 2023). Područje kognicije koje je najviše povezano s generalnom nesposobnošću funkcioniranja je radno pamćenje (Zaragoza, 2015). Verbalno pamćenje prediktor je otežanog sudjelovanja u aktivnostima, a negativni simptomi i pažnja prediktori radne uspješnosti (Milev i sur., 2005). Zatim, poremećaj pažnje povezan je s poteškoćama u komunikacijskim vještinama i socijalnom funkcioniranju, ali sve domene poput verbalnog učenja i pamćenja također su povezane s funkcionalnim ishodima (Keefe i Harvey, 2012). S druge strane, iako je bolja kognitivna izvedba povezana s boljim funkcionalnim sposobnostima, odnos nije tako jednostavan jer vjerojatno postoje brojni faktori, poput ozbiljnosti simptoma i negativnih simptoma, koji moderiraju taj odnos (Zaragoza, 2015).

1.7. Terapijske intervencije usmjerene na kogniciju

Farmakološka terapija antipsihoticima glavna je terapijska intervencija u liječenju shizofrenije (Kaneko, 2018). Preko 75% oboljelih doživi smanjenje ili eliminaciju pozitivnih simptoma uslijed djelovanja psihofarmaka, ali poznato je da slabo djeluje na kognitivne smetnje i negativne simptome, što rezultira poteškoćama u svakodnevnom životu (Harvey i sur., 2019 i Carruthers i sur., 2022). To se dijelom može objasniti i činjenicom da pad u kognitivnim sposobnostima i negativni simptomi potječu od kortikalnih oštećenja, a ne disregulacije dopamina koja je zahvaćena antipsihoticima (McCutcheon i sur., 2020). S obzirom na značaj kognitivnog statusa pacijenta u socijalnom funkcioniranju, kao što je opisano u prethodnom odjeljku, on bi trebao biti u većem fokusu terapije (Khamroev, 2023). Istina je da se sve više prepoznaje važnost psihosocijalnih intervencija u oblikovanju tretmana, koje uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, kognitivnu remedijaciju i uključivanje obitelji, kao i trening socijalnih vještina i rješavanja problema (Nuño i sur., 2019). Ove intervencije posebno su važne za zahvaćanje perzistirajućih, na lijekove otpornih simptoma bolesti (Kaneko, 2018).

Primjerice, kognitivno-bihevioralna terapija i metakognitivno-bihevioralna terapija pokazale se uspješnima u smanjenju negativnih simptoma (Harvey i sur., 2019). Preporučuje se i fizička aktivnost čija je primjena važna u svakoj fazi bolesti jer pomaže u očuvanju kognitivnih sposobnosti (Kuzman i Kuharić, 2023). Osim njih, popularna je i kognitivna remedijacija (KR) koja predstavlja vrstu bihevioralnog treninga usmjerenog na kognitivne deficite, koristeći znanstvene principe učenja, s krajnjim ciljem poboljšanja funkcionalnih ishoda, a može se primijenjivati individualno ili grupno (Ahmed, 2020). Kognitivna remedijacija jeftinija je i sigurnija od farmakoloških tretmana (Keefe i Harvey, 2012) te mnogi nalazi pokazuju njezinu učinkovitost. Tako istraživanja Harvey (2014) i Kaneko (2018) govore o poboljšanju kognitivne izvedbe i socijalnog funkcioniranja. Velika meta-analiza Wykesa i suradnika iz 2011. godine također je pokazala umjerene veličine efekta KR na poboljšanje kognicije i svakodnevnog funkcioniranja, ali malu veličinu efekta u poboljšanju pozitivnih simptoma. Swerdlow (2011) u svom radu govori kako su učinci kognitivne terapije dugoročni i traju godinama. Čini se da KR potiče neuroplastičnost u područjima mozga povezanim s kognitivnim oštećenjima, što pokazuju istraživanja funkcijskih metoda oslikavanja mozga (Kaneko, 2018). No, bitno je uzeti u obzir i da je KR pacijentima često zanimljiva i povezana s povećanjem samopoštovanja, što znači da između ostalog može predstavljati i bitan motivacijski faktor koji bi mogao biti moderatorom odnosa

kognitivne izvedbe i smanjenja simptoma (Keefe i Harvey, 2012). Iako pokazuje učinkovitost, rezultati su još bolji kada se koristi u sklopu rehabilitacijskog programa uz druge intervencije (McCleery i Nuechterlein, 2019). Tako Martínez i suradnici (2021) govore o važnosti kombiniranja farmakoloških tretmana s nefarmakološkim, poput raznih vrsta kognitivnog treninga, za unaprijeđenje liječenja kognitivnih smetnji. Osim kombiniranja s drugim tretmanima važna je i personalizacija tretmana na temelju tri kategorije: kognitivnih, psiholoških i bioloških značajki oboljelog. Upravo tu do izražaja dolazi važnost kognitivnih profila koji su jedna od glavnih varijabli na temelju kojih bi se trebao prilagoditi tretman kako bi se maksimalizirala njegova učinkovitost (Medalia i sur., 2018). Carruthers i suradnici (2022) također govore o važnosti personalizacije tretmana, kao i Brazo i suradnici (2022) koji su pokazali da se kognitivne disfunkcije razlikuju ovisno o tipu shizofrenije i da je to potrebno uzeti u obzir pri planiranju terapije.

1.8. Prognoza i ishodi

Multifaktorska etiologija, heterogena klinička slika i interindividualne razlike u obilježjima bolesti znatno otežavaju predviđanje ishoda shizofrenije i oni su također raznovrsni. Ovisi ponajprije o okolini, prvenstveno načinu na koji se obitelj nosi s bolešću, premorbidnom funkcioniranjem osobe, dobi kada se javila te responzivnosti na terapiju, ali i mnogim drugim čimbenicima (Begić, 2011). Longitudinalna istraživanja ukazuju na stabilnost u kroničnoj fazi, uz slučajevne poboljšanja u periodu od dvije do deset godina nakon početka bolesti (McCleery i Nuechterlein, 2019). Također, svega 40% pacijenata dosegne remisiju, što znači da u periodu od minimalno 6 mjeseci nemaju značajnih psihotičnih simptoma (Harvey i sur., 2019). Smatra se da su kognicija i negativni simptomi snažnije povezani s ishodima bolesti od psihotičnih simptoma (Harvey i sur., 2019) pa tako istraživanja pokazuju da je opadanje kognitivnih sposobnosti, koje je u umjerenom ili ubrzanom tijeku prisutno kod gotovo 50% oboljelih, povezano s nesamostalnim životom i dugom povijesti hospitalizacije, kao i s negativnim simptomima i ranijim početkom bolesti (McCleery i Nuechterlein, 2019). Kod 10,7% žena i 15,4% muškaraca bolest završava smrću u periodu od 17 godina, a muškarci imaju nešto veću incidenciju samoubojstava (Sommer i sur., 2020). Za kraj je bitno spomenuti kako se dijagnozom očekivanost duljine života smanjuje za 15 godina i to se u posljednjim desetljećima nije mijenjalo (Kahn, 2020). Ovo je važan podatak jer govori kako se usprkos svim znanstvenim i medicinskim iskoracima i dalje nismo približili

napretku u liječenju ovog kompleksnog poremećaja, a dio objašnjenja za to potencijalno leži upravo u prevelikom usmjeravanju isključivo na pozitivne simptome i njihovo liječenje.

2. Ciljevi i problemi

S obzirom na problem heterogenosti kognitivnih oštećenja i simptoma u shizofreniji, ovim preglednim radom želi se pružiti sustavan pregled i kritički osvrt na postojeća recentna istraživanja kognitivnih deficita i značajki kod pacijenata oboljelih od shizofrenije i povezanosti tih obilježja s kliničkim simptomima, razinom funkcioniranja i odgovorom na terapiju. Preciznije rečeno, obuhvatit će se novija istraživanja koja prema rezultatima kognitivne izvedbe vrše analizu kognitivnih profila i podjelu u subgrupe prema razini kognitivne izvedbe u pojedinim kognitivnim domenama. Zatim će se uključiti istraživanja koja vrše analizu razlika među subgrupama u vidu pozitivnih, negativnih i dezorganizirajućih simptoma te razine funkcioniranja u pojedinim područjima, kao i responzivnosti na terapiju. Isto tako, u pregled bit će uključene i terapijske intervencije usmjerene na kognitivna oštećenja u svrhu boljeg razumijevanja relevantnosti kognitivnih oštećenja kod oboljelih od shizofrenije, ali i učinkovitosti samih terapijskih intervencija uz potencijalno ukazivanje na smjer daljnjih istraživanja.

Dakle, cilj je sustavan prikaz istraživanja kognitivnih oštećenja kod oboljelih od shizofrenije i njihovog odnosa sa simptomima, funkcioniranjem i odgovorom na terapiju, primarno kroz istraživanja kognitivnih subgrupa koje čine različiti kognitivni profili, kao i prikaz nefarmakoloških terapijskih intervencija usmjerenih na kognitivna oštećenja, kao dodatnih ili alternativnih pristupa za smanjenje kognitivnih deficita, uglašavanje simptoma i poboljšanja razine funkcioniranja.

S obzirom na ciljeve, problemi istraživanja su sljedeći:

- 1) Utvrditi i opisati kognitivne profile oboljelih od shizofrenije s obzirom na razlike u kognitivnoj izvedbi.

- 2) Opisati na koji način su kognitivna oštećenja u pojedinim domenama povezana s kliničkim simptomima, razinom funkcioniranja i odgovorom na terapiju.

3) Opisati efikasnost nefarmakoloških kognitivnih terapijskih intervencija u ublažavanju kognitivnih deficita, kliničkih simptoma i poboljšanju razine funkcioniranja.

S obzirom na istraživačke probleme, hipoteze su sljedeće:

- 1) Kod oboljelih od shizofrenije bit će utvrđeno od tri do pet različitih kognitivnih profila s obzirom na kognitivnu izvedbu, od globalno oštećenih i selektivno oštećenih do očuvanih kognitivnih sposobnosti.
- 2) Pacijenti s ozbiljnijim i globalnim kognitivnim oštećenjima imat će izraženije negativne simptome i slabije funkcionirati u svakodnevnom životu, dok značajnih razlika u pozitivnim simptomima neće biti. Kognitivna oštećenja i negativni simptomi bit će pozitivno povezani s otpornošću na farmakoterapiju.
- 3) Postojat će značajna poboljšanja u kognitivnim funkcijama, smanjenju negativnih simptoma i općoj razini funkcioniranja kod pacijenata izloženih nefarmakološkim oblicima terapije usmjerenim na kognitivne simptome.

3. Metoda

Pregled literature izvršen je pretraživanjem elektroničkih baza podataka, koristeći se PRISMA metodom za pisanje preglednih radova. Elektroničke baze pretraživane u periodu od ožujka do svibnja 2024. godine su DOAJ, PubMed, Scopus i Web of Science. Baze su pretraživane preko unošenja kombinacija ključnih riječi relevantnih za temu (*cognitive profiles, cognitive deficits, schizophrenia patients, clinical symptoms, positive symptoms, negative symptoms, cognitive therapy*), a kriteriji su uključivali isključivo istraživačke znanstvene radove objavljene na engleskom jeziku, gdje je korišten ljudski model te koji uključuje istraživanje kognitivnih profila ili istraživanje odnosa kognitivnih oštećenja, simptoma i razine funkcioniranja te odnos prema terapiji usmjerenoj na kognitivna oštećenja i njezino djelovanje na simptome i razinu funkcioniranja. Što se tiče uzorka, kriteriji su bili odrasla dob i postavljena dijagnoza iz shizofrenije. Uključeni su i radovi gdje manji dio uzorka predstavlja dijagnoza shizoafektivnog

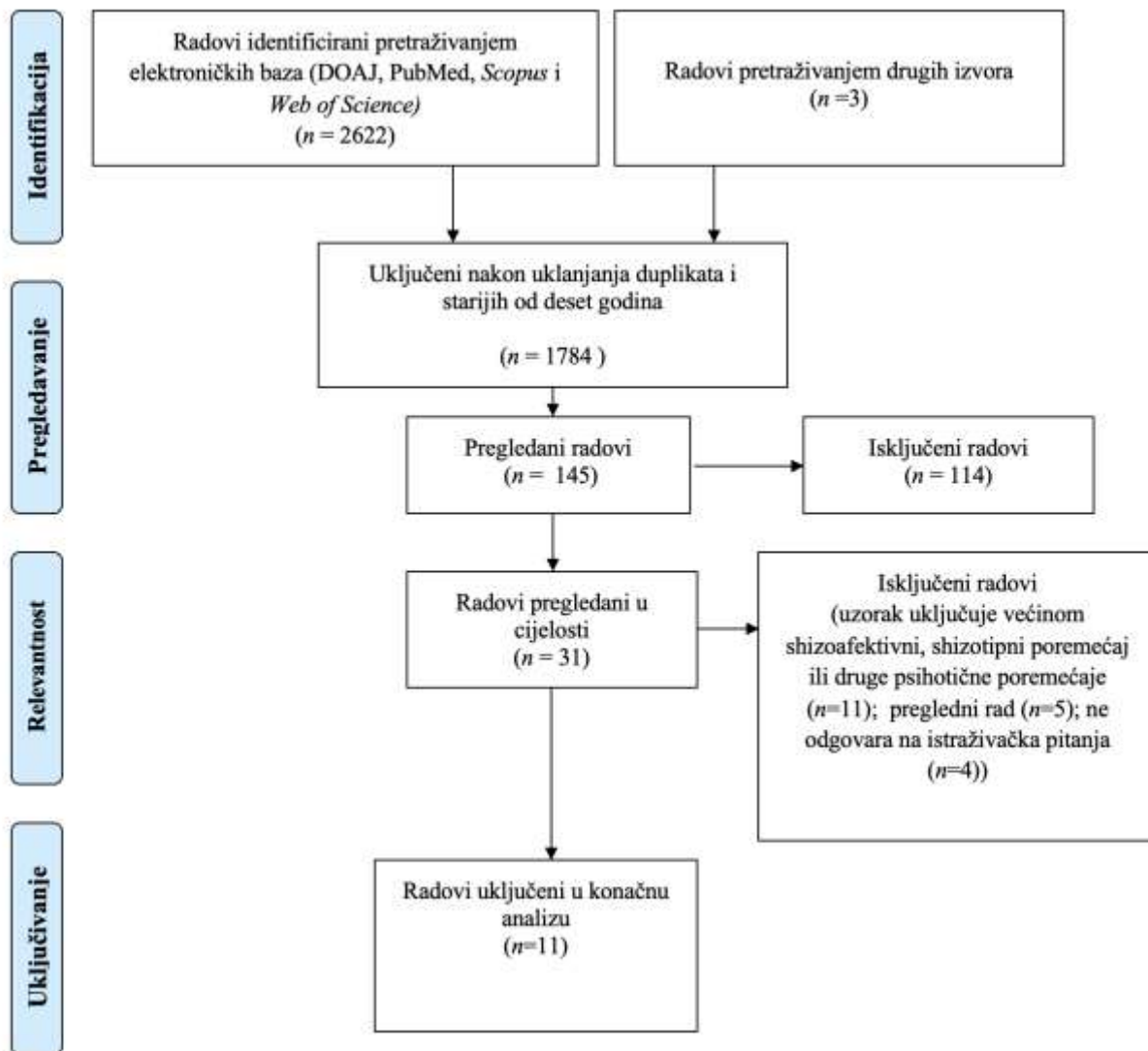
poremećaja s obzirom da shizoafektivni poremećaj ima sličan obrazac kognitivnih oštećenja kao i shizofrenija (McCleery i Nuechterlein, 2019), dok su isključeni radovi koji uključuju shizotipni poremećaj, pojavu prve psihoze i općenito nespecificiranih psihotičnih poremećaja, kao i radove gdje cijeli uzorak predstavlja shizoafektivni poremećaj ili podatak o prevalenciji nije naveden. Također su uzeti samo radovi objavljeni od 2013./2014. nadalje, odnosno u posljednjih deset godina, kako bi se dobio sustavan pregled isključivo novijih istraživanja i bolja slika o trenutnom istraživačkom stanju u ovom području.

Od radova dobivenih pretragom nadalje su na temelju naslova i sažetaka isključeni ponovljeni radovi, pregledni radovi i druge vrste neistraživačkih radova, radovi kod kojih nije postojala cjelovita dostupna verzija, koji nisu odgovarali istraživačkim problemima i ključnim riječima i koji nisu imali odgovarajući uzorak. Radovi koji su ostali uključeni bili su analizirani u cjelovitosti na temelju čega je donesena odluka o njihovoj prikladnosti za konačnu analizu. Na temelju popisa literature tih radova u analizu su uključena još tri rada.

Na kraju je od ukupno 2625 identificiranih u analizu uključeno 11 istraživačkih radova, od kojih se četiri odnose na kognitivnu terapiju i njezine učinke.

4. Rezultati

Nakon sustavnog pretraživanja literature, u konačnici nije pronađen velik broj istraživanja koji uključuje identifikaciju subgrupa temeljem različitih kognitivnih profila kod uzorka shizofrenih bolesnika, iz čega se na prvu da zaključiti da je to područje u kojem ima prostora za daljnja istraživanja. Pitanje je radi li se o tome da važnost kognitivnog profiliranja u shizofreniji nije prepoznata ili rezultata nedostaje zbog kompleksnosti cijelog područja koje otežava jednosložno definiranje.



Graf 1. Dijagram koji prikazuje proces pretraživanja literature koristeći se PRISMA metodom

Graf 1. prikazuje proces pretraživanja literature. Na početku je identificirano ukupno 2625 radova, gdje su prvo isključeni radovi koji se ponavljaju, pregledni radovi i radovi koji nisu na engleskom jeziku. Od preostalih 1784 radova, velik broj radova zapravo nije sadržajno odgovarao temi istraživanja ili je sadržajno bio previše usmjeren na neuroanatomiju, neurobiologiju (primjerice gama oscilacije), farmakologiju i slično, što u ovom slučaju nije od mog istraživačkog interesa, tako da je na temelju sažetaka pregledano 145 radova. Od tih radova, 114 je isključeno, uglavnom zbog neodgovarajućeg uzorka, neodgovarajuće teme ili neodgovarajuće vrste rada. U

cijelosti je na kraju pregledan 31 rad od kojih je jedanaest osim shizofrenih pacijenata uključivalo i srodni poremećaj, pet ih se odnosilo na pregledni rad, a četiri nisu odgovarala istraživačkim pitanjima, tako da je u konačnu analizu ušlo jedanaest radova. Zapravo nije pronađen velik broj istraživanja koja uključuju kognitivne profile i podjelu u subgrupe, a četiri od jedanaest radova uključuje istraživanje učinkovitosti različitih vrsta kognitivne terapije.

Odabrani radovi objavljeni su u periodu od 2014. do 2023. godine u bazama PubMed, *Scopus* i *Web of Science*. Šest je radova objavljeno između 2014. i 2015. godine, a preostalih pet radova u posljednjih pet godina. Kod istraživanja kognitivnih oštećenja i kognitivnih profila većinom se radi o istraživanjima transverzalnog nacrtu, s tim da je jedno istraživanje provedeno u dvije vremenske točke, a u drugom je izvršena i retrospektivna procjena na temelju prošlih podataka. Od četiri istraživanja koja se odnose na kognitivnu terapiju tri su eksperimentalna nacrtu, a jedan je proveden retrospektivno na već postojećim podacima. Što se tiče zemalja, dva istraživanja provedena su u Italiji (18.2%), te po jedno u Australiji (9.1%), Bugarskoj (9.1%), Kanadi (9.1%), Kini (9.1%), Kolumbiji (9.1%), Njemačkoj (9.1%), Poljskoj (9.1%) i Singapuru (9.1%).

Tablica 1. Obilježja radova koji su ušli u analizu

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
Bechi i sur. (2019)	Klinički stabilni pacijenti s dijagnozom shizofrenije (N=452; 66.6% muških; dob M=35.22, SD=2.88) ; Italija	Transverzalni nacrt	Identificirati kognitivne profile na temelju intelektualnog funkcionalnosti i kognitivnih sposobnosti te predvidjeti dobrinos brzine procesiranja rezultata u pojedinim kognitivnim domenima	Sociodemografske varijable, IQ, verbalno pamćenje, radno pamćenje, psihomotorna brzina, procesiranja, verbalna fluentnost, izvršne funkcije, uzimanje terapija antipsihoticima, pozitivni i negativni simptomi	klinički intervju; WAIS-R; BACS; PANSS	Dobivena tri značajno različita kognitivna profila; visok varijabilitet u rezultatima unutar i između grupa; svi profili ukazuju na oštećenja u brzini procesiranja i psihomotornoj brzini; procesiranja pridonosi oštećenjima u izvrš. funkcionalnosti, verbalno pamćenju i verbalnoj fluentnosti	Široka heterogenost kognitivnih profila; konzistentna prisutnost narušene brzine procesiranja i psihomotorne brzine i kod kognitivno očuvane grupe ukazuje na njezinu prisutnost kao temeljne značajke kod shizofrenije i njezinu ulogu u rehabilitaciji

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
Buonocore i sur. (2022)	40 odraslih pacijenata s dijagnozom shizofrenije (24 muška, M dobi=33.85, $SD=9.32$) ; Italija	Retrospektivno istraživanje na postojećim podacima uz mjerenje 10 godina nakon završetka tretmana	Istražiti održivost kognitivnog i funkcionalnog napretka kod shizofreničara u periodu od 10 godina nakon kognitivne remedijacije (CRT) i standardne rehabilitacije (SRT)	Sociodemografske varijable, verbalno pamćenje, radno pamćenje, psihomotorna brzina, brzina procesiranja, izvršne funkcije, intelektualne sposobnosti, trajanje i početak bolesti, pozitivni i negativni simptomi	WAIS-R; BACS; PANSS; QLS	Kognitivni i funkcionalni napredak prisutan i 10 godina nakon tretmana; najmanji postotak zadržao brzinu procesiranja (37.5%), a najveći rezultate u verbalnom pamćenju (65%); veći napredak u brzini procesiranja kod CRT u kombinaciji s duljom SRT	CRT u kombinaciji sa SRT pokazuje dugoročne učinke na kogniciju i funkcioniranje uz bolji učinak duljih SRT tretmana za brzinu procesiranja; integracija ovih terapijskih intervencija mogla bi usporiti progresiju kognitivnih simptoma
Frydecka i sur. (2015)	85 pacijenata s dijagnozom shizofrenije (35 muških),	Transverzalni nacrt	Identificirati i usporediti kognitivne profile neotpornih (non-	Sociodemografske varijable; varijable vezane uz premorbidno funkcioni	OPCRIT; RAVLT; TMT-A i TMT-B; FAS; <i>Supermarket test</i> ; WAIS-R-	Nema značajnih razlika između TRS i non-TRS u sociodem	Kod pacijenata otpornih na terapiju prisutna izraženija

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
	od čega 32 neotpor na terapiju (M dobi=35.44, SD=12.13) i 53 otporna na terapiju (M dobi=37.17, SD=9.98); Poljska		TRS) i otpornih (TRS) na terapiju; istražiti povezano st kognitivnih oštećenja s ozbiljnošću simptoma i uzimanje lijekova	ranje i obiteljsku povijest bolesti; farmakološke varijable; selektivna pažnja, brzina procesiranja, kognitivna fleksibilnost, izvršne funkcije, verbalna fluentnost, trajanje bolesti, pozitivni i negativni simptomi	PI; PANSS; SAPS; SANS	ografski m varijabla ma, premorbidnom funkcionalju i trajanju bolesti, ali TRS prima značajno veće doze psihofarmaka i prisutni značajno lošiji rezultati na više kognitivnih mjera uključujući pažnju, fleksibilnost, brzinu procesiranja, izvršne funkcije i verbalno učenje; lošije jezične funkcije i brzina procesiranja pozitivno povezani s	kognitivna oštećenja u nekoliko različitih domena; kognitivna oštećenja pozitivno povezana s ozbiljnošću negativnih simptoma; važnost drugih oblika terapije koja bi zahvatila kognitivna oštećenja kod pacijenata otpornih na tretman

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						ozbiljnost ću negativnih simptoma	
Gilbert i sur. (2014)	112 pacijenata sa shizofrenijom (72% muških, M dobi=41.1, $SD=9.6$); Kanada	Tranverzalni nacrt uz retrospektivnu procjenu	Identificirati različite kognitivne profile kod shizofrenije i provjeriti razlikuju li se u ishodima u vidu funkcionalnosti kliničkih simptoma i odgovor na tretman	Sociodemografski podaci, doza lijekova, vizualno epizodičko pamćenje, radno pamćenje, verbalno epizodičko pamćenje, brzina procesiranja, izvršna funkcionalnost, motorička koordinacija, selektivna pažnja, pozitivni i negativni simptomi, razina funkcionalnosti	WAIS-III, CVLT-II, RCF, WCST, TOL, <i>Continuous performance test</i> ; <i>Purdue Pegboard</i> ; GAF; PANSS	Dobivena tri neovisna kognitivna profila generalnih i selektivnih (epizodičkih i brzina procesiranja) kognitivnih oštećenja i gotovo neoštećenih kognitivnih funkcija; generalno oštećeni u svim domenama pokazuju slabije poboljšanje simptoma, slabiji odgovor na	Važnost kognitivnih profiliranja za predviđanje funkcionalnih i kliničkih ishoda; kombinacija kognitivnih oštećenja bolje objašnjava ishode bolesti od rezultata u pojedinoj kognitivnoj domeni

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						tretman i rezidualne simptome	
Li i sur. (2022)	62 odrasla pacijenta sa shizofrenijom u fazi remisije (30 u eksperimentalnoj grupi); Kina	Randomizirani eksperimentalni nacrt (mjerjenje prije i nakon tretmana od dva tjedna)	Ispitati učinak kognitivnog treninga u virtualnoj stvarnosti (VRCTS) na kognitivne funkcije i kliničke simptome	Početak bolesti, pažnja, brzina procesiranja, radno pamćenje, učenje, rješavanje problema, socijalna kognicija, pozitivni i negativni simptomi	MCCB; PSP; PANSS	Pozitivan učinak na VRCTS-a kognitivne funkcije, posebno u vizualnom učenju i rasuđivanju; pozitivan učinak na smanjenje psihopatoških simptoma	VRCTS ima pozitivan terapeutski učinak na kognitivne funkcije i opće psihopatoške simptome u bolesnika sa shizofrenijom u fazi remisije; VR terapija može dovesti do kognitivnih poboljšanja kod bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi s uobičajenim liječenjem

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
							mi ima minimalne nuspojave
Lim i sur. (2021)	Dvije kohorte pacijenata s dijagnozom shizofrenije ($n=659$; 351 muški; M dobi=38.77, $SD=9.73$, $n=108$; 74 muška; M dobi=37.21, $SD=8.43$) i zdrava kontrolna skupina ($n=1012$; 529 muških; M dobi=36.12, $SD=10.81$); Singapur	Nacrt u dvije vremenske točke (razmak od 10 tjedana)	Identificirati homogene podgrupe pacijenata sa shizofrenijom s obzirom na njihov latentni kognitivni profil te provjeriti longitudinalnu stabilnost i prirodu odnosa tih profila koristeći metodu analize latentnih profila (LTA)	Sociodemografske varijable, verbalno pamćenje, radno pamćenje, verbalna fluentnost, motorička brzina, pažnja, izvršne funkcije, pozitivni i negativni simptomi, trajanje bolesti	BACS; PANSS	Dobivena 4 latentna kognitivna profila (blago oštećeni, $n=334$), dva podtipa umjerenih oštećenja, od kojih jedan ima narušeno izvršno funkcionalno ranje, $n=46$, a drugi nema, $n=332$ te globalno oštećenih, ($n=55$); utvrđena longitudinalna stabilnost profila; radi se o kontinuumu razdvojenom prema	Potvrđena heterogenost kognitivnih oštećenja kod shizofreničara i tri različite grupe kognitivnih podtipova koje najviše razlikuje razina izvršnog funkcionalnog ranja, a kod svih je najizraženija narušenost brzine procesiranja; pogoršanje negativnih simptoma pogoršanj

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						različitim subtipovima; ozbiljnija kognitivna oštećenja povezana s duljim trajanjem bolesti i izraženijom psihopatologijom; pogoršanje negativnih simptoma kroz profile	em kognitivnih oštećenja ukazuje na potencijalnu korist profiliranja u svrhu ciljane kognitivne terapije
Malchow i sur. (2015)	65 odraslih sudionika (47 muških); 22 u eksperimentalnoj grupi oboljelih od shizofrenije ($M=37.3$, $SD=11.7$), 23 zdrava izložena tretmanu	Eksperimentalni nacrt u tri vremenske točke (na početku, nakon 6 tjedana i 3 mjeseca)	Istražiti učinke treninga izdržljivosti u kombinaciji s kognitivnom terapijom na kognitivne funkcije i razinu funkcioniranja	Sociodemografske varijable; fiziološke varijable; farmakološke varijable; pozitivni i negativni simptomi; razina funkcioniranja; brzina procesiranja; pamćenje	Psijhijatrijski intervju; VLMT; WCST; TMT-A i TMT-B; PANSS; GAF; SAS-II; CGI-S	Značajno smanjenje negativnih simptoma nakon tri mjeseca u eksperimentalnoj skupini; značajno poboljšanje u općem funkcioniranju i socijalnoj prilagodbi	Trening izdržljivosti u kombinaciji s kognitivnom terapijom uspješno poboljšao negativne simptome, općeg funkcioniranja i

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
	($M=37.7$, $SD=11.1$), 21 shizofrenija u kontrolnoj grupi ($M=35.8$, $SD=14.4$); Njemačka			; kognitivna fleksibilnost; socijalna prilagodba		i, kao i kratkoročnom dugoročnom pamćenju te kognitivnoj fleksibilnosti	kognitivnih funkcija kod oboljelih od shizofrenije i efektivniji je od zasebnih intervencija
Panovi sur. (2023.)	105 odraslih pacijenata s dijagnozom shizofrenije (39 muških), 60 u kliničkoj remisiji (M dobi=37.25) i 45 rezistentnih (M dobi=39.98); Bugarska	Transverzalni nacrt	Objasniti povezanost između radnog pamćenja i pažnje, kliničkih simptoma te tijeka bolesti i otpornosti na tretman	Sociodemografske varijable, početak i trajanje bolesti, radno pamćenje, pažnja, disocijacija, simptomi dezorganizacije, pozitivni i negativni simptomi, otpornost na tretman	<i>Luria 10-word test</i> ; PANSS; DOCS; DES; HAM-D; <i>Luria 10-word test</i> ; PANSS	68.2% pacijenata na kognitivnim područjima problema s fiksacijom, 38.1% s reprodukcijom i pažnjom; poremećaji pažnje i pamćenja povezani sa simptomima dezorganizacije, disocijacijom i trajanjem bolesti;	Kognitivna oštećenja u radnom pamćenju i pažnji prevladavaju u bolesnika sa shizofrenijom, s težim simptomima kod otpornih na liječenje i povezana su s ozbiljnijim simptomima dezorganizacije; rana procjena

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						poremećaj pažnje i pamćenja izraženiji kod pacijenata otpornih na tretman	kognitivnih simptoma može pomoći u predviđanju progresije bolesti i usmjeravanju liječenja
Rangel i sur. (2015)	253 pacijentasa dijagnozom shizofrenije (70.5% muških, medijan dobi= 38.99, <i>IQR</i> =20.88); Kolumbija	Transverzalni nacrt	Identificirati neurokognitivne tipove oboljelih od shizofrenije koristeći latentnu analizu te utvrditi odnos kliničkim simptomima i obilježjima bolesti	Sociodemografske varijable, održavanje pažnje, izvršne funkcije, facijalno prepoznavanje emocija, radno pamćenje, verbalno učenje, pozitivni i negativni simptomi, globalna razina funkcioniranja	DIGS; DS-CPT; WCST; TAVEC; MTEET; LNST; SANS; SAPS; GAF	Pronađena 4 neurokognitivna subtipa: globalnih oštećenja, oštećenja pamćenja i izvršnih funkcija, oštećenja pamćenja i poteškoća u prepoznavanju emocijate bez poteškoća; teža kognitivna oštećenja pozitivno povezana s negativni	Osobe sa shizofrenijom mogu se prema stupnju i vrsti oštećenja podijeliti u četiri tipa; lošija kognitivna izvedba povezana je s negativnim simptomima i funkcioniranjem, a bolje kognitivno funkcioniranje s depresivnim

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						m simptomi ma i slabijim funkcioniranjem, dok je očuvanje kognicije povezano s afektivnom psihopatologijom; nema razlika u simptomima dezorganizacije	simptomi ma, pokušajima suicida i slabijim pridržavanjem uzimanja lijekova, što može imati korisne kliničke implikacije
Sánchez i sur. (2014)	84 odrasla pacijenta s dijagnozom shizofrenije, od čega 38 u eksperimentalnoj (N muških=27 i M dobi=33.6, SD=9.4) i 54 u kontrolnoj grupi (N	Randomizirano kontrolirano eksperimentalno istraživanje u dvije vremenske točke (u razmaku od 3 mjeseca)	Procijeniti učinkovitost kognitivne remedijacije (REHAC OP) u poboljšanju neurokognicije, kliničkih simptoma i funkcionalnih ishoda	Sociodemografske varijable, brzina procesiranja, radno pamćenje, verbalno učenje i pamćenje, verbalna fluentnost, izvršno funkcioniranje, pozitivni i negativni simptomi, uvid,	Psihijatrijski intervju; WAIS-III; HVL T; Stroop test; Barcelona test; TAP; PANSS; Schedule for the Assessment of Insight; GAF; CGI; DAS-WHO	Eksperimentalna REHAC OP grupa pokazala značajna poboljšanja u kognitivnim domenama, negativnim simptomima, simptomima dezorganizacije i	REHAC OP terapija pokazala se djelotvornom za kronične shizofreničare u vidu poboljšanja neurokognicije, kliničkih simptoma i funkcionalnih

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
	muških=37 i <i>M</i> dobi=36.92, <i>SD</i> =10.5) ; Španjolska		kod kronične shizofrenije	funkcioniranje		veća poboljšanja u funkcionalnosti razliku od kontrolne grupe; promjene u negativnim simptomima i kogniciji predviđaju promjene u funkcionalnim ishodima samo za REHACOP grupu	ishoda te napredak u kogniciji i negativnim simptomima predviđaju promjene u funkcionalnim ishodima
Wells i sur. (2015)	534 odrasla pacijenta sa shizofrenijom, od čega 86 ima shizoafektivni poremećaj (66.5% muških, <i>M</i> dobi=39.2,	Transverzalni nacrt	Identificirati kognitivne subgrupe uzimajući u obzir premorbidnu razinu kognitivnog funkcionalnosti te objasniti	Sociodemografske varijable, premorbidni IQ, verbalno pamćenje, pažnja, jezik, izvršne funkcije, vizualno-spacijalna percepcija,	WTAR; RBANS; WAIS-III; COWAT; SANS; GAF; DIP	Tri kognitivne subgrupe: opadajućih (DG) (44%) s blažim deficitima i narušenom pažnjom; grupa sa slabim	Osobe generalno oštećenih sposobnosti s lošim premorbidnim funkcionalnim rangom u najlošijoj poziciji po pitanju simptoma

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
	SD=10.5) ; zdrava kontrolna grupa (N=635; 44.7% muških; M dobi=41.9, SD=13.5) ; Australija		povezano st različitim subgrupama s ozbiljnost i simptoma i teškoćama u funkcioniranju	pozitivni i negativni simptomi, opće funkcioni ranje		premorbidnim sposobnostima (CG) (26%) i s lošim rezultatima u svim domenama; grupa očuvanih sposobnosti (29%) (PG) sve domene u normalnom rasponu; PG ima najmanje poteškoća u funkcioniranju; DG i PG ne razlikuju se puno po pitanju simptoma i funkcioniranja; kod CG najizraženiji poz. i neg. simptomi i najviše poteškoća	i funkcionalne; osobe očuvanih kognitivnih sposobnosti imaju manje poteškoća u funkcioniranju i stoga trebaju manje podrške od ostale dvije grupe; za očuvanje funkcioniranja važne su intervencije koje mogu spriječiti pad u neoštećenim kognitivnim sposobnostima u ranim fazama bolesti

Autor, godina	Uzorak	Vrsta istraživanja	Ciljevi	Varijable	Instrumenti	Rezultati	Zaključak
						u funkcionalnosti	

U Tablici 1. prikazani su glavni nalazi radova uključenih u analizu. Sva istraživanja uglavnom su uključivala varijable koje se odnose na kognitivne funkcije, kliničke simptome i razinu funkcioniranja. Pet istraživanja bavilo se utvrđivanjem kognitivnih subgrupa na temelju različitih kognitivnih profila. U tri istraživanja korištena je metoda klasterske analiza, a u dva istraživanja latentna analiza. Temeljna razlika između ova dva pristupa jest to što klasterska analiza grupira podatke na temelju njihovih korelacija, pretpostavljajući da povezani rezultati pripadaju istom klasteru, dok latentna analiza ili analiza latentne klase (LCA) pretpostavlja postojanje latentnih varijabli u pozadini (Weller i sur., 2020). U istraživanju Bechi i suradnika (2019) bavili su se identifikacijom kognitivnih profila i objašnjenju doprinosa brzine procesiranja u svakoj od kognitivnih domena. Ostali radovi proširili su varijable od istraživačkog interesa. Gilbert i suradnici (2014) ispitivali su razlikuju li se kognitivne subgrupe u funkcionalnim i kliničkim ishodima te odgovoru na tretman. Wells i suradnici (2015) u klastersku analizu osim trenutnog uključili su i premorbidno kognitivno funkcioniranje te pokušali utvrditi ozbiljnost simptoma i razine funkcioniranja u svakog grupi, odnosno razlike među njima. Rangel i suradnici (2015) imali su za cilj identificirati neurokognitivne subgrupe koristeći latentnu analizu te utvrditi odnos s kliničkim simptomima i obilježjima bolesti, u vidu funkcioniranja i pridržavanja uzimanja terapije. Lim i suradnici (2021), osim što su htjeli identificirati homogene podgrupe s obzirom na latentni kognitivni profil, ujedno su uključili i provjeru replikabilnosti i vremenske stabilnosti profila, kao i njegove prirode te povezanosti s kliničkim simptomima, tako da je istraživanje provedeno u dvije vremenske točke u razmaku od 10 tjedana. Ovo je prvo istraživanje koje je istraživalo longitudinalnu stabilnost, replikabilnost i prirodu profila, koristeći se latentnom analizom. Pitanje prirode profila odnosi se na nepoznanicu oko toga radi li se o kvalitativno različitim subtipovima ili o jednoj dimenziji obilježenoj različitom ozbiljnosti oštećenja. Za razliku od navedenih, Panov i suradnici (2023) nisu se bavili grupiranjem profila i u svom su istraživanju za cilj imali objasniti povezanost između radnog pamćenja i pažnje s kliničkim simptomima i tijekom bolesti, kao i

otpornosti na tretman, a Frydecka i suradnici (2015) također se nisu bavili identifikacijom profila, već usporedbom kognitivnih profila otpornih i neotpornih na tretman te su istraživali povezanost kognitivnih deficita sa simptomima bolesti i uzimanjem terapije.

Preostala četiri istraživanja bavila su se isključivo učincima određene vrste nefarmakološke terapije usmjerene na kogniciju te njezinih kratkoročnih i dugoročnih efekata na kognitivne funkcije, simptome i razinu funkcioniranja. Uglavnom se temelje na kognitivnoj remedijaciji, pa su se tako Buonocore i suradnici (2022) uspoređivali dugoročne učinke kognitivne remedijacije (CRT) naspram standardnog rehabilitacijskog programa (SRT) i kombinacije CRT s kraćom i duljom SRT u vidu napretka u kogniciji i funkcioniranju, deset godina po završetku terapije. Druga istraživanja temeljila su se na kognitivnoj remedijaciji, ali s nešto novijim pristupima. Sánchez i suradnici (2014) istraživali su učinkovitost nove vrste integrativnog programa terapije temeljene na kognitivnoj remedijaciji (REHACOP) u poboljšanju neurokognicije, kliničkih simptoma i funkcionalnih ishoda kod kronične shizofrenije. REHACOP uključuje sve kognitivne domene i temelji se na hijerarhijski strukturiranim vježbama, pozitivnoj povratnoj informaciji, zadaćama i sudjelovanjem obiteljskih članova. Drugu intervenciju koristili su Li i suradnici (2022) koji su u svom eksperimentu ispitivali efekte kognitivnog treninga koji koristi virtualnu stvarnost (VRCTS) na kognitivne funkcije i kliničke simptome na uzorku oboljelih od shizofrenije u fazi remisije. Posljednji rad, Malchowa i suradnika (2015), bavio se istraživanjem efektivnosti treninga izdražljivosti u kombinaciji s kognitivnom remedijacijom u trajanju od 3 mjeseca na kogniciju, funkcioniranje, socijalnu prilagodbu i simptome.

Što se tiče uzoraka, istraživanja uključuju ukupno 2494 osobe s dijagnozom shizofrenije prema DSM (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) ili ICD klasifikaciji (*International Classification of Diseases*). Od toga je 1546 muškog spola, što čini oko 62% ukupnog uzorka. Veličine uzorka kreću se od 40 do 659 sudionika, a prosjek dobi je u rasponu od $M=33.6$ do $M=41.1$ godina uz standardnu devijaciju koja se većinom kreće od 8 do 10 godina. Kriteriji u uzorcima odnose se na odraslu dob (minimalno 18 godina) te su uglavnom isključene osobe koje imaju nedavnu povijest konzumacije opojnih sredstava, mentalnu retardaciju ili neki drugi neurološki ili medicinski poremećaj, kao i stariji od 65 godina. U ukupnom uzorku ima 98 oboljelih od shizofrenije koji su otporni na lijekove te 122 pacijenta u fazi remisije. Također, 86 osoba ima dijagnozu shizoafektivnog poremećaja, što čini svega 16.1% uzorka iz tog istraživanja,

odnosno 3.45% uzoraka svih istraživanja. Uz to, u istraživanja je uključeno ukupno 1670 zdravih osoba koji su raspoređeni u kontrolnim skupinama.

Za ispitivanje kognitivnih sposobnosti u istraživanjima je uglavnom korištena Wechslerova ljestvica inteligencije za odrasle (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (WAIS-III i WAIS-R) ili samo neki njezini subtestovi. S obzirom da se radi o uzorcima shizofreničara, uz WAIS je većinom korišten i BACS (*The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*), kao i TMT (*The Trail Making Test*) koji mjeri pamćenje i izvršne funkcije, a uz njega je za izvršne funkcije korišten i WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*). Osim neuropsiholoških testova, za mjerenje izraženosti simptoma u većini istraživanja korišten je PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) koji uključuje mjere pozitivnih i negativnih simptoma te općih psihopatoloških simptoma. Za mjerenje razine funkcioniranja u različitim domenama, od socijalnog i okupacijskog do psihološkog funkcioniranja, pretežito je korišten GAF (*Global Assessment of Functioning*).

S obzirom na kognitivna oštećenja, oboljeli od shizofrenije mogu se podijeliti u tri temeljne skupine, a čine ih su kognitivno očuvani profil, selektivno oštećeni profil te generalno oštećeni profil. Profili su uglavnom pravilno raspodijeljeni, s nešto više selektivno oštećenih. Generalno oštećeni profil obilježen je slabim rezultatima u svim kognitivnim domenama i ispodprosječnom razinom inteligencije. Selektivni profil postiže granične rezultate s narušenim rezultatima u pojedinim domenama, a razlike između subgrupa na svim varijablama značajne su ($F(2, 45) = 408.12, p < .001$) (Bechi i sur. (2019). Uzimajući u obzir i premorbidno kognitivno funkcioniranje, dobivene su slične subgrupe očuvane kognicije (29%), pogoršane (44%) i kompromitirane (26%), koja je i obilježena premorbidnim i trenutnim lošijim rezultatima u svim kognitivnim domenama (Wells i sur., 2015). Subgrupa pogoršane kognicije odgovara selektivno oštećenoj, s najslabijim rezultatima u području pažnje i blažim teškoćama u izvršnim funkcijama, pamćenju i jeziku. Subgrupa očuvanih sposobnosti i dalje postiže rezultate u normalnom rasponu u svim kognitivnim domenama, ali i dalje značajno lošije od zdrave kontrolne skupine ($p < .002$), no uz malu veličinu efekta za sva kognitivne domene ($d < .7$). Zanimljivo je da su u dva istraživanja koja su koristila latentnu analizu profila dobivene četiri subgrupe. Lim i suradnici (2021) identificirali su dvije vrste selektivno oštećenih profila koji se razlikuju po narušenom izvršnom funkcioniranju ($p < .01$). Rangel i suradnici (2015) dobili su dva profila selektivnih oštećenja, od kojih jedan ima narušeno izvršno funkcioniranje i pamćenje, a drugi narušeno pamćenje i prepoznavanje emocija. Slično, kada su Gilbert i suradnici (2014) u analizu dodali i izvršno funkcioniranje, također su dobili

podjelu selektivno oštećenih na dvije podgrupe koje razlikuje razina izvršnog funkcioniranja. Lim i suradnici (2021) dodatno su istražili da su profili stabilni u periodu od 10 tjedana ($LRT=69,896$, $df=48$, $p > .05$). Što se tiče prirode profila, 4 homogene subgrupe bolje objašnjavaju kognitivnu heterogenost od jednodimenzionalne kognitivne strukture koja se razlikuje prema ozbiljnosti kognitivnih oštećenja ($\Delta AIC = 102.2$, $\Delta BIC = 32.6$).

Osobe sa shizofrenijom najviše poteškoća imaju sa brzinom procesiranja i pažnjom. Kod selektivno oštećenih profila, domene u kojima postižu slabe rezultate odnose se upravo na brzinu procesiranja (Gilbert i sur., (2014) i pažnju (Wells i sur., 2015). Bechi i suradnici (2019) pokazali su da profili imaju slične krivulje kognitivnih rezultata, ali sve podgrupe najviše niskih rezultata imaju u područjima brzine procesiranja i psihomotorne brzine, dok najbolje rezultate postižu u području verbalnog pamćenja. Također, značajni regresijski model ($F(2, 44) = 106.04$, $p < .001$) pokazao je kako brzina procesiranja predviđa rezultate u izvršnom funkcioniranju ($p < .01$, $b = .11$) i verbalnoj fluentnosti ($p < .01$, $b = .13$), a psihomotorna brzina predviđa rezultate u verbalnom pamćenju ($p < .05$, $b = .08$) (Bechi i sur., 2019). Lim i suradnici (2021) dobili su da očuvani profil postiže rezultate oko 0.5 SD ispod prosjeka normalne populacije (jedino su u izvršnom procesiranju jednaki), osim za brzinu procesiranja gdje postižu najlošije rezultate ($M=-1.14$, $SD=0.89$). Selektivno oštećeni ($M_2=-2.12$, $SD=1.07$; $M_3=-2.52$, $SD=0.93$) i globalno oštećeni profil ($M_4=-4.32$, $SD=0.82$) također najlošije rezultate postižu u području brzine procesiranja, s time da je kod malog broja sudionika u 2. subgrupi najlošije izvršno funkcioniranje ($M_2=-4.5$, $SD=0.78$). U istraživanju Frydecke i suradnika (2015) otporni na terapiju postizali su značajno slabije rezultate od neotpornih u područjima selektivne pažnje i brzine procesiranja, ali i kognitivne fleksibilnosti, verbalne fluentnosti i izvršnih funkcija ($p < .01$). Slične nalaze dobili su Panov i suradnici (2023), odnosno da su kognitivna oštećenja izraženija kod otpornih na tretman i imaju viši stupanj disocijacija. Također su ustanovili da gotovo 62.86% sudionika ima poremećaj pažnje, a 69% poremećaj fiksacije i 28.1% poremećaj reprodukcije u području radnog pamćenja.

Rezultati dosljedno pokazuju kako su lošiji rezultati na kognitivnim mjerama povezani s ozbiljnijim simptomima, lošijim funkcionalnim ishodima i slabijom responzivnosti na terapiju. Subgrupa očuvane kognicije ima značajno bolje ishode u vidu funkcioniranja ($M=20.6$, $F=4.6$, $p < .05$) i ozbiljnosti simptoma ($M=-3.9$, $F=5.68$, $p < .05$), a selektivno oštećeni u boljoj su poziciji od generalno oštećenih u vidu simptoma ($p < .05$) i funkcioniranja ($p < .05$) (Gilbert i sur., 2014). Slične rezultate dobili su i Rangel i suradnici (2015), gdje globalno oštećeni imaju značajno izraženije

negativne simptome ($\chi^2=25.703, p < .001$) i slabiju razinu funkcioniranja u posljednjih mjesec dana ($\chi^2=8.39, p < .05$). S druge strane, neoštećeni imaju manju vjerojatnost pridržavanja tretmana, izraženije depresivne simptome i pokušaje suicida, što može biti povezano i s nepridržavanjem uzimanja tretmana. Tri oštećena profila imaju veću vjerojatnost da su nezaposleni, ali nema značajnih razlika među grupama u ozbiljnosti pozitivnih simptoma ($\chi^2=1.67, p > .05$) i simptoma dezorganizacije ($\chi^2= 2.98, p > .05$). Kao i generalno oštećeni, grupa s narušenom trenutnom i premorbidnom kognicijom ima izraženije i sve pozitivne i negativne simptome ($p < .01$), te značajno narušeno funkcioniranje ($F=32.44, p < .001$) sa značajnom veličinom učinka u usporedbi s očuvanom grupom (Wells i sur., 2015). Grupa gdje je došlo do propadanja ima samo izraženiji jedan negativni simptom od očuvane u području avolucije ($p < .01$), dok se u ostalim simptomima i razini funkcioniranja ne razlikuju značajno ($p > .05$) (Wells i sur., 2015). Porast izraženosti negativnih simptoma kroz profile, idući prema kognitivno slabijim rezultatima, dobili su i Lim i suradnici (2022), gdje profil 1 (očuvane kognicije) ima najmanje negativnih simptoma, a profil narušenog izvršnog funkcioniranja (profil 2) ima ozbiljnije simptome od profila očuvanih izvršnih funkcija ($M_1=10.64$ uz $SD= 4.09$; $M_2=13.85$ uz $SD=6.28$; $M_3=13.5$ uz $SD=5.88$; $M_4= 17, 25$ uz $SD=14,76$; $\chi^2=93.22, p < .01$). U pozitivnim simptomima nema značajnih razlika ($p > .01$), ali ima u ukupnom rezultatu kliničkih simptoma ($p < .01$) Osim toga, otporni na lijekove, uz lošije kognitivne rezultate, imaju ozbiljnije negativne simptome ($M_1=22.32$ uz $SD=7.69$ naspram $M_2=25.67$ uz $SD=25.67, p < .05$), iako se od neotpornih na lijekove ne razlikuju u pogledu sociodemografskih varijabli i premorbidnog funkcioniranja ($p > .05$) (Frydecka i sur., 2015). Panov i suradnici (2023) također su dobili da su kognitivna oštećenja ozbiljnija kod otpornih na lijekove te oni imaju veći stupanj disocijacija i izraženije simptome dezorganizacije.

Što se tiče nefarmakoloških terapijskih intervencija usmjerenih na kogniciju, deset godina po završetku standardne terapije u kombinaciji s kognitivnim remedijacijom, očuvanje rezultata najbolje je u domeni verbalnog pamćenja (65%). Najlošije je za domenu brzine procesiranja, gdje je 37.5% zadržalo podjednake rezultate (Buonocore i sur., 2022). No, pokazalo se da kognitivna remedijacija u kombinaciji s duljim trajanjem standardne terapije sprječava pad u brzini procesiranja ($F = 3.59, p < .05$). REHACOP kognitivna remedijacija pokazala se učinkovitom u poboljšanju kognicije u područjima brzine procesiranja, radnom pamćenju, verbalnom učenju i izvršnim funkcijama za razliku od kontrolne skupine ($p < .001$). Također je pokazala značajna poboljšanja u smanjenju negativnih simptoma i simptoma dezorganizacije, kao i dvostruko veći

napredak u općem funkcioniranju ($p < .01$) (Sánchez i sur., 2014). Pokazalo se da poboljšanja u neurokogniciji i negativnim simptomima predviđaju promjene u funkcionalnim ishodima samo za eksperimentalnu grupu ($\beta = -.58, p < .001$) (Sánchez i sur., 2014). Korištenje virtualne realnosti sa simulacijom svakodnevnih situacija poput kupovine u dućanu pokazala se još jednom učinkovitom intervencijom kod shizofreničara u remisiji, u vidu poboljšanja pažnje i prosuđivanja, kao i smanjenju općih psihopatoloških simptoma ($F = 8.40, p < .05$) (Li i sur., 2022). S druge strane, nije utvrđen napredak u funkcioniranju ($F = 2.40, p > .05$) (Li i sur., 2022). Strukturirani trening izdržljivosti u kombinaciji s računalnim oblikom kognitivne remedijacije također se pokazao uspješnom intervencijom (Malchow i sur., 2015). Nakon trajanja terapije od 3 mjeseca, kod eksperimentalne grupe prisutno je značajno poboljšanje opće razine funkcioniranja i socijalne prilagodbe, dok kod grupe koja je bila izložena stolnom nogometu nije (Malchow i sur., 2015). Zanimljivo je i da je u eksperimentalnoj grupi došlo do značajnog smanjenja negativnih simptoma ($\rho = -0.49, p < .05$), a u grupi stolnog tenisa do značajnog smanjenja pozitivnih simptoma ($\rho = -0.44, p < .05$), iako treba uzeti u obzir da uzorak nije bio randomiziran.

5. Rasprava

Različite kognitivne profile možemo grupirati u tri temeljne podskupine, a uključuju: 1.) generalno oštećenu grupu narušenih rezultata u svim kognitivnim domenama, 2.) očuvanu grupu prosječnih ili neznačajno narušenih rezultata u svim kognitivnim domenama i 3.) grupu specifičnih oštećenja koja ima umjerena ili značajna oštećenja u pojedinim domenama. Grupa specifičnih oštećenja u nekim istraživanjima dijeli se na dvije subgrupe koje razlikuje sposobnost izvršnog funkcioniranja (Lim i sur., 2021) ili prepoznavanje emocija (Rangel i sur., 2015), kao varijabla iz područja socijalne kognicije koja se pokazala važnom za razlikovanje profila. Rezultati su u skladu s prethodnom literaturom koja ukazuje postojanje oko četiri do pet profila (Karcher i sur., 2022), s time da profil specifičnih oštećenja predstavlja i profil umjerenih oštećenja te se njegova krivulja nalazi između generalno oštećenih i očuvanih, s pojedinim rezultatima koji padaju na razinu generalno oštećenih.

Najviše pogođene domene su pažnja i brzina procesiranja, s kojima poteškoća imaju čak i oni očuvanih kognitivnih sposobnosti. Zapravo, u svakoj kognitivnoj subgrupi postoji postotak onih koji postižu normalne rezultate u pojedinim domenama, što ukazuje i na prisutan intraindividualni varijabilitet unutar grupa (Bechi i sur., 2019). No, najmanje normalnih rezultata

prisutno je u području brzine procesiranja (Lim i sur., 2021), a uz to imaju i značajne probleme s usmjeravanjem i održavanjem pažnje (Panov i sur., 2023). S obzirom da su brzina procesiranja te usmjeravanje i održavanje pažnje temeljni preduvjeti za više kognitivne funkcije poput učenja i rješavanja problema, čini se da su kod shizofreničara najviše zahvaćene uprave te sržne funkcije. One onda imaju učinak na narušene više kognitivne procese pa zato rezultati u tim višim kognitivnim domenama pokazuju veću varijabilnost jer uslijed djelovanja različitih faktora, kod nekih mogu djelovati narušavajuće, a kod drugih ne, što je također u skladu s literaturom (McCutcheon i sur., 2023). Treba uzeti u obzir kako kod oboljelih od shizofrenije narušena pažnja rezultira pretjeranim usmjeravanjem na unutarnje misli i irelevantne podražaje (Luck i Gold, 2022), što bi samo po sebi moglo imati posljedice na sporiju brzinu procesiranja, zbog nedostatka fokusa, ali i na smanjenu motivaciju zbog koje onda postižu slabije rezultate u ostalim kognitivnim domenama. U istraživanju Panova i suradnika (2023) uočena je fragmentacija pažnje koja se pokazala povezanom s dezorganizirajućim simptomima. Nedostatak aktivne pažnje povezan je s narušenim radnim pamćenjem, što vodi do poremećaja govora i ponašanja te bi to mogao biti mehanizam preko kojeg su povezani simptomi i kognitivna oštećenja. Osim simptoma dezorganizacije, ustanovljena je dosljednija povezanost negativnih simptoma i kognitivnih oštećenja, što se uglavnom veže uz narušeno funkcioniranje, što je u skladu s pretpostavkom o negativnim simptomima kao medijatoru između kognitivnih oštećenja i funkcioniranja (Karcher i sur., 2022). Povezanost s pozitivnim simptomima nije jasna i rezultati su nejednoznačni pa neki pokazuju kako nema razlika u pozitivnim i dezorganizirajućim simptomima s obzirom na kognitivna oštećenja (Rangel i sur., 2015), dok druga pokazuju povezanost i s pozitivnim i negativnim simptomima (Wells i sur., 2015), no ovdje treba uzeti u obzir razlike u korištenoj metodologiji i uzorcima.

Čini se da prisutnost kognitivnih oštećenja u svim domenama pridonosi ozbiljnijim simptomima i narušenijem funkcioniranju, posebno ako je uz to prisutno i narušeno premorbidno kognitivno funkcioniranje (Wells i sur., 2015). Ovaj nalaz ukazuje da kod osoba kod kojih je došlo do kognitivnog propadanja, dobro premorbidno funkcioniranje služi kao nekakav zaštitni faktor u pogledu razvoja simptoma i funkcionalnih vještina. Ipak, važno je uzeti u obzir da i oni očuvane kognicije ipak postižu niže rezultate nego što bi vjerojatno postizali s obzirom na svoje izvorne sposobnosti (Lim i sur., 2021). Osobe globalno očuvane kognicije također imaju poteškoće u vidu socijalnih odnosa i okupacijskog funkcioniranja, što znači da su precizne terapijske intervencije

važne za svaku grupu, neovisno o stupnju kognitivnog oštećenja. Ipak, oni koji i prije bolesti imaju narušene kognitivne sposobnosti koje takvima i ostaju trebaju najviše podrške. Uz globalno narušenu kogniciju i premorbidno kognitivno funkcioniranje, još jedan bitan faktor koji povećava rizik od ozbiljnijih negativnih simptoma i narušenijeg funkcioniranja jest i otpornost na lijekove. Naime, otporni na lijekove postižu značajno slabije rezultate u područjima selektivne pažnje, kognitivne fleksibilnosti, brzine procesiranja, izvršnih funkcija i verbalne fluentnosti (Frydecka i sur., 2015 i Panov i sur., 2023).

Kognitivno profiliranje pokazalo se smislenim za predviđanje ozbiljnosti simptoma i razine funkcioniranja te kombinacija kognitivnih oštećenja bolje predviđa ishode nego rezultati u svakoj domeni zasebno (Gilbert i sur., 2014). Profili su u relativno kraćem periodu longitudinalno stabilni i vjerojatno predstavljaju zasebne kategorije koje se ne odnose samo na kontinuum težine oštećenja (Lim i sur., 2021). Uzimajući navedeno u obzir, otvara se mogućnost, ali i očita potreba za preciznim definiranjem različitih profila prema kojima bi se planirale različite intervencije. To je posebice važno u kontekstu rizika globalno kognitivno oštećenih, s narušenim premorbidnim sposobnostima i s otpornošću na lijekove. Svaka grupa dakako zahtijeva određene terapijske intervencije, pa čak i ona očuvane kognicije, ali te se potrebe razlikuju pa je potrebna veća razina prilagodbe rezultata individualnim potrebama. To bi moglo dovesti do veće efektivnosti i poboljšanja simptoma i opće razine funkcioniranja, gdje bi profili, odnosno različite subgrupe prema kognitivnoj izvedbi predstavljali markere za prognozu i oblikovanje terapijskog procesa.

Što se tiče nefarmakoloških oblika terapija koji zahvaćaju kogniciju, kognitivna remedijacija čini se kao relativno sigurna metoda koja daje obećavajuće i dugoročne rezultate u pogledu smanjenja simptoma i poboljšanja razine funkcioniranja. U usporedbi sa standardnom terapijom, koja uglavnom uključuje neke grupne aktivnosti i iako je i ona djelotvorna, kombinacija kognitivne remedijacije sa standardnom pokazala se kao bolja opcija nego svaka intervencija zasebno (Buonocore i sur., 2022). Što se tiče prethodno spomenute brzine procesiranja kao najnarušenije domene, u periodu od deset godina nakon završetka terapije, ona je napodložnija opadanju te je ovdje dulja terapija koja uključuje kombinaciju efektivnija u sprječavanju pada. Čini se kako je dulja terapija bolji izbor kada su u pitanju narušene kompleksnije kognitivne funkcije poput brzine procesiranja, posebice ako je u kombinaciji više vrsta intervencija (Buonocore i sur., 2022). No, za smanjenje simptoma nije efektivna samo kognitivna remedijacija, već su se i novi programi koji se baziraju na njoj pokazali uspješnima. Iako je KR možda najpopularnija,

REHACOP vrsta integrativne terapije koja uključuje i obiteljske članove, veću posvećenost i povratnu informaciju, pokazala je značajne napretke u više kognitivnih domena. Ovo uključuje i brzinu procesiranja, kao i značajna poboljšanja u smanjenju negativnih simptoma i napredak u funkcioniranju. Nadalje, poboljšanja u neurokogniciji i negativnim simptomima predviđaju promjene u funkcionalnim ishodima samo za grupu izloženu REHACOP terapiji, što pokazuje učinkovitost integracije dodatnih terapijskih zadataka s onim postojećim koji se odnose na kognitivnu remedijaciju. Za poteškoće u radnom pamćenju i izvršnim funkcijama efektivno je korištenje virtualne stvarnosti (VR) jer omogućuje stvaranje nekog svakodnevnog konteksta u kojem su postavljeni različiti zadaci s različitom razinom težine, koji zahtijevaju povećanje kapaciteta radnog pamćenja i usmjeravanje pažnje (Li i sur., 2022). To se pokazalo efektivnim u smanjenju općih psihopatoloških simptoma. Također, strukturirani trening izdržljivosti u kombinaciji s kognitivnom remedijacijom daje bolje rezultate u vidu poboljšanja opće razine funkcioniranja i socijalne prilagodbe. Time se pokazao efektivnijim od obične sportske ili fizičke aktivnosti koja nije u toj mjeri planirana i strukturirana kao trening izdržljivosti (Malchow i sur., 2015). Za ublažavanje negativnih simptoma učinkovitija je kombinacija KR i treninga izdržljivosti, iako i zasebno daju učinkovite rezultate. Čini se da je ovisno o težini oštećenja najvažnije kombinirati više vrsta terapijskih intervencija uz što dulji period trajanja intervencija za dugoročnije rezultate, posebno za zahvaćanje kompliciranijih kognitivnih funkcija, a mogući izbor metoda uz kognitivnu remedijaciju uključuje i korištenje tehnologije, socijalne intervencije, kao i strukturirani oblik fizičke aktivnosti.

5.1. Ograničenja i smjernice za buduća istraživanja

Ovaj pregledni rad temeljen je na uzorku recentnih istraživanja koja smo pronašli pretraživanjem samo nekoliko baza podataka i korištenjem specifičnih ključnih riječi, stoga s oprežnošću treba generalizirati rezultate jer je pitanje njihove reprezentativnosti. Također, uzeti su radovi objavljeni u posljednjih desetak godina kako bi se dobio detaljniji pregled novijih spoznaja i trenutnog stanja, iako su time možda isključeni podaci koji bi dali bogatiji spoznajni doprinos. Možda važno ograničenje odnosi se na činjenicu da nije posvećeno previše pozornosti kvaliteti radova kao ni kvaliteti časopisa u kojima su objavljene i metodološkoj preciznosti. Rad se isto tako većinom usmjeravao na neurokogniciju, čime je zanemarena socijalna kognicija koja se pokazala bitnim faktorom, posebice u idu socijalnog funkcioniranja. Potrebno je uzeti u obzir da se vrednovanje radova temeljilo većinom na transverzalnim istraživanjima koja su koristila

različite uzorke, odnosno oboljelih u različitim fazama shizofrenije, što samo po sebi može imati učinak na različite rezultate pa je pitanje usporedivosti rezultata na temelju tako različitih uzoraka, a u nekim istraživanjima korišteni su mali uzorci ili nerandomizirane skupine u eksperimentalnim istraživanjima. Također, pojam kognitivnih oštećenja u radovima, kao i u ovom preglednom radu temelji se na rezultatima postignutim na kognitivnim testovima, što u stvarnosti nije ekvivalentno zbog nesavršenosti testova, postupka mjerenja, a pitanje je koliko su rezultati odraz nedostatka motivacije pacijenata, a ne narušenih kognitivnih funkcija. Što se tiče metodologije, iako su za mjerenje kognitivnih funkcija, simptoma i funkcioniranja uglavnom korišteni isti testovi ili njihove varijacije, i dalje je prisutna značajna varijabilnost u odabiru testova i njihovih kombinacija, posebice za istraživanje kognicije, što između ostalog znači ograničenu usporedbu. Naime, različiti testovi mogu mjeriti slične konstrukte, ali rezultati mogu biti teže usporedivi zbog različitih normi, ljestvica ili osjetljivosti testova. Isto tako, u nekim istraživanjima korišten je širi raspon testova čime su vjerojatno bolje zahvaćene različite kognitivne funkcije od korištenja samo jednog testa ili mjere. Također je pitanje generalizacije nalaza ovog istraživanja na druge poremećaje iz spektra shizofrenije, budući da je u obzir uzeta isključivo dijagnoza shizofrenije ili u manjem postotku shizoafektivnog poremećaja. Ipak, na temelju nedostataka ovih istraživanja i samog preglednog rada mogu se izvući neke smjernice za buduća istraživanja u ovom području. Za buduće pregledne radove bilo bi dobro uzeti u obzir kvalitetu radova i časopisa u kojima su objavljeni, integrirati spoznaje iz neurokognicije i socijalne kognicije ili usporediti nalaze u području shizofrenije s drugim psihotičnim poremećajima. Što se tiče istraživačkih radova, preporuke se odnose na korištenje većeg seta kognitivnih testova i baterija te provjeru replikabilnosti u slučaju istraživanja kognitivnih profila. Također, potrebna su longitudinalna istraživanja kako bi se utvrdila longitudinalna stabilnost kognitivnih profila u većim vremenskim razmacima. Isto vrijedi i za provjeru efikasnosti terapijskih intervencija s obzirom da ostaje nepoznato što se događa s efektivnošću terapije i nakon perioda od deset godina. Dugoročni i opći smjer istraživanja u ovom području trebao bi se kretati prema integraciji spoznaja u području kognicije i neurobioloških fenotipa, kako bi se barem malo približili konačnom razumijevanju etiologije ovog kompleksnog poremećaja i kako bi se spoznaje mogle primijeniti u terapijske svrhe.

6. Zaključak

Cilj ovog preglednog rada bio je pružiti sustavan pregled i kritički osvrt na postojeća istraživanja kognitivnih oštećenja i njihovih karakteristika kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, te povezanost tih deficita s kliničkim simptomima, razinom funkcioniranja i odgovorom na terapiju. Metoda koja je korištena bila je PRISMA metoda za pretraživanje i analizu relevantnih istraživačkih radova objavljenih u posljednjih deset godina.

Provedba ovog rada relevantna je zbog visoke heterogenosti shizofrenije kao poremećaja, što stvara potrebu za definiranjem kognitivnih profila i utvrđivanjem njihove povezanosti sa simptomima i funkcioniranjem. Rezultati ukazuju na postojanje tri do četiri kognitivne subgrupe oboljelih od shizofrenije, od kojih su najčešći globalno oštećeni, selektivno oštećeni i očuvani kognitivni profil. Profile najviše razlikuje razina izvršnog funkcioniranja, dok su brzina procesiranja i pažnja najizraženije narušene kognitivne domene. Kognitivni profili povezani su s različitom ozbiljnosti simptoma i funkcioniranja, pri čemu su globalno oštećeni pacijenti s narušenim premorbidnim kognitivnim sposobnostima, kao i oni otporni na lijekove najteže pogođeni negativnim simptomima i poteškoćama u funkcioniranju, dok sve subgrupe imaju određenih socijalnih poteškoća.

Jedan od najvažnijih zaključaka jest da kognitivna oštećenja igraju ključnu ulogu u funkcioniranju pacijenata sa shizofrenijom i njihovo razumijevanje može značajno doprinijeti učinkovitijoj terapiji. Brojne terapijske intervencije usmjerene na kogniciju osim kognitivne remedijacije, poput integrativne terapije, korištenja virtualne stvarnosti i strukturiranih treninga izdržljivosti, pokazale su se dugoročno učinkovitima u poboljšanju kognitivnih funkcija i smanjenju simptoma, posebno kada se koriste u kombinaciji i kada imaju dulje trajanje.

Zaključno, ovaj rad ističe važnost definiranja kognitivnih profila u razumijevanju heterogenosti simptoma i obilježja shizofrenije te naglašava potrebu za sveobuhvatnim pristupom u terapiji koji uključuje kognitivne intervencije kao integralni dio terapije. Buduća istraživanja trebala bi ispitati logitudinalnu stabilnost kognitivnih profila te učinke terapijskih intervencija i nakon deset godina po završetku terapije, sve u cilju integracije spoznaja iz psihologije, medicine, neurobiologije i drugih područja kako bi se postiglo što bolje razumijevanje shizofrenije i njezinog liječenja.

7. Popis literature

- Ahmed, A. O. (2020). Cognitive Remediation for Schizophrenia. *Focus*, 18(4), 436–439.
- Akrap, L. i Jakšić, N. (2016). Uloga neurokognitivnih deficita kod shizofrenije-istraživanja i klinička praksa. *Socijalna psihijatrija*, 44(1), 0-13.
- Američka psihijatrijska udruga (2014). *Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje* (5.izd.). Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Bechi, M., Spangaro, M., Agostoni, G., Bosinelli, F., Buonocore, M., Bianchi, L., Cocchi, F., Guglielmino, C., Bosia, M. i Cavallaro, R. (2019). Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia. *Journal of Neuropsychology*, 13(3), 589–602.
- Begić, D. (2011). *Psihopatologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
- Brazo, P., Marić, R. M., Halbecq, I., Benali, K., Segard, L., Delamillieure, P., Langlois-Théry, S., van der Elst, A., Thibaut, F., Petit, M. i Dollfus, S. (2002). Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *European Psychiatry*, 17(3), 155-162.
- Buonocore, M., Spangaro, M., Bechi, M., Trezzani, S., Terragni, R., Martini, F., Agostoni, G., Cocchi, F., Cuoco, F., Guglielmino, C., Bosia, M. i Cavallaro, R. (2022). Cognitive remediation in schizophrenia: What happens after 10 years? *Schizophrenia research. Cognition*, 29, 100251.
- Carruthers, S. P., Van Rheenen, T. E., Karantonis, J. A. i Rossell, S. L. (2022). Characterising Demographic, Clinical and Functional Features of Cognitive Subgroups in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 32(4), 807-827.
- Dawes, S. E., Jeste, D. v. i Palmer, B. W. (2011). Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(8), 929–936.
- Frydecka, D., Beszlej, J. A., Gościmski, P., Kiejna, A. i Misiak, B. (2015). Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 235, 133–138.
- Gilbert, E., Mérette, C., Jomphe, V., Émond, C., Rouleau, N., Bouchard, R. H., Roy, M. A., Paccalet, T. i Maziade, M. (2014). Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(4), 333–343.
- Gold, J. M. i Luck, S. J. (2022). Working memory in people with schizophrenia. Barch, D.M. i Young, J.W. (ur.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework* (str. 241-272). New York: Springer International Publishing.

- Habtewold, T. D., Hao, J., Liemburg, E. J., Baştürk, N., Bruggeman, R. i Alizadeh, B. Z. (2023). Deep Clinical Phenotyping of Schizophrenia Spectrum Disorders Using Data-Driven Methods: Marching towards Precision Psychiatry. *Journal of Personalized Medicine*, 13(6), 954.
- Harvey, P. D., Strassnig, M. T. i Silberstein, J. (2019). Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. In *Journal of Experimental Psychopathology*, 10(3), 1-20.
- Harvey, P. D. (2014). What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 75(2), 34-38.
- Jepsen, J. R. M., Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., Christensen, A. M. R., Nordentoft, M. i Mortensen, E. L. (2013). Profile of cognitive deficits and associations with depressive symptoms and intelligence in chronic early-onset schizophrenia patients. *Scandinavian journal of psychology*, 54(5), 363-370.
- Kahn, R. S. (2020). On the origins of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(4), 291-297.
- Kaki, S., DeRosa, H., Timmerman, B., Brummelte, S., Hunter, R.G. i Kentner, A.C. (2022). Developmental Manipulation-Induced Changes in Cognitive Functioning. Barch, D.M. i Young, J.W. (ur.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework* (str. 241-272). New York: Springer International Publishing.
- Kaneko, K. (2018). Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Medica*, 61(2), 91-102.
- Karcher, N. R., Merchant, J., Pine, J. i Kilciksiz, C. M. (2022). Cognitive dysfunction as a risk factor for psychosis. Barch, D.M. i Young, J.W. (ur.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework* (str. 241-272). New York: Springer International Publishing.
- Keefe, R. S. E. i Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 213(213), 11-37.
- Khamroev, S. B. (2023). Characteristics of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(4), 61-70.
- Kravariti, E., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R. M. i Frangou, S. (2007). Comparative profile analysis of cognitive function in recent-onset and chronic patients with adolescent-onset schizophrenia. *Schizophrenia research*, 94(1-3), 240-244.
- Kuzman, M. R. i Kuharić, D. B. (2023). Očuvanje kognitivnih sposobnosti kod oboljelih od shizofrenije. *Medicus*, 32(1). 47-58.
- Lewandowski, K. E., Baker, J. T., McCarthy, J. M., Norris, L. A. i Öngür, D. (2018). Reproducibility of Cognitive Profiles in Psychosis Using Cluster Analysis. *Journal of the international neuropsychological society*, 24(4), 382-390.

- Li, S. D., Liu, R. C., Sun, B., Wei, N., Shen, Z., Xu, Y. i Huang, M. L. (2022). Effect of Virtual Reality on Cognitive Impairment and Clinical Symptoms among Patients with Schizophrenia in the Remission Stage: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sciences*, *12*(11), 1572-1572.
- Lim, K., Smucny, J., Barch, D. M., Lam, M., Keefe, R. S. i Lee, J. (2021). Cognitive subtyping in schizophrenia: a latent profile analysis. *Schizophrenia bulletin*, *47*(3), 712-721.
- Luck, S. J. i Gold, J. M. (2022). Attention in schizophrenia. Barch, D.M. i Young, J.W. (ur.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework* (str. 241-272). New York: Springer International Publishing.
- Malchow, B., Keller, K., Hasan, A., Dörfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Honer, W. G., Schulze, T. G., Niklas, A., Wobrock, T., Schmitt, A. i Falkai, P. (2015). Effects of Endurance Training Combined with Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 847–858.
- Martínez, A. L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M. T. i Loza, M. I. (2021). Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), 9905-9905.
- McCleery, A. i Nuechterlein, K. H. (2019). Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *21*(3), 239–248.
- McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. i McGuire, P. K. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular psychiatry*, *28*(5), 1902-1918.
- McCutcheon, R. A., Marques, T. R. i Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*, *77*(2), 201-210.
- Medalia, A., Saperstein, A. M., Hansen, M. C. i Lee, S. (2018). Personalised treatment for cognitive dysfunction in individuals with schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, *28*(4), 602–613.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S. i Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *162*(3), 495-506.
- Nuño, L., Guilera, G., Coenen, M., Rojo, E., Gómez-Benito, J. i Barrios, M. (2019). Functioning in schizophrenia from the perspective of psychologists: A worldwide study. *Plos one*, *14*(6), 1-16.
- Panov, G., Dyulgerova, S. i Panova, P. (2023). Cognition in Patients with Schizophrenia: Interplay between Working Memory, Disorganized Symptoms, Dissociation, and the Onset and Duration of Psychosis, as Well as Resistance to Treatment. *Biomedicines*, *11*(12), 3114-3114.
- Rangel, A., Muñoz, C., Ocampo, M. v, Quintero, C., Escobar, M., Botero, S., Marín, C., Jaramillo, L. E., Sánchez, R., Rodríguez-Losada, J., Ospina-Duque, J., Palacio, C., Arango, J. C., Valencia, A. v,

- Aguirre-Acevedo, D. C. i García, J. (2015). Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas españolas de psiquiatria*, 43(3), 80-90.
- Rašan, P. (2023). Shizofrenija–tipovi, razvoj i liječenje. *Psychē: Časopis studenata psihologije*, 6(1), 28-56.
- Raucher-Chéné, D., Lavigne, K. M. i Lepage, M. (2022). Episodic memory and schizophrenia: From characterization of relational memory impairments to neuroimaging biomarkers. Barch, D.M. i Young, J.W. (ur.), *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework* (str. 241-272). New York: Springer International Publishing.
- Sánchez, P., Peña, J., Bengoetxea, E., Ojeda, N., Elizagárate, E., Ezcurra, J. i Gutiérrez, M. (2014). Improvements in Negative Symptoms and Functional Outcome After a New Generation Cognitive Remediation Program: A Randomized Controlled Trial. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 40(3), 707–715.
- Sommer, I. E., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A. i Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—a nation-wide cohort study. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 12.
- Swerdlow, N. R. (2011). Are we studying and treating schizophrenia correctly? *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 1–10.
- Weller, B. E., Bowen, N. K. i Faubert, S. J. (2020). Latent class analysis: a guide to best practice. *Journal of black psychology*, 46(4), 287-311.
- Wells, R., Swaminathan, V., Sundram, S., Weinberg, D., Bruggemann, J., Jacomb, I., Cropley, V., Lenroot, R., Pereira, A. M., Zalesky, A., Bousman, C., Pantelis, C., Weickert, C. S. i Weickert, T. W. (2015). The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: Cognitive, symptom, and functional outcomes. *Npj Schizophrenia*, 1(1), 1-8.
- Zaragoza Domingo, S., Bobes, J., García-Portilla, M. P. i Morralla, C. (2015). Cognitive Performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(3), 146–158.