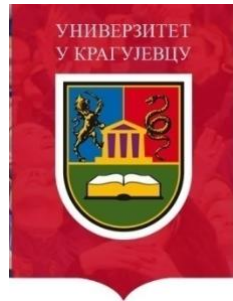


ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ



**ПРОЦЕНА СОЦИЈАЛНЕ КОГНИЦИЈЕ И
НЕУРОКОГНИЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА
СХИЗОФРЕНИЈОМ И БИПОЛАРНИМ
АФЕКТИВНИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ**

Докторска дисертација

Кандидат: др Јелена Ђорђевић

Ментор: проф др Драган М. Павловић

Крагујевац, 2018.

Садржај

1. Увод.....	1
1.1. Схизофренија.....	2
1.1.1. Епидемиологија схизофреније.....	2
1.1.2. Етиопатогенеза схизофреније.....	2
1.1.3. Клиничка слика и ток болести схизофреније.....	8
1.1.4. Морфо-функционалне специфичности схизофреније.....	9
1.2. Биполарни афективни поремећај.....	10
1.2.1. Епидемиологија биполарног афективног поремећаја.....	10
1.2.2. Етиопатогенеза биполарног афективног поремећаја.....	11
1.2.3. Клиничка слика и ток болести биполарног афективног поремећаја.....	16
1.2.4. Морфо-функционалне специфичности биполарног афективног поремећаја.....	18
1.3.Класификациони системикатегоријално/димензионално).....	19
1.4. Концепт психотичног континуума.....	20
1.5. Когниција.....	21
1.5.1. Неурокогниција.....	22
1.5.2. Социјална когниција.....	25
1.5.3. Неурокогнитивна и социокогнитивна процена.....	30
1.6. Значај неурокогнитивне и социокогнитивне процене код болесника са схизофренијом и биполарним афективним поремећајем.....	33
2. Циљеви и хипотезе истраживања.....	35
2.1. Циљеви.....	35
2.2. Хипотезе.....	36

3.Методологија истраживања	37
3.1. Испитаници.....	37
3.2. Процедура	39
3.3. Инструменти и мере.....	43
3.4. Снага студије и статистичка обрада података.....	48
4.РЕЗУЛТАТИ.....	50
4.1. Опис узорка.....	50
4.1.1. Тежина симптоматологије	56
4.2. Адаптација и психометријска евалуација тестова социјалне когниције	58
4.2.1. Психометријска анализа „ <i>Reading the mind in the eyes test</i> “	58
4.2.2. Психометријска анализа <i>Faux Pas</i> теста	67
4.2.3. Полне разлике на тестовима социјалне когниције	74
4.3. Неурокогнитивна процена.....	75
4.4. Социокогнитивна процена	81
4.4.1. Неурокогниција и социјална когниција и године образовања	84
4.4.2. Однос неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита код болесника који болују од шизофреније и биполарног афективног поремећаја	86
4.4.3. Процена утицаја клиничких карактеристика болести на неурокогнитивни и социокогнитивни дефицит.....	88
4.4.4. Процена утицаја херeditарне оптерећености на неурокогнитивни и социокогнитивни дефицит код шизофреније и биполарног афективног поремећаја ..	90
4.4.5. Процена утицаја тежине симптоматологије неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на квалитет живота и функционални исход	91
4.4.6. Процена утицаја лекова на степен дефицита у шизофренији и биполарном афективном поремећају.....	96
5. Дискусија	100

5.1. Дескриптивна статистика	100
5.2. Психометријска валидација тестова социјалне когниције	102
5.2.1. Психометријска валидација теста „ Reading the Mind in the Eyes Test “	102
5.2.2. Психометријске карактеристике и валидација Faux Pas теста	106
5.2.3. Полне разлике на тестовима социјалне когниције	108
5.3. Неурокогнитивна процена	109
5.3.1. Неурокогнитивни дефицит у шизофренији	109
5.3.2. Неурокогнитивни дефицит у биполарном афективном поремећају	117
5.3.3. Однос неурокогнитивних дефицита шизофреније и биполарног афективног поремећаја	123
5.4. Социокогнитивна процена	125
5.4.1. Социјална когниција у шизофренији	125
5.4.2. Социјална когниција у биполарном афективном поремећају	131
5.4.3. Однос социјалне когниције шизофреније и биполарног афективног поремећаја	139
5.5. Утицај неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на функционални исход и квалитет живота код шизофреније и биполарног афективног поремећаја	141
5.6. Утицај лекова на когнитивни дефицит и функционални исход код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем	148
6. Закључци	153
7. Ограничења студије	156
8. Референце	157
9. Прилози	196

1. Увод

Процена социјалне когниције и неурокогниције у неуроразвојним болестима и ендогеним психозама, као што је шизофренија и биполарни афективни поремећај, је од фундаменталног значаја у расветљавању когнитивних и биолошких основа болести карактерисаних тешким оштећењима у социјалном понашању.

Развој психијатријске мисли тесно је повезан са развојем научног мишљења о когнитивним процесима. Интелектуални дефицит као инхерентни део клиничке слике ендогених психоза бележи се на самом почетку разумевања појма психозе. Иницијално се за психозе сматрало да представљају стања менталне измењености код којих је један од кардиналних знакова пад когнитивних процеса, те отуда и термин рана деменција (*dementia praecox*), као први термин за тешко душевно обољење као што је шизофренија. Когнитивни дефицит је послужио као основа за прва нозолошка и категоријална размишљања, у прилог чега говори и рано разликовање између шизофреније и манично депресивне психозе, базирано на присуству код шизофреније, односно недостатку интелектуалног дефицита код манично депресивне психозе.

Неуропсихолошка теорија полази од претпоставке да су психотични поремећаји последица церебралне дисфункције и да клиничка симптоматологија има неурофункционалне корелате, односно да је могуће повезати психолошки дефицит са местом можданог оштећења. Разумевање психозе, прецизније, схватање критичне тачке слома неуропсихолошких процеса када актуелна реалност бива замењена другом, за болесника стварном реалношћу, кључна је одредница биолошких, молекуларних, генетичких и неуроразвојних теорија.

1.1. Схизофренија

Схизофренија (СХ) је хронично душевно обољење, рецидивантног тока које се манифестује мултиплим знацима и симптомима и укључује поремећај различитих психичких функција (емоција, мишљења, вољне делатности и виталних динамизама) (NIMH 2016; АРА, 2013).

1.1.1. Епидемиологија схизофреније

Схизофренија је убикуитарно обољење и погађа 1% опште популације (Owen et al, 2016). Светска здравствена организација (СЗО) означила је СХ као једну од десет најчешћих болести које доприносе укупном оптерећењу болести светске популације (*The Global Burden of Disease*) (Murray, Lopez, 1997). Интернационалне епидемиолошке студије процењују инциденцу између 0.11 до 0.69 на 1000 (McGrath et al, 2008), у 98% случајева почетак болести је пре 40.године живота (Girard, Simard, 2008), чешће се јавља код мушкараца (1,4:1) (Abelet al, 2010). Животни век болесника са СХ је краћи у односу на општу популацију, не само због суицидалности (Hog, Taylor, 2010), већ пре свега због преране смрти услед кардиоваскуларних обољења (Kritharides et al, 2017).

1.1.2. Етиопатогенеза схизофреније

Историјски посматано, постојало је мноштво идеја које су имале за циљ да објасне биохемијске узроке СХ, међутим узрок до данас није откривен. Истраживања етиологије и патогенезе СХ усмерена на неуробиолошке процесе, разматрају промену генске експресије, неуроразвојну и неуродегенеративну теорију, неуроимунолошку теорију, хипоксично оштећење мозга. Досадашња истраживања не пружају убедљив доказ за било коју специфичну етиолошку теорију СХ, што указује на етиопатогенетску хетерогеност ове болести (Fatemi, Folsom, 2009; Gupta, Kulhara, 2010; Vuoli et al, 2016).

1.1.2.1 Биохемијски концепт шизофреније

1.1.2.1.1. Допаминска хипотеза о позитивним и негативним симптомима психоза

Према допаминској теорији СХ суштину неурохемијског дисбаланса чини супкортикална (стријатална) хипердопаминергија која је одговорна за позитивни синдром (посредована Д₂, Д₃ и Д₄ рецепторима) и кортикална (префронтални кортекс-ПФК) хиподопаминергија одговорна за негативни синдром и когнитивну дисфункцију (посредована Д₁ и Д₅ рецепторима). Њихов однос је такав да кортикални инхибира супкортикални допаминергички систем (Berman, Weinberger, 1990; Davis et al, 1992). Можда је знатно прецизнији савремени назив мезолимбичка допаминска хипотеза позитивних психотичних симптома (Stahl, 2013), пошто се сматра да хиперактивност у овом путу има важну улогу у настанку аудитивних халуцинација, суманутости и поремећаја мишљења. Настанак халуцинација повезан је са дисмодулацијом тока информација од вентралног стријатума до таламуса и кортекса, узрокованих повећаном допаминергичком активношћу у мезолимбичком путу (Kumar et al, 2009). Хиперактивност у овом путу тесно је повезана са појавом екстраверзије (Depue, Collins, 1999), агресивности, импулсивности (Cardinal, 2004; Olijslagers et al, 2006).

Прогресивно погоршање симптома, бихејвиорални дефицити описани као негативни симптоми и когнитивни симптоми, функционално се могу дефинисати и делом објаснити прогресивним дегенеративним процесом у мезокортикалном допаминском путу услед повећане ексцитотоксичке активности глутаматергичког система (Davis et al, 1991; Yoshimura et al, 2016; Schwartz et al, 2012). Повећање нивоа допамина у мезокортикалном путу може побољшати негативне симптоме, или чак и когнитивне симптоме (Remington et al, 2016).

1.1.2.1.2. Серотонинско-допаминска теорија

Резултати досадашњих истраживања указују на чињеницу да поремећај серотонинске функције корелише са негативним синдромом импликујући кључну улогу односа 5-ХТ₂/Д₂ рецептора (Roth, Meltzer, 1995). Метаболизам серотонина је евидентно поремећен код неких шизофрених болесника, при чему је могућа и хиперсеротонинергија и

хипосеротонинергија. Тачније говорећи, антагонизам на серотонинским (5-хидрокситриптаминским) рецепторима типа 2 (5 HT-2) наглашаван је као важан у смањивању психотичних симптома и отежавању развоја поремећаја покрета везаних за допамински D-2 антагонизам (Akhondzadeh et al, 2001). Истраживања поремећаја расположења указала су на значај серотонинске активности у суицидалном и импулсивном понашању, какво могу показивати и шизофрени болесници (Korpi et al, 1986, Ryding et al, 2006; Zhang et al, 2014).

1.1.2.1.3. Норадренинска хипотеза

Хиперактивност овог система у оквиру шизофреније повећава будност и активира пажњу али недовољно дискриминише информације које следствено томе не могу да буду адекватно обрађене, те преплављују централни нервни систем (ЦНС) и изазивају патолошку идеацију и поремећај когниције (Yamamoto et al, 2004).

1.1.2.1.4. Холинергичка теорија

Суштину неурохемијског дисбаланса ове, у ствари холинергичко-допаминске теорије чини хиподопаминергија и хиперхолинергија (хипертонус холинергичког система). Она се базира на чињеницама да су и негативни синдром у СХ и паркинсонизам удружени са холинергичком хиперактивношћу (Tandon, Greden, 1989). Дисбаланс холинергичке трансмисије повезан је са настанком когнитивне детериорације болесника са СХ (Veselinovic et al, 2015).

1.1.2.1.5. Глутаматергичка теорија

Све је више доказа да би дисфункција глутаматергичке неуротрансмисије, посредоване путем N-methyl-D aspartat (NMDA) антагонизма, могла да буде кључни механизам у патофизиологији СХ (Müller, Schwarz, 2007; Genius et al, 2013; Goff, 2015). Једини антагонист NMDA рецептора који се јавља природно у хуманом ЦНС-у је кинуренинска киселина (Stone, 1993). Кинуренинска киселина повећава активност допаминских неурона у вентралној тегменталној регији, те на тај начин доводи до хипердоминергије и испољавања следствених психотичних поремећаја (Müller, Schwarz,

2007).

1.1.2.2 Неуродегенеративна и неуроразвојне теорије схизофреније

Неуродегенеративна хипотеза своје почетке бележи у описима СХ које је дао Крепелин (Lehmann, Van, 1997). Присуство функционалних и структурних абнормалности потврђених неуроимицинг студијама мозга схизофрених болесника упућује на чињеницу да је то неуродегенеративни процес са прогресивним губитком неуралне функције (Rund, 2009). Ова хипотеза СХ претпоставља да неурони дегенеришу због изразите ексцитаторне неуротрансмисије у глутаматергичким неуронима (Nguimfack, 2002). Међутим мета аналитичка студија из 2009.године не налази поуздане доказе у досадашњим истраживањима који би у потпуности могли да потврде неуродегенеративну природу болести (Rund, 2009).

Неуроразвојне теорије упућују на рану, могуће и конгениталну дисплазију можданог ткива, а пре свега ростралног дела хипокампуса и дорзолатералног префронталног кортекса (Lipska, 2002; Selemon, 1995). Сматра се да изостанак повратне кортикофугалне модулације од стране мезокортикалног допаминергичког система код особа са инсуфицијентним префронталним кортексом и хипокампусом, условљава настанак хипердопаминергије у мезолимбичком систему што се клинички манифестује психотичном декомпензацијом (Weinberger, 1987). Конзистентан налаз свих патохистолошких студија мозга схизофрених болесника указује на одсуство глиозе. Овакав налаз указује на то да се лезија можданог ткива у СХ вероватно догађа пре него што глија достигне функционалну зрелост да реагује на оштећење, а то је у трећем тромесечју ембрионалног развоја (Conrad, 1991; Akabarian et al, 1993; Harrison, 1995; Raedler et al, 1998; Weinberger, Marengo, 2003). Овај модел патогенезе не противречи бројним хипотезама о етиологији болести као што су генетска, имунолошка теза о интраутериној инфекцији или експозицији токсинима. Заправо овај модел имплицира размишљање о међусобној повезаности различитих билошких, имунолошких и психосоцијалних фактора (Rapoport et al, 2012; Feigenson et al, 2014; Slokar, Hasler, 2016).

1.1.2.3. Неуроимунолошке теорије

Крепелин је још у 19. веку сугерисао постојање везе између инфекције и каснијег настанка психозе, и сматрао је да су промене у глијалним ћелијама једна од четири основне промене у мозгу (Kraepelin, 1899). Докази изведени на основу многобројних студија сугеришу повезаност између измењеног инфламаторног одговора и настанка СХ, заједно са структурним променама мозга. Системски инфламаторни одговор покреће активацију микроглије, што резултира ослобађањем проинфламаторних цитокина у ЦНС-у и посредује у бихејворалним изменама (Dantzer, 2001) и настанку менталних поремећаја. Експериментално је потврђено да стрес може да доведе до ослобађања проинфламаторних цитокина (Sparkman, Johnson, 2008). Киндлинг и сензитизација имуног одговора представљају базу стресом-индукованог инфламаторног одговора у психијатријским поремећајима (Sparkman, Johnson, 2008).

Неколико студија је показало повишене концентрације појединих цитокина у плазми/серуму/цереброспиналном ликвору (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, *tumor necrosis factor - alpha TNF alpha* (Dunjic-Kostic et al, 2013; Mittleman et al, 1997). *Tumor necrosis factor alfa* предложен је као „*trait*” маркер СХ, обзиром да је повишен у акутној фази, али и да остаје исти након третмана (Miller et al, 2011), док се препоставља да би IL-6 могао бити „*state*“ маркер самог акутног погоршања (Naudin et al, 1997). Повишене концентрације IL-6 се доводе у везу са негативном симптоматологијом, акутном али и хроничном резидуалном формом СХ, терапорезистенцијом, дужином болести (Müller, 2000; Akiyama, 1999). Сматра се да терапија антипсихотика утиче на цитокински дисбаланс (Akiyama, 1999). Повишени нивои могу да имају значајну улогу у настанку когнитивног оштећења и представљају инфламаторни маркер детериорације (Frydecka et al, 2015).

1.1.2.4. Генетски фактори

Схизофренија спада у групу обољења познатих као сложени генетски поремећаји. Студије близанаца и адоптивне студије постале су основа истраживања молекуларно генетских фактора ризика. Ризик за појаву болести према Tsuang и сарадницима је: 2% за

трећи степен сродства, 6% за други степен, 9% за први степен сродства (Tsuang et al, 2001). Схизофренија је високо наследни поремећај, међутим, већина болесника нема породичну историју психозе. Генетика психотичних поремећаја, према доказима великог броја епидемиолошких, клиничких, молекуларних и генетичких истраживања, заобилази познати Менделијански модел преношења, у литератури познат као „Дарвинов парадокс“ (Keller, Miller, 2006). Познато је да је репродуктивна способност болесника смањена чему доприносе и други биопсихосоцијални чиниоци (Kallmann, 1938). Међутим, психотични поремећаји заобилазе природну селекцију генома, те је преваленца схизофрених поремећаја и даље готово непромењена. Налази компензаторног повећања фертилитета сродника оболелих од СХ нису реплицирани, те тако до данас, за ово питање, осим мноштва алтернативних објашњења, нема научно поткрепљених доказа (Haukka, 2003; Svensson, 2007). Актуелни генетички приступ представља мултифакторски модел према којем, не само да је за појаву болести потребна полигенска основа, већ и специфична интеракција гена са окружењем (епигенетски механизми). Однедавно се све већи нагласак ставља на потенцијалне улоге епигенетских механизма и анализу експресије протеин кодирајућих гена (DeLisi et al, 2002). ДНК (дезоксирибонуклеинска киселина) метилација као кључни епигенетски механизам у развојној регулацији важна је у процесима неурогенезе (Costello, 2003), синаптичкој пластичности и памћењу (Levenson et al, 2006).

Актуелни налази генетичких студија издвајају неколико гена за које се сматра да би могли имати улогу у настанку болести: неурорегулин (NRG-1, 8p21-p12), дисбиндин (DTNBP1,6p22.3), G72 (13q34)/Д-амино оксидаза (DAAO, 12q24), пролин дехидрогеназа (PRODH2, 22q11.21), катехол-О-метил-трансфераза (COMT, 22q11.21) и регулатор Г протеин сигнала (RGS-4,1q21-q22) (Salleh,2004).Студије идентификују и маркере вулнерабилности за СХ, при чему су неки од њих неуропсихолошки дефицити (Tuulio-Henriksson, 2005), неуромицинг налази нпр. *corplus callosum* (Narr et al, 2002), неуролошки знаци и клиничке димензије (Cardno et al, 2002). Значајна херeditабилност пронађена је за функције радне меморије, чиме је сугерисано да неурокогнитивне мере, могу пружити валидне квантитативне фенотипске особине за анализу повезаности у потрази за предиспозитивним генима за СХ (Tuulio-Henriksson, 2005).

1.1.3. Клиничка слика и ток болести схизофреније

Крепелин је нагласио концепт кључних карактеристика овог поремећаја под називом који је изабрао: то је болест која почиње у раном узрасту („прекок“) и има релативно хроничан ток који карактерише значајно когнитивно („деменција“) и социјално оштећење. Схизофренија напредује од дуге асимптоматске фазе, преко продромалне фазе почетка суптилних негативних симптома у касној 2. и почетком 3. деценије (Larson et al, 2010). Активна фаза болести почиње и наставља се током 3. и 4. деценије са деструктивним позитивним симптомима, а карактерише је флукутирајући ток, при чему се болесници никада у потпуности не враћају на преморбидни ниво функционисања. Коначно, болест може да достигне статичну фазу, стабилни ниво сиромашног социјалног функционисања и изражених негативних и когнитивних симптома у 5. деценији или касније (Lieberman et al, 2001).

Позитивни симптоми се генерално рефлектују као бихејвиорални ексцес и укључују делузије, халуцинације, поремећај говора и комуникације, дезорганизовани говор и понашање, кататоно понашање и агитацију (Dean, 2012). Негативни симптоми у СХ као што су заравњени афекат, емоционално повлачење, пасивност, апатија и социјално повлачење, потешкоће у апстрактном мишљењу, стеротипно мишљење и недостатак спонтаности су најчешће сматрани редукцијом нормалних функција, а повезују се са дужим периодима хоспитализације и лошим социјалним функционисањем (Rosen et al, 1984). Извесно је да ће болесници имати дисторзије у способности да интерреагују са другима када су позитивни симптоми изван контроле. Међутим, степен негативних симптома значајније ће одредити да ли ће болесници са СХ моћи да живе независно и одржавати стабилне социјалне релације и вратити се својим преморбидним улогама (Milev, 2005). Иако је јасно да се негативни симптоми могу јавити пре појаве позитивне симптоматологије, паралелно са позитивним симптомима током егзацербације болести и по нестанку позитивне симптоматологије и даље се дискутује на тему чији је предиктивни значај већи (Bowie, Harvey, 2006; Milev, 2005).

Софистициранији и компликованији начин описивања симптома СХ, који је формално непрепознат у званичним дијагностичким критеријумима за СХ, базира се на налазима многих студија које супкатегоришу симптоме болести у пет димензија, где су

укључени не само позитивни и негативни симптоми већ и когнитивни, агресивни и афективни симптоми (Lindström, Knorrng, 1993; Lindenmayer, 1994). Тешко је раздвојити симптоме формалне когнитивне дисфункције од симптома афективне дисфункције и негативних симптома (Savilla et al, 2008) али истраживања покушавају да локализују специфичне зоне мождане дисфункције за сваки домен симптома у СХ са циљем развијања бољих терапијских протокола нарочито за често занемариване негативне, когнитивне и афективне симптоме СХ (Bowie, Harvey, 2006; Ramsay et al, 2017; Kanchanatawan et al, 2017).

1.1.4. Морфо-функционалне специфичности схизофреније

Морфометријске *in vivo* студије мозга болесника са СХ методом компјутеризоване томографије (СТ - computed tomography) и магнетне резонанце (MRI –magnetic resonance imaging) показале су смањен волумен коре великог мозга, проширење латералних комора, редукцију у подручју ростралног хипокампуса, перивентрикуларних супкортикалних једара као и смањени број неурона у префронталној и лимбичкој кори (Buckley et al, 2005, Lieberman et al, 2005). Ове морфолошке абнормалности су широко заступљене и не односе се само на једну субпопулацију схизофрених болесника (Buckley et al, 2005). Проширење треће и латералних комора ликворног система су најконзистентније регистроване абнормалности у СХ (Sporn et al, 2003). Смањен волумен сиве масе у медијалним темпоралним, супериорно темпоралним и префронталним регионима асоциран је са дефицитима у епизодичној меморији, процесирањем аудитивних информација, краткорочној меморији и процесом доношења одлука (Karlsgodt et al, 2010). Абнормалности сиве масе код СХ су делимично херeditарне, као што је приказано у студијама близанаца, а делимично су модулисане изложеностима интраутериним ризико факторима, као што је фетална хипоксија (Cannonet al, 2003). Лонгитудиналне MRI студије сугеришу прогресивну природу морфофункционалних абнормалности у време појаве прве психотичне епизоде наглашавајући да би редукција префронталног кортекса могла да има улогу примарног патолошког процеса у настајању симптома (Karlsgodt et al,

2010). Студије функционалне магнетне резонанце (fMRI) и позитрон емисионе томографије (PET – position emission tomography) указују на постојање промена и код особа које су у генетском и клиничком ризику за СХ (MacDonald et al, 2009) .

Поред наведених морфолошких абнормалности, десетак студија је указало на постојање редукције корпус калозума код схизофрених болесника у односу на здраве контролне субјекте (Downhill et al, 2000; Whitford et al, 2010). Истраживањима је потврђена промена величине и облика корпуса калозума, маркирајући редукцију постериорног сегмента корпус калозума као специфичне промене код СХ. Величина корпус калозума директно варира са дужином болести што је можда индикативно за прогресивну природу процеса. Разлике у величини и облику корпуса калозума су у складу са хипотезом смањеног интерхемисферног конективитета у СХ (Downhill et al, 2000).

1.2. Биполарни афективни поремећај

Биполарни афективни поремећај (БАП) је душевно обољење са проминентим поновљеним епизодама измене поларитета расположења, целоживотном вулнерабилношћу и мултиплим дисфункцијама индивидулног психичког, когнитивног и социјалног функционисања (Anderson et al, 2012; АРА, 2013).

1.2.1. Епидемиологија биполарног афективног поремећаја

Епидемиолошки подаци показују да је преваленца БАП у општој популацији 1-1,5% (Bebbington, Ramana, 1995) у неким студијама и до 2% (Oldani et al, 2005). Преваленца је једнака код оба пола. Поремећај се најчешће јавља у раној младости, у просеку око 21. године живота, подједнако код мушкараца и жена. Преваленца биполарног поремећаја касног почетка је око 10 %, док око 5% болесника има почетак болести после 60-е године старости (Prabhakar, Valon, 2010). Већина особа оболелих од биполарног поремећаја након епизода постиже пуну ремисију, међутим новија истраживања показују да чак 20-30%

особа показује лабилност расположења и лошије интерперсонално и радно функционисање (Rosa et al, 2010; Strejilevich et al, 2013). Пројекат "*The medical practice demonstration information*" (1979) процењује да нелечене жене са почетком биполарне болести око 25. године "губе" 9,2 године живота и 14,2 године значајних (великих) животних активности. Око 15% депресивних болесника има покушај самоубиства (чешће у оквиру депресивне епизоде биполарног поремећаја) (Tidemalm et al, 2014).

1.2.2. Етиопатогенеза биполарног афективног поремећаја

Сагледавањем из различитих перспектива улажу се напори да се сазнања интегришу у кохезивну целину, која би одговорила на хипотезу да свака индивидуа има „језгро” фактора и то: генетских, развојних, срединских, социјалних, психолошких, који се међусобно комбинују да би "дозволили"или "заштитили" од појаве менталног поремећаја (Greist, Jefferson, 1992). Предложене су бројне теорије које указују на специфичне неурохемијске и неуропептидне системе, фокалне лезије у одређеним регионима мозга и селективну дисфункцију неуроналних кругова, међутим, јединствени неуробиолошки механизам настанка БАП још увек није идентификован (Munee, 2016).

1.2.2.1. Биохемијски концепт биполарног афективног поремећаја

Екстензивни напори да се идентификују конзистентне биохемијске абнормалности код болесника са поремећајем расположењабили су само делом успешни. Ниједна појединачна неуротрансмитерска абнормалност не може у потпуности да објасни патофизиологију и са њом повезане констелације расположења, моторне активности, когнитивне и соматске манифестације (Miklowitz, Johnson, 2006).Оригинална катехоламинска хипотеза афективних поремећаја(Bunney,Davis, 1965;Schildkraut,1965), фокусирана је на дефицитнорадреналина. Нешто касније настаје и индоламинска теорија настанка афективних поремећаја која их објашњава дефицитом серотонина (Corpen, 1967). Обе поменуте хипотезе одликује заједничко становиште које полази од тогада

премало неуротрансмитера (НА и/или5-ХТ) узрокује депресију, а превише манију, а засноване су на механизму дејства антидепресива. Нажалост, ове дефицит-ексцес теорије показале су се инсуфицијентним, па су касније биле прошириване и прерађиване. Тако је настала и "пермисивна хипотеза" афективних поремећаја, према којој депресије и маније повезује заједнички вулнерабилитет, централни дефицит серотонина (Prange et al, 1974). Претпоставка је да је кључна улога централног серотонинског система модулирање, пригушивање или инхибиција различитих функција које се одвијају посредством других неуротрансмитера. Мезолимбички допаминергички пут модулира испољавање емоција, процеса учења и способност уживања. Сматра се да снижење мезолимбичке и мезокортикларне допаминске активности утиче на појаву анхедоније, моторне успорености и моторних поремећаја (Prange et al, 1974; Mahmood, Silverstone, 2001; Maletic, Raison, 2014).

1.2.2.2 Неуробиолошки модели биполарног афективног поремећаја

Grahame-Smith је ослањајући се на "теорију о селекцији неуроналних група", предложио теорију која се заснива на поремећају синаптичке хомеостазе као подлози поремећаја расположења. Хомеостатски дисбаланс је последица неуробиолошких утицаја како из „спољашњег”, тако и из "унутрашњег" света индивидуе. Хомеостатски процеси и сами могу бити предмет генетских или епигенетских утицаја. Према овом моделу, примарна абнормалност код поремећаја расположења је у систему одговорном за одржавање синаптичке хомеостазе. Овакво сагледавање увело је нову, данас актуелну идеју по којој су синаптогенеза, неурални раст и ремодулирање синаптичких веза активни у мозгу одраслих - синаптички и неурални пластицитет (Grahame-Smith, 1989; Clement, Grahame-SmithElliott, 1998). Физиолошко функционисање неуротрофичног система захтева неуромодулаторно /паракрину/ неуротрофичну функцију моноамина, посебно серотонина, али вероватно и норадреналина, који даље могу деловати заједно са другим факторима, на ослобађање неуротрофичних фактора као што је мождани неуротрофични фактор раста (*Brain derived neurotrophic factor* - BDNF) (Maletic, Raison, 2014).

1.2.2.3. Неуроендокрине теорије

Дисрегулација хипоталамо-хипофизно-адреналне осе (ХХА) је најефикаснији биолошки предиктор релапса афективних дестабилизација код БАП и меланхоличних депресивних болесника (Carroll et al, 1981; Duffy et al, 2012). Оса ХХА је централна у контроли реакција на стрес и регулисања емоционалних процеса. Постоји утврђена веза између расположења и стања кортизолемије, као и студије које пружају јаке доказе о биолошкој поузданости ове асоцијације (Duffy et al, 2012). Неуримицинг методама уочено је да код болесника са БАП и великим депресивним поремећајем постоји повећање волумена хипофизе (Delvecchio et al, 2017), и овакав налаз могао би да представља потенцијални заједнички неуробиолошки маркер ових болести. Абнормалности указују на оштећен механизам повратне спреге, што представља могућу последицу патолошке функције или редукције броја глукокортикоидних рецептора (McQuader, Young, 2000).

1.2.2.4. Неуроимунолошке теорије

Према цитокинској хипотези проинфламаторни цитокини су означени као кључне неуромодулаторне супстанце које имају централну улогу у координацији бихејвиоралних, неуроендокриних и неурохемијских испољавања, које се могу сматрати кључним чиниоцима када је у питању настанак БАП (Hamdani et al, 2013). Генерално, налази указују на чињеницу да су манија и, у мањој мери биполарна депресија, повезане са проинфламаторним статусом (Barbosa, 2011). Инфламаторни имуни одговори резултирају неуропрогресијом болести, убрзаном атеросклерозом, дислипидемијом, резистенцијом на инсулин и повећаним морталитетом (Gama et al, 2013). Клинички и претклинички докази указују на то да афективне дестабилизације ремете хомеостазу између запаљенских механизма, оксидативних процеса и неуропротективних механизма, доводе до митохондријалне дисфункције и коначног активирања апоптотске каскаде и смрти неурона (апоптоза) (Fries et al, 2012; Brietzke, 2009). Овај циклус догађаја дефинисан је као "неуропрогресија" и повезан је са вулнерабилношћу појединца на психолошки стрес, редуктивним можданим променама и последичним когнитивним оштећењем (Berk et al, 2010). "*Monocyte-T-cell theory of mood disorders*", таргетира активацију микрогилије као

етиолошки чинилац у настанку болести (Maes, 2011). Индиректни докази сугеришу хипокампус као потенцијални фокус неуроинфламације. Студија Хармана и сарадника потврђује фокалну неуроинфламацију десног хипокампуса код БАП тип 1 (Naarman et al, 2014).

Биполарни афективни поремећај се карактерише високим периферним нивоима проинфламаторних цитокина, као што су интерлеукини (посебно IL-6, IL -2P, IL-1бета), фактора туморске некрозе (TNF- α) и ћелијских TNF- α рецептора (TNF R1) (Barbosa et al, 2011) као и повишеним концентрацијама Ц-реактивног протеина (CRP) (Kunz et al, 2012; Gimeno et al, 2009; Myint et al, 2009). Цитокини продиру у мозак преко пермеабилних региона доводећи до повећане експресије проинфламаторних еикосаноида (простагландин 2 – PGE 2), азотног оксида (NO), TNF- α , IL-1 β , као и до повећања броја моноцита и макрофага (Caruron et al, 2003; Blank, Prinz, 2013). Поређењем нивоа IL-6 и TNF- α код болесника са раним и касним стадијумима болести, нађене су повишене вредности у обе испитиване групе, док је ниво IL-10 био нижи у раним фазама болести. Код болесника у касној фази биполарног поремећаја нађен је смањен ниво BDNF. Такође, нивои BDNF-а су негативно корелирани са дужином болести (Kauer-Sant'Anna et al, 2009). Повећана експресија BDNF у фронталном кортексу и хипокампусу уочена је код болесника третираних антидепресивима, литијумом и валпроичном киселином (Grande et al, 2010). Постоје докази који указују на то да је ниво серумског BDNF нижи током маничних и депресивних епизода, заправо, да постоји негативна корелација са тежином маничних и депресивних симптома (de Oliveira, 2009; Machado-Vieira, 2007; Fernandes, 2009). Након фармаколошког третмана афективних дестабилизација ниво BDNF се „нормализује“ (Tramontina, 2007). У светлу таквих података, смањење нивоа BDNF-а може бити предложено као зависни биомаркер БАП, као што је наведено у мета-анализи Лина и сарадника (Lin, 2009).. Проинфламаторни цитокини повећавају експресију транспортера серотонина и допамина, што нарушава моноаминску сигнализацију. Мање ефикасна моноаминска сигнализација је у корелацији са вишим нивоима IL -6 и већом тежином депресивних симптома (Felger, Miller, 2012). Током маније нађени су повишени нивои проинфламаторних цитокина IL -2, IL -6, IL -8 и интерферон гама (INF- gamma), TNF-alpha, солубилних TNF рецептора типа 1 (sTNF-R1) и солубилних интерлеукин 2 рецептора (sIL-2R) (Brietzke et al, 2009; Ortiz-Dominguez et al, 2007, Munkholm et al,

2013), док је током депресије повећан IL-6 (Brietzke et al, 2009). Биполарну депресију карактерише и измењена равнотежа између IL -6 и IL-10 (Brietzke et al, 2009). Постоје прелиминарни докази да традиционални стабилизатори расположења модулирају неуроинфламацију. У две недавне студије показано је да литијум има неуропротективну активност у претклиничким моделима (Nahman et al, 2012). Тренутни подаци пружају прелиминарне доказе о повезаности између когнитивног пада забележеног у БАП и механизма неуроинфламације и неуропротекције (Bauer et al, 2014).

1.2.2.5. Генетичке студије

Епидемиолошко генетичка истраживања имплицирају уплив генетичког фактора у повећаној подложности за развој БАП. Процењена херитабилност у испитивањима која су се користила операционализованом дефиницијом БАП-а је виша од 80%, што је у складу са налазима и код других психотичних поремећаја (McGuffin et al, 2003). Породичне, близаначке и адоптивне студије установиле су да постоји генетска предиспозиција и за депресивни поремећај и за биполарни поремећај, и да ови поремећаји деле заједничку генетску предиспозицију, пре него су независни (Gershon,1990). Технологије које омогућавају детекцију варијанти броја копија и хромозомских варијација, као и анализе метилационих образаца (епигенетика), савремене студије анализе генетске повезаности (engl. linkage analysis), студије асоцијације целокупног генома (engl. genome wide association studies – GWAS) идентификовале су велики број гена кључних за неуроразвој и синаптогенезу и који предиспонирају настанак биполарног поремећаја. Неки од њих су укључени у регулацију калцијумских канала, синаптогенезу, ћелијску адхезију (Hore et al, 2015). Велики број гена је проучаван због хипотезе о улози неурофизиологије, укључујући гене који су инволвирани у циркадијалне ритмове, допаминергичке путеве (DRD1, DRD4, DAT189,91), серотонинергичке путеве (HTTLPR, HTR2A), неурални развој и неуротрофизам (BDNF, NCAM) (Escamilla, 2008). Варијације гена за неурорегулин 1 и G72/30 предлагане су као заједничка молекуларно генетичка основа СХ и БАП (Escamilla, 2008).

1.2.3. Клиничка слика и ток болести биполарног афективног поремећаја

Категоријални приступ важећих класификација болести не спречава димензионалну дескрипцију, обзиром да су категорије суштински дефинисане скоровима симптоматских стања. Клиничке карактеристике поремећаја расположења су димензионалне и дистрибуиране по тежини. Џејмисон, познати истраживач на пољу поремећаја расположења, тврди да термин "биполарни" одражава уверење да депресија постоји строго одвојено на свом полу, док је кластер маније на другом. Оваква поларизација је у супротности са сазнањима о флукутирајућој природи манично-депресивне болести и минимизира значај мешовитих манично депресивних стања. Џејмисон поларност у клиничкој пракси не схвата као две супротности, већ предлаже да поларност треба сагледавати на нивоу интеркорелације у којој и манија и депресија постоје заједно (Oxford, 2013).

Иако су манија или хипоманија дефинишуће карактеристике БАП, у току болести депресивни симптоми су чешћи од маничних симптома, чему доприноси чињеница да су субсиндромски симптоми депресије присутни у већим временским интервалима. Резултати дванаестогодишње проспективне лонгитудиналне студије у којој је опсервирано 146 болесника са БАП, показују да су депресивни симптоми три пута чешћи у поређењу са маничним или хипоманичним симптомима (Judd et al, 2002). У независној студији 86 болесника са БАП тип 2 тај проценат је око 50% (Judd et al, 2003). Према резултатима студије Стенли фондације која је укључила 258 особа са БАП, у просеку, болесници утроше око 33% времена на депресивна стања, док велики проценат (> 60%) претрпи четири или више епизода расположења у години (Post et al, 2003).

Велика депресивна епизода код биполарног поремећаја је слична униполарној депресивној епизоди. Болесници имају депресивно расположење и доживљавају велики губитак интереса за активности, заједно са другим симптомима као што су умор, промене у телесној тежини, потешкоће приликом спавања или несаница, психомоторно успоравање, осећај безвредности, прекомерна кривица и суицидалнемисли или покушаји. Према Шнајдеру, депресивне делузије повезане су са четири базичне људске

несигурности: здрављем, моралним вредностима, односима према другима и финансијским статусом (Schneider, 1987). Код болесника са првом епизодом депресије, није могуће са сигурношћу предвидети даљи ток, у смислу даљег прогредирања у велики депресивни поремећај или БАП. Међутим, постоје докази суптилних разлика између биполарне и униполарне депресије. Депресија у току БАП чешће може показати знаке психомоторне ретардације, меланхоличке карактеристике (као што су осећања безвредности и анхедоније), или особине атипичне депресије (као што су хиперсомнија и повећање телесне тежине) (Mitchell, Mahli, 2004) или психотичне карактеристике - нарочито код младих (Strober, Carlson, 1982).

Субсиндромални депресивни симптоми су чести код болесника са БАП (нарочито онима са БАП тип 2 и често су повезани са значајним интерперсоналним или професионалним инвалидитетом (Wingo et al, 2010).

Когнитивна димензија депресивног поремећаја, поремећај пажње, краткорочне меморије али и специфични когнитивни стил имплицира захваћеност неуралних кругова супкортикалне и фронталне локализације и њихову сложену интеракцију са лимбичким системом (Liao et al, 2012).

Лонгитудинална студија биполарне симптоматологије поменути у претходном тексту показала је да су болесници са БАП1 доживели синдром или субсиндромску маничну или хипоманичну симптоматологију приближно 9% времена током периода праћења (Judd et al, 2002). Болесници са БАП тип 2 су у хипоманичном расположењу провели приближно око 1% недеља посматрања (Judd et al, 2003). Слично томе, једногодишња проспективна студија известила је да су болесници у просеку доживели маничне симптоме отприлике око 10% времена посматрања (Post et al, 2003). Међутим, није постојала значајна разлика у проценту времена са маничним симптомима између болесника са БАП тип 1 или тип 2. У већини случајева, особе са биполарним поремећајем доживљавају и маничне и депресивне епизоде у току своје болести, иако је једно епидемиолошко истраживање идентификовало под-популацију од око 20% која никада није доживела депресивну епизоду (Kessler et al, 1997).

Манија се одликује експанзивним расположењем, непрекидним и некритичним ентузијазмом за међуљудске, сексуалне или радне интеракције. Манични болесници су типично импулсивни, дезинхибирани и наметљиви, социјално интрузивни, другачијих

моралних, емоционалних и верских критеријума у поређењу са здравим стањем. Доношење одлука и тестирање реалитета поремећени су иако априорне интелектуалне функције нису поремећене, али су детериориране брзином мисаоног тока те променом критичности и смањењем морално етичких критеријума који су актуелно супротни жељама и расположењу болесника (Hanwella, de Silva, 2011).

Стање болесника током болести флукуира унутар спектра синдрома или поремећаја поларности расположења. Феноменолошка разноликост клиничке слике у оквиру БАП-овог дијагностичко категоријалног спектра, чије је водеће обележје патолошко расположење, јасно одређује позицију у класи поремећаја расположења са једне стране, док са друге стране, присуство одређених психотичних симптома и когнитивне дисфункције овај спектар шири до границе са СХ (Mur et al, 2008).

1.2.4. Морфо-функционалне специфичности биполарног афективног поремећаја

Морфометријске студије су показале да болесници са БАП имају проширење треће и бочних можданих комора, смањење волумена сиве масе орбиталног и медијалног префронталног кортекса, венталног стријатума, мезијалног темпоралног кортекса и повећање величине амигдала (Hallahan et al, 2011). Неуроанатомске промене имају тенденцију да буду израженије код болесника са поновљеним афективним дестабилизацијама (Lisy et al, 2011). Значајно умањен волумен сиве масе, и то примарно на левој страни одређених делова предњег цингуларног гируса, назван „субгенуални префронтални кортекс“, нађен је код херeditарно оптерећених особа са БАП-ом (McDonald et al, 2005). Истраживања су указала на корелацију волумена *corpus amygdaloideum* са узрастом и дужином трајања болести, што имплицира могући специфични неуродегенеративни процес или компензаторни механизам током трајања болести (Strakowski et al, 2012). Снижен ниво н-ацетил аспартата (N-Acetylaspartic acid-NAA) специфичан је маркер неуроналне дисфункције код можданог инзулта. Постоје извештаји који указују на редукцију NAA код БАП болесника у дорзолатералном префронталном кортексу без потврде о морфолошким променама у тој зони мозга (Serap

et al, 2005). Стога је овај неурохемијски маркер разматран као маркер ране детекције БАП (Serap et al, 2005).

1.3.Класификациони системикатегоријално/димензионално)

Класификационе системе психичких поремећаја потребно је разматрати кроз историјски развој психијатријске мисли и разумевање менталних поремећаја. Ови модели су развијени са тенденцијом симплификације менталних процеса у сврху прецизнијег и уједначенијег препознавања поремећаја и успостављања научне комуникације. Прва нозолошка категоризација менталних поремећаја заснована је на Крепелиновим запажањима о различитим, по његовом мишљењу, кардиналним карактеристикама менталних поремећаја базираним на когнитивној дисфункцији (Kraepelin, 1899). Категоријални приступ претпоставља да су психијатријске болести ентитети са квалитативно различитим комбинацијама карактеристика (Avasthi, 2014). Овакав систем организује менталне поремећаје, односно мисли, осећања и понашања, у различите категорије по принципу „све или ништа“. Психички поремећаји се посматрају као дисконтинуирани ентитети и занемарује се могућност преклапања између поремећаја, као и чињеница да се разноврсности клиничких слика често не могу свести под ограничене категорије.

Насупрот категоријалном систему који је базиран на дистинктивним карактеристикама, димензионални приступ се ослања на степен изражености карактеристика, при чему су границе између ентитета флуидне, што пружа могућност да свако клиничко стање може наћи место у оквиру димензионалног класификационог приступа. (Avasthi, 2014). Димензионални приступ је у својој основи мултикомпонентни приступ, по којем се сматра да су симптоми поремећаја распоређени на континуму од нормалног до патолошког. Овакав начин сагледавања подразумева да су основне компоненте увек присутне у извесном степену, али да је њихово присуство квантитативно другачије у различитим психијатријским поремећајима (Potuzaket al, 2012; Avasthi, 2014).

1.4. Концепт психотичног континуума

Низ систематских студија и анализа феноменолошких презентација указују на чињеницу да између СХ и афективних поремећаја постоји клиничко-нозолошко преклапање. Разлика између психоза је евидентна, међутим, ни један доказ из неуробиологије, психологије и друштвених наука о етиопатогенези психотичних поремећаја није могао да формулише јасну линију разграничења. Концепт психотичног континуума предложен од стране Crow-а предлаже увођење континуума сагледавања поремећаја, од униполарног преко БАП до схизоафективног поремећаја и СХ са или без поремећаја расположења, па до СХ у којој доминира детериорација (или негативна форма СХ) (Crow, 1990). Осим тога, овај концепт по први пут уводи појам социјабилност, и препознаје да континуум може кореспондирати и са варијацијама дуж димензија социјабилност/емоционалност (Crow, 1990).

Актуелно, растући број доказа о етиопатогенези психотичних поремећаја све више захтева интеграцију информација у кохерентне концепције психозе и формирање интегрисаног модела, аналогно Crow-ом моделу. Савремени интегрисани модели психозе темеље се на претпоставци да мноштво патогенетских фактора у интеракцији са индивидуом и индивидуалним биолошким и функционалним карактеристикама у интер индивидуално различитим комбинацијама доводи до клиничких симптома психозе (Gaebel, Zielasek 2011).

Van Os и Kapur (2009) развили су модел СХ као један од аспеката спектрапсихотичних поремећаја са различитим степенима манифестације психопатолошких симптома (психотичних симптома, негативних симптома, когнитивних поремећаја, депресије и маније). Овај модел је прототип "спектра психотичног континуума". Такође, овај модел разматра диференцијалне улоге појединих генетских фактора за различита фенотипска испољавања (Van Os, Kapur, 2009). Иако није постигнут консензус око интегрисаног модела концептуализовања психотичних поремећаја по димензијама симптома, овакви модели имају значајну улогу и покрећу дискусије око оправданости категоријалног приступа у класификацији менталних поремећаја.

Истраживања неуропсихолошких дефицита поремећаја из спектра психоза,

перманентно потврђују сличне неуропсихолошке профиле ових поремећаја у чијој су основи слични неурофункционални корелати, доприносећи интегрисаном и континуалном моделу сагледавања психоза (Bortolato et al, 2015).

1.5. Когниција

Когнитивни процеси су фундаментална основа психолошког, бихејвиоралног и интерперсоналног аспекта хуманих интеракција. Когниција укључује сваки ментални процес који се може описати као искуство сазнања, опажања, препознавања, расуђивања и закључивања (Blomberg, 2011). Суштина когниције је расуђивање које се дешава када се одређени објекат препознаје као различит од других објеката и означава одређеним концептом или концептима. Грчки лекари, у трећем веку пре нове ере сматрали су да је десна хемисфера специјализована за перцепцију, а лева хемисфера за разумевање и схватање. У другој половини 19. века почиње да се појављује мноштво теорија о различитим функцијама две мождане хемисфере, почев од тога да се вербалне функције, рационалност и аналитичке функције приписују левој хемисфери, док је десна хемисфера окарактерисана као важна за визуоспацијалну оријентацију, емоције и холистички приступ, иако је истицано да обе хемисфере могу подједнако партиципирати у готово свим можданим функцијама. Самосвест, емпатија, идентификација са другима и уопште међуљудски односи су у великој мери зависни од десне хемисфере. Сви ови процеси имају важне импликације у сфери моралности и осећају личног смисла (Djordjevic et al, 2013).

У оквиру когнитивног функционисања разматрају се два домена: домен неурокогниције и домен социјалне когниције. Процесуирање социјално релевантних информација ослања се на неурокогнитивне капацитете, те стога није јасно до ког су степен ова два когнитивна домена независна, обзиром на неуронске корелације оба когнитивна конструкта. Резултати факторске анализе сугеришу да неурокогниција и социјална когниција јесу два одвојена поља осетљивости у психози (van Hooren et al, 2008; Pinkham et al, 2003; Sergi et al, 2007; Fett et al, 2011; Zhang et al, 2016).

1.5.1. Неурокогниција

Концептуално, неурокогниција обухвата стицање опште информисаности и функције процесуирања као што су пажња, памћење, брзина обраде информација, језик, говор и егзекутивне функције.

Пажња је сложена неуропсихолошка функција која се односи се на способности пријемчивости организма на различите стимулусе и започињање обраде информација, и одређује који ће стимулуси или аспекти истих утицати на понашање (Lezak, 1995). Не постоји „орган „ или „центар” пажње, већ се ради о хијархијски устројеним системима који укључују различите мождане области са модално специфичним или надмодалним карактеристикама (Павловић, 2013). Пажња укључује и кортикалну и субкортикалну компоненту што је чини посебно осетљивом функцијом у дифузним можданим оштећењима, нарочито трауматске природе. Такође се, у оквиру концепта пажње, издвајају се појам концептуалног праћења и појам комплексног концептуалног праћења који подразумевају праћење једне или више појединости у оквиру сложене менталне, моторне или перцептивне активности (Павловић, 1996; Павловић, 2013). Просторна пажња омогућава обраду информација из бихевиорално значајних делова простора и заснива се на комбинацији супрамодално и модално специфичних можданих механизма. Визуоспацијална пажња зависи од фронто-паријеталне мреже, док аудитивна пажња зависи од медијално горње фронто-паријеталне мреже (Woldorff et al, 2004). За леву хемисферу се везује уска и фокусирана пажња, док је десна хемисфера задужена за такозвану широку, односно „опрезну“ пажњу која има за циљ свесност о сигналима из околине. Десна хемисфера има могућност детектовања и усмеравања пажње на присуство такозваног новог искуства које се налази на периферији видног поља и које тежи да уђе у сферу наше свесности и детекције без обзира на страну са које долази (Djordjevic et al, 2013).

Памћење је процес којим јединка бележи претходне догађаје и искуства (Lezak, 1983). Најопштија подела памћења је на декларативно и процедурално памћење (Mac Innes, Robins, 1987). Декларативно памћење се назива још и експлицитним јер је свесно, док се недеklarативно назива још и имплицитним јер зависи од искуства, без већег учешћа свести о њему. У погледу обраде информације, памћење се састоји од усвајања

(кодирања или регистровања) информације, складиштења, односно формирања сталног записа информације и призивања информације. Информације се могу потом призвати и користити у обради нових информација и одлучивању о даљим акцијама и њиховом спровођењу. Ова активност се даље манифестује у мишљењу, говору и понашању. У односу на трајање ретенције информација, памћење се дели на сензорно, које је најкраће, краткорочно и дугорочно (Роерпел, Краусе, 2008).

Декларативно памћење обухвата памћење чињеница и конкретних епизода живота. Овај тип памћења је посредован медијалним темпоралним режњем и деинцефалом (Eichenbaum et al, 2007). Дугорочно памћење се састоји из семантичког памћења, које представља општа знања о објектима, људима и светским догађајима, и епизодичког памћења – аутобиографско и неаутобиографско (Tulving, 1972). У односу на врсту упамћеног материјала, постоје две врсте свесног памћења: вербално и невербално памћење. За памћење свесног декларативног материјала неопходни су унутрашњи медијални делови темпоралног режња. Хипокампус је главна моздана структура за фиксирање семантичких и епизодичких информација у мозгу и њихово повезивање (Hu et al, 2009). Латерализација памћења при чему би леви хипокампус био одговоран за вербално а десни за визуелно памћење је познати концепт који се још увек оспорава (Gainotti et al, 1994). Поремећај у функцији чеоних режњева нарушава стратегије учења и способност организације усвајања података (Павловић, 2013).

Егзекутивне функције представљају највиши степен људске делатности, која особи омогућава успешно ангажовање у независном, сврсисходном и самосталном понашању (Lezak, 1995). Поремећаји егзекутивног функционисања захватају све аспекте људског понашања, за разлику од поремећаја основних когнитивних функција, који обично укључују специфичне аспекте поремећене функције или функционална поља. Концепт егзекутивних функција обухвата четири елемента (Lezak, 1983): 1) формулисање циљева, односно воља; 2) планирање; 3) сврсисходна активност; 3) ефикасност постигнућа, односно учинка.

Егзекутивне функције су неопходне у свакодневном животу јер помоћу њих мозак оптимизује когнитивне способности које су ограниченог капацитета како би их флексибилно прилагодио променљивим условима околине (Mansouri et al, 2009). Егзекутивне функције зависе од интегритета префронталних области као и делова мозга

који су у блиским анатомско функционалним односима (базалне ганглије, лимбички систем) (Collado, García, 2004). Особе са очуваним егzekутивним функцијама могу успешно да компензују некада и знатнији когнитивни губитак, док особа са дисегzekутивним синдромом, уз очуване друге когнитивне способности, не може успешно да функционише (Pladdy, 2007). Дисегzekутивни синдром онемогућава особу да води креативан живот, компромитује остале когнитивне функције преко компромитованих стратегија у приступу, планирању и извршавању когнитивних задатака. Овоме доприноси и нарушеност апстрактног става услед чега изостаје емпатија, што условљава и неувиђавност у односу на друге (Lezak, 1987).

Језик и говор. Способност коришћења језика и говора обухвата читав низ когнитивних вештина. Обрада визуелних и звучних информација, логичко расуђивање, семантичко и процедурално памћење представљају компоненте које су неопходне за коришћење језика и говора, и такође зависе од функционалности неурона и неуронских веза (Lezak, 1995).

1.5.1.1. Неурокогнитивне основе халуцинација и суманутих веровања

Халуцинације су перцептивни доживљаји у одсуству спољних стимулуса (Allen et al, 2008). Иако могу да захвате било које чуло, најчешћа појава у психопатологији су аудитивне и визуелне халуцинације. Са становишта когнитивне неуропсихологије, појава аудитивних халуцинација објашњава се као поремећај мониторинга унутрашњег говора, при чему се сопствене мисли доживљавају као туђе (Allen et al, 2008). Занимљиви су налази студија неуроимицинга који указују на чињеницу да током халуцинација постоји хиперактивност околне коре услед покушаја компензације. У перцептивним структурама нађено је оштећење управо инхибиторних механизма који у нормалним условима онемогућавају активацију чулних представа (Павловић, 2013). Болесници са СХ и аудитивним вербалним халуцинацијама имају, према мерењима магнетне резонанце смањену запремину горњег темпоралног гируса и шире мождане коморе, при чему они са интензивнијим халуцинацијама имају и мањи волумен горње темпоралне вијуге (Barta et al, 1990). Воксел MR волуметрија показује да је смањење левог Хешловог гируса повезано са халуцинацијама, док је смањење левог планума темпорале повезано са суманути

идејама (Sumich et al, 2005). Функционална испитивања повезују дисторзије реалитета са активацијом у темпоралном режњу и предњој цингуларној кори (Allen et al, 2008). Међутим, други истраживачи документују да шира подручја мозга могу да буду активна током аудитивних халуцинација, те да постоји активација одговарајућих сензорних области код појаве халуцинација у том модалитету (Shergill et al, 2000).

Сам извор халуцинација није јасан али се претпоставља да су у питању екстернализоване мисли услед поремећаја надгледања унутрашњег говора који је посредован нормално премоторном кором, церебеларном кором, лентиформним једром, таламусом, хипокапусом, темпоралном кором (Павловић, 2013). Претпоставља се да предња цингуларна кора надгледа извор процеса као екстерни или интерни. Аллен и сарадници предложили су неуроанатомски модел настанка халуцинација (Allen et al, 2008). Према овом моделу, постоје поремећаји у структурама сиве и беле масе који посредују у свесном опажању. Хиперактивација секундарних сензорних подручја је у средишту поремећаја. Код аудитивних халуцинација активира се лева секундарна и примарна слушна кора, такође је уочена и спонтана активност перцептивних ареала која доприноси генерисању перцептивних дисторзија (Allen et al, 2008).

Генеза суманутих веровања повезана према сличном моделу са интерпонираним учешћем неуралних мрежа које представљају основ ментализације, односно способности раздвајања сопствених мисли (унутрашњи говор) и сопственог менталног стања од менталног стања других особа, правилно разумевање социјалних назнака и контекста, као и способност кориговања иницијалне премисе.

Функционалним неуроимицинг студијама није локализован центар за халуцинације или сумаута веровања, али је уочен допринос кортекса, фронталних области, цингуларног гируса, и супкортикалних структура (Allen et al, 2008).

1.5.2. Социјална когниција

1.5.2.1. Дефиниција и подела

Социјална когниција је способност изградње приказа односа између себе и других и

могућност коришћења флексибилних менталних конструката у својству водича социјалних интеракција, са циљем решавања адаптивних проблема у оквиру комплексног социјалног понашања (Adolphs, 2003). Брэдeрс дефинише социјалну когницију као “менталне операције у основи социјалних интеракција које укључују способност и капацитет да се сагледају намере и диспозиције других људи”(Brothers, 1990). Капацитет представљања сопственог менталног стања и менталног стања друге особе је кључна карактеристика социјалне компетенције (Mazza et al, 2007).

Социјална когниција представљена је као мултидимензионални конструкт који обухвата различите субкомпоненте: 1) теорија ума (ТоМ), 2) социјална перцепција, 3) социјална знања, 4) препознавање емоција, и 5) атрибуциони стил (Green et al, 2008; van Hoogen et al, 2008; Ochsner et al, 2008). Иако су ови домени генерално прихваћени и представљају конструкт социјалне когниције, њихове границе се не могу сматрати апсолутним и постоји знатно преклапање између њих (Green et al, 2008).

1.5.2.2. Теорија ума

Теорија ума (eng. *Theory of Mind, ToM*) је способност која подразумева да особа разуме осећања, намере, веровања и метафоре (Bruno et al, 2005). Такође, ТоМ је способност приписивања менталног стања себи и другима (Premack, Woodruff, 1978). Ова способност помаже у представљању различитих менталних стања других како би се утврдиле туђе намере, жеље и мисли. То укључује разумевање погрешних уверења, намера, превара, савета, ироније, погрешних корака и метафора (Penn et al, 2008). Тачније, проучава се процес ментализације или менталних способности које леже у основи психолошких стања и процеса који служе разумевању других али и дефинисању менталних граница између себе и других (Frith, Frith, 2003). Теоретичари модела менталне симулације сугеришу да у основи читања ума није концептуална психолошка шема, већ да се ради о врсти менталног моделовања у којој симулатор употребљава сопствени ментални оквир као аналогни модел ума симулираног објекта (Gordon, 1986). Први радови у развојној психологији потичу од Пијежеовог рада о метакогницији, односно метамеморији. Пијеже је сматрао да се прве назнаке метакогниције појављују у другој години, да би током 3-4. године деца прошла кроз дубоку фазу разумевања психолошких

стања других људи, када већ могу да решавају задатке типа „лажног веровања” (Leslie et al, 1998). Почетак успешног решавања задатака ТоМ првог реда поклапа се са узрастом од четири године, док успешно решавање задатака ТоМ другог реда (веровање о веровању) почиње у узрасту од 6 година (Baron-Cohen, 2001). Лажно веровање првог реда је схватање да постоји могућност лажног веровања о дешавањима у свету. Напреднији облик је лажно веровање другог реда, које представља схватање да можда постоји лажно веровање о туђем веровању. Препознавање „*Faux pas*”, незграпних, увредљивих али ненемерних исказа из погрешног уверења, захтева разумевање погрешног веровања и емпатично закључивање о штетности изјаве, о томе како ће неке изјаве утицати на друге. Деца их препознају у узрасту између 9 и 11 година, девојчице око девете, а дечаци око једанаесте године (Baron-Cohen et al, 1999). Следећи ову теорију, деца са сметњама аутистичног спектра показују низ проблема у ТоМ. У погледу разумевања овог становишта постоје два аспекта. Поједини истраживачи сматрају да се ове способности развијају независно од других когнитивних способности (Baron-Cohen, Alan Leslie, 1985) и да представљају крајње одреднице ендемог развоја урођене ТоМ или система модула. Теорија ума има примарну улогу у основном друштвеном разумевању. Ова теорија је првобитно развијена са циљем да опише понашање шимпанзи (Premack, Woodruff, 1978), а затим је проширена ради описивања развоја деце и њихових способности да предвиде перспективу друге особе (Wellman et al, 2001). Након тога, овај модел је примењен за описивање друштвених и комуникативних дефицита у специфичним клиничким популацијама, најчешће из спектра аутизма (Baron-Cohen et al, 1985).

Други истраживачи су у дефиницију ове теорије, ТоМ, укључили разумевање осећања. Врло је вероватно да је ТоМ мултидимензионални процес који захтева интеграцију више компоненти. Један од недавно утврђених модела (Shamay-Tsoory et al, 2010) разликује когнитивни од афективног подпроцеса ТоМ. Когнитивни ТоМ се односи на способност извођења закључака о веровањима и мотивацијама, док се афективни ТоМ односи на способност извођења закључака о осећањима друге особе. Према овом моделу когнитивни ТоМ је предуслов за афективни ТоМ који такође захтева нетакнуту обраду емпатије (способност прављења разлике и разумевања емоционалних стања других; (Singer et al, 2009). Успешне афективне ТоМ обраде дакле, захтевају интеграцију когнитивне ТоМ и емпатије. Теорија ума се ослања на правац погледа лица које се

посматра, који се сматра важним за социјалне и друштвене интеракције (Emery, 2000). Узимајући ову чињеницу у обзир, ТоМ би се односила на способност сагледавања емоције која је изражена на лицу. Теорија ума се често користи као мера перцепције емоција (Guastella et al, 2010). Резултати истраживања Тобеа и сарадника указују на постојање разлике између визуелних и вербалних перформанси ТоМ. У свом истраживању тестирали су две групе испитаника, особе са аутизмом и схизофрене болеснике, а добијени резултати су показали да особе са СХ имају оштећење како визуелног тако и вербалног аспекта ТоМ, за разлику од аутистичних особа код којих је визуелни аспект очуван (Tobe et al, 2016). Дефицити у ТоМ документовани су великим бројем истраживања код болесника из спектра психотичних поремећаја, у потрази за објашњењем фундаменталних сличности и разлика.

1.5.2.3. Социјална перцепција

Социјална перцепција се односи на способност закључивања друштвених улога и правила у сложеним и /или нејасним ситуацијама на основу невербалних и паравербалних назнака (Penn et al, 2002; Toomey et al, 2002). То је способност особе да импулсе из социјалне средине сагледа у социјалном контексту, као могућност да се одреди природа тих односа.

1.5.2.4. Социјално знање

Социјално знање се односи на свест о правилима и понашањима који се очекују у друштвеним ситуацијама и/или интеракцијама. Социјална перцепција и социјално знање уско су повезани јер омогућавају исправну перцепцију друштвених правила у различитим друштвеним контекстима (Green et al, 2008).

1.5.2.5. Препознавање емоција

Препознавање емоција се односи на способност сагледавања и идентификовања емоцијаманифестованих у изразу лица и/или вокалној прозодији (Edwards et al, 2002)..

Фацијална експресија, нијанса гласа, прозодија говора или комбинација истих су модалитети емоционалних експресија који омогућавају схватање менталног стања особе и комплементарно партиципирају у доношењу закључка о менталном стању других. Препознавање емоционалних израза је значајан социјално-когнитивни аспект који индиректно модулира интерперсоналне односе (Green et al, 2008; van Hooren et al, 2008; Ochsner et al, 2008).

1.5.2.6. Атрибуциони стил

Атрибуциони стил (АС) односи се на тенденцију појединца да додели каузалност догађајима, укључујући интерну или екстерну узрочност (Miller, Ross, 1975). Атрибуциони стил је појам који се односи на карактеристичне тенденције особе којима она описује узроке значајних догађаја у личном животу. Истраживања показују да особе са персекуторним идејама или паранојом имају тенденцију да радије криве друге особе него ситуације за негативне развојне догађаје у животу, што представља феномен који се у АС назива "персонално предубеђење" (Bentallet al, 2001). Персонално предубеђење се може схватити као део социјалних информативних процеса односно као процес у коме стварање утисака о другим људима аутоматски доводи до формирања диспозитивног суда, који постаје једини "коректан" за дате ситуационе факторе (Freeman et al, 2004).

1.5.2.7. Хијерархијска структура социјалне когниције

У мултидимензионалном конструкту социјалне когниције хијерархијски се могу посматрати способности вишег и способности нижег нивоа. Виши ниво се односи на инференцијалне и регулаторне процесе и одражава се на суптилне осећаје емоција (способност контролисања субјективног емотивног стања или детекција сарказма) (Winner, Leekman, 1991; Harpe, 1993). Нижи ниво се односи на препознавање социјалних назнака (Ochsner, 2008). Аналогно, компоненте социјално инференцијалних способности се могу поделити на: ментално стање инференце нижег нивоа (нпр. схватање сврхе поступака) и инференце вишег нивоа менталног стања (процесуирање сложенијих процена других) (Ochsner, 2008).

1.5.2.1. Биолошке основе социјално-когнитивних способности

Биолошке основе социјално-когнитивних способности су сложене и само делимично познате. Препознавање лица омогућено је посредством неуронског система који се састоји од вишеструких билатералних регија (Нахбу et al, 1994; Русе et al, 1995) са језгром система у окципито-темпоралним регијама екстрастријатног видног кортекса, који омогућава визуелну анализу и проширени систем укључујући темпоролимбичке и паријеталне структуре, које екстрахују значење на основу датог израза лица (Нахбу et al, 2002). Процесуирање емоције укључује интеракцију између више субкортикалних и кортикалних регија, укључујући амигдалу, базалне ганглије, префронаталне цингуларне и темпоралне кортикалне регије и организован је у неколико различитих мрежа (Eimer, Holmes, 2007; Esslen et al, 2004; Palermo, Rodos, 2007). Обрада емоција делом је регулисана амигдалама, која је даље у интеракцији са инсулом и предњим цингуларним и орбитофронталним кортексом (Meyer-Lindenberg, Tost, 2012). Социјални атрибутивни процеси су делимично посредовани вентралним премоторним кортексом, горњим темпоралним сулкусом, амигдалама и инсулом, док су ТоМ способности посредоване предњим медијалним префронталним кортексом и темпоропаријеталном спојницом (Meyer-Lindenberg, Tost, 2012). „Социјални мозак” у оквиру социјалне когниције стога не треба везивати само за једну анатомску регију, обзиром да је у основи социјалног функционисања мрежа међусобно повезаних система који укључују како кортикалне, тако и супкортикалне области (Тотић- Познановић et al, 2011). Ови моздани региони (амигдала и орбитофронтални, медијални и орбитофронтални кортекс и горњи темпорални гирус) чине тзв. "социјални мозак" како је предложио Бродерс (Brothers, 1990) и сматрају се значајним у процесима социјалне интеракције (Yamada et al, 2007).

1.5.3. Неурокогнитивна и социокогнитивна процена

1.5.3.1. Процена неурокогниције

Неуропсихолошко испитивање се састоји од скрининг техника и посебних тестова

који испитују појединачно све неуропсихолошке функције уз помоћ стандардизованих инструмената који имају одговарајуће норме за дату популацију, у зависности од пола, степена образовања и узраста, као и квалитативних запажања (Павловић, 2013). Примењују се неке од Векслерових скала интелигенције као што су Векслеров индивидуални тест интелигенције (VITI), *Wechsler Adult Intelligence Scale* – ревидирана верзија (WAIS-R), WAIS-III (трећа ревизија), Векслеров тест памћења (WMS-R), Бостонски тестови афазације и номинације (BDAE, BNT), Висконсин тест сортирања карата (*Wisconsin Card Sorting Test- WCST*), Рејов тест аудитивног учења (*Rey Auditive Verbal Learning Test - RAVLT*), Реј- Остеритова сложена фигура (*Rey Complex Figure Test- RCFT*), *Trail Making Test* (TMT-A, -B) (Павловић, 1996), при чему постоји варијабилност примене ових тестова према животном добу, годинама едукације, културалном нивоу и конкретном стању испитаника.

1.5.3.2. Процена социјалне когниције

Неки од тестова којима се процењује социјална когниција подразумевају: *Hinting Task*, *ToM Task*, *Action Recognition Task*, *Speech Attribution Task*, *Reading the Mind in the Eyes*, „*Faux Pas*“.

1.5.3.2.1. Тест „ Читање ума у очима“

Тест „ Читање ума у очима“ (*Reading the Mind in the Eyes*) је врло често коришћен и примењиван облик мерења ТоМ како у општој тако и клиничкој популацији, са посебним фокусом на аутистични спектар поремећаја. Тест "Читање ума у очима" (RMET) сматра се мером невербалних аспеката ТоМ. Осмишљен је да мери први ниво ТоМ – атрибутивни стил, који идентификује релевантно ментално стање подстицаја, за разлику од другог нивоа којим се закључује садржај тог менталног стања (Baron-Cohen et al, 2001). Овај тест је развијен под претпоставком да је ТоМ базиран на перцепцији погледа особе која се посматра (Baron-Cohen et al, 1997; Baron-Cohen et al, 2001), јер се сматра да је поглед значајан за друштвене интеракције и комуникације (Emery, 2000). Оригинална верзија теста из 1997. године састоји се из низа од 25 фотографија које приказују подручје око очију и избор између два ментална стања за сваку фотографију. Како је прва верзија теста

за испитанике била сувише лака, и самим тим поузданост теста спорна, осмишљена је ревидирана верзија која садржи 36 фотографија и даје могућност избора једног од четири понуђена одговора. Такође, тест је уједначен у односу на број мушких и женских фотографија, и приказује и тестира избор између више блиско повезаних менталних стања.

1.5.3.2.2. „Faux Pas“ тест

„Faux Pas“ тест сматра се мером вербалних аспеката теорије ума. Faux Pas се дефинише као ситуација *“где говорник каже нешто без узимања у обзир да ли је то нешто што слушацај можда не жели да чује или зна, што типично има негативне последице које говорник никада није намеравао да причини”* (Baron-Cohen et al, 1999). Ова оригинална дефиниција од стране аутора теста другим речима би се могла исказати кроз *„неко је рекао нешто што је у задатој ситуацији непримерено, са посебним акцентом да је тоненамерно“*. Оксфордски речник дефинише *Faux Pas* као *“срамни потез или нетактични потез у социјалној ситуацији”*. Аутори теста су, имајући у виду постојање ове тенденције код особа са аутизмом, а како се касније показало и читавом спектру других поремећаја, осмислили тест који тестира управо способност препознавања „ненамерних грешака“. Препознавање *Faux Pas* сматра се напредним тестом ТоМ способности јер захтева суптилно социјално поимање: особа мора да буде способна да придаје значај; а) да двоје протагониста можда имају различите нивое знања и б) да изјава може имати емотивни утицај на слушаоца (Baron-Cohen et al, 1999). На овај начин препознавање *Faux Pas* од стране других је уско повезано са препознавањем стида. Заиста, сви укључени у одређену ситуацију који схвате да је у питању Faux Pas догађај теже да се осећају посрамљено: особа која је починила *Faux Pas*, особа на коју је утицао *Faux Pas* и сви присутни сведоци.

Особе са поремећајима из спектра аутистичних поремећаја које имају добре резултате на задацима веровања првог и другог реда доследно показују потешкоће у препознавању *Faux Pas* ситуација (Baron-Cohen et al, 1999; Zalla et al, 2009). Тестовни материјал је осмишљен кроз 20 кратких прича, од којих 10 садрже грешке по принципу *Faux Pas*, а задатак испитаника је да препозна постојање или непостојање *Faux Pas*.

1.6. Значај неурокогнитивне и социокогнитивне процене код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем

Значај когнитивног дефицита психотичних поремећаја препознат је још од стране Крепелина. Отуда је разумевање когниције и корелације са клиничким и функционалним карактеристима утемељено на самом почетку развоја психијатријске мисли. За разлику од ранијих когнитивних студија психотичних поремећаја које су често биле фокусиране на разликовање "оштећења мозга", од психозе или описа на стриктно психолошком нивоу током последњих неколико деценија расте значај неуропсихолошких истраживања која се у великој мери заснивају на спецификацији неурокогнитивних образаца повезаних са психотичном феноменологијом и идентификацији односа когнитивних способности и психосоцијалних или функција самосталног живота. Овакав приступ доприноси разјашњавању неуроанатомских и/или неуропсихолошких система који леже у основи психотичних поремећаја, као и развоју ефикасних рехабилитационих планова (Palmer, 2009).

Когнитивна дисфункција је препозната као кључни аспект СХ иБАП, уочљив чак и током ремисије симптома (Harrison et al, 2005; Keshavan et al, 2008; Lewandowski et al, 2011; Vora et al, 2011). Проминентни когнитивни дефицити су поремећаји памћења, пажње и извршних функција који се манифестују као поремећај вербалне флуентности, проблеми са серијским учењем, тешкоће у решавању проблема и поремећај егзекутивних функција (проблеми са одржавањем и фокусирањем пажње, концентрацијом, постављање приоритета, и модулације понашања у односу на социјалне назнаке) (Cornblatt, Keilp, 1994; Kuperberg, Heckers, 2000). Подаци из досадашњих студија снажно подржавају повезаност неурокогнитивног и социокогнитивног дефицита са перформансама самосталног функционисања и квалитетом живота, наглашавајући потребу за превенцијом и лечењем когнитивних дефицита (San et al, 2007; Tuulio-Henriksson et al, 2011). Такође,

дефицисти неурокогниције и социјалне когниције препознати су и као потенцијални кандидати за прелазне фенотипове (Palmer et al, 2009; Mesholam-Gately et al, 2009). У потрази за фундаменталним механизмима и разјашњавању биологије, парадоксално наилазимо на „затварање круга“ и повратку Крепелиновим, Блојлеровим и Шнајдеровим радовима. Иако су савремене класификације апсолутно на становишту категоријално схватања психотичних поремећаја, резултати истраживања све више указују на приоритетност примарног концепта о вероватном јединственом болесном процесу, односно дијагностичког континуума.

Са аспекта когнитивне дисфункције, концепт димензионалног модела психотичних поремећаја чини се најприхватљивијим, обзиром на то да бројни подаци указују на постојање релативно хомогеног профила когнитивног дефицита. Овакав концепт је поткрепљен резултатима неуробиолошких студија (Daniel et al, 1991; Totic Poznanovic et al, 2011). Хомогеност на неуропсихолошком, неуроанатомском и неурофизиолошком нивоу је наизглед парадоксална, обзиром да се јавља независно од хетерогеног профила на нивоу феноменологије (Тотић Познановић et al, 2011). Стога, даља истраживања на когнитивном плану психотичних поремећаја треба да дају одговор на питање шта је дистинктивна разлика, и да ли она заиста и постоји.

2. Циљеви и хипотезе истраживања

2.1. Циљеви

- Валидација и кроскултурна адаптација тестова социјалне когниције на српском језику.
- Процена неурокогниције и социјалне когниције код болесникаоболелих од СХ и БАП у периоду ремисије.
- Процена повезаности подтипа СХ и утицаја позитивних и негативних симптома СХ на неурокогнитивни и социокогнитивни дефицит.
- Процена утицаја дужине болести, броја афективних дестабилизација и утицај броја психотичних епизода на степен неурокогнитивних и социјалнокогнитивних дефицита код пацијената оболелих од СХ и БАП.
- Поређење социокогнитивног функционисања фармаколошки стабилованих болесникаоболелих од СХ и БАП, као и поређење социјалне когниције ова два психијатријска ентитета са популацијом здравих контрола.
- Процена утицаја неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на квалитет живота у обе испитиване групе.

2.2. Хипотезе

X1: Очекује се да схизофрени болесници током периода ремисије имају значајан поремећај социјалне когниције уз релативно очувану неурокогницију

X2: Очекује се да скорови на скали позитивних и негативних симптома утичу на степен испољавања дефицита социјалног функционисања код схизофрених болесника

X3: Код болесника са БАП очекују се две подгрупе: група болесника са клиничком и когнитивном ремисијом и група са социокогнитивним дефицитом

X4: Очекује се већи поремећај социјалне когниције и неурокогниције у групи испитаника са БАП са већим бројем маничних декомпензација

X5: Очекује се већа сличност између болесника са СХ код којих је доминантна негативна симптоматологија и болесника са већим бројем депресивних декомпензација у оквиру БАП

X6: Очекује се да степен социокогнитивног дефицита корелише са функционалним исходом и квалитетом живота

3.Методологија истраживања

Ово истраживање дизајнирано је као неинтервентна компаративна клиничка студија пресека. Сprovedено је у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду и Клиници за психијатрију КБЦ Крагујевац. Истраживање је спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, а дизајн истраживања је одобрен од стране Етичког одбора Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ и Клинике за психијатрију КБЦ Крагујевац. Након објашњења процедуре и сврхе истраживања сви испитанци су потписали информисани пристанак за учешће у студији.

Тестови социјалне когниције се у преузети уз писаноодобрење аутора Барона Коена (Baron Cohen) Autism Research Centre University of Cambridge. Валидација тестова је обављена применом преведене и крос-културално адаптиране верзије тестова Faux Pas Test (Stone et al, 1998) и Reading the Mind in the Eyes Test (Baron-Cohen et al, 2001). Валидација теста је обављена кроз неколико фаза. Културално адаптирана верзија теста је установљена на консуензус састанку истраживања и преводиоца. За валидацију теста прво је урађен превод на српски језик од стране лекара билингвалног за српски и енглески језик. Професионални преводилац затим преводи српску верзију теста назад на енглески језик ради провере прецизности превода, не познајући форму оригинала.

3.1. Испитаници

У истраживању је учествовало 336 испитаника, узраста од 18 до 64 године ($M = 30.08$, $SD = 11.41$), од чега 68,1% жена. Испитаници који су учествовали у студији регрутовани су како из студентске и опште популације (275 испитаника; 81,8%), тако и из клиничке популације (61 испитаник; 18,2%). Узорак клиничке популације чинио је укупно 61 испитаник. Сви испитаници клиничке групе су били у ремисији основне болести и

испуњавали су критеријуме за укључење у студију дефинисане методологијом истраживања. Испитаници су регрутовани из Клинике за психијатријске болести “Др Лаза Лазаревић” у Београду и Клинике за психијатрију КЦС Крагујевац, од чега 28 особе женског пола.

Клинички узорак састојао се од две подгрупе испитаника: 1) 30 особа са дијагнозом СХ, које су чиниле 49.2% клиничког узорка, у оквиру којих је било могуће разликовати 25 параноидних и 5 недиферентованих подтипова; 2) 31 особа са дијагнозом БАП, које су чиниле 50.8% клиничког узорка у оквиру којих је било могуће разликовати 27 типа БАП 1 и 4 БАП типа 2.

У циљу поређења клиничких група са општом популацијом из групе испитаника из опште популације узоркована је мања група испитаника ($N = 31$) која је служила као контрола, просечног узраста од 35.87 година ($SD = 9.23$) и просечних година школовања 13.45 ($SD = 13.45$), од чега 15 особа женског пола. Сви испитаници учествовали су у истраживању на добровољној бази и пре приступања истраживању потписали су информисану сагласност.

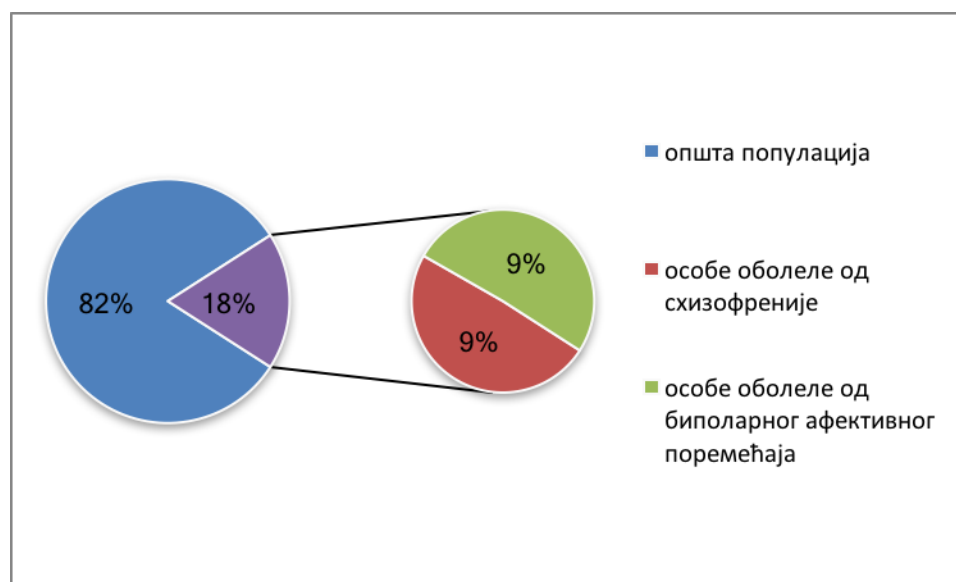


График 1. Структура узорка студије

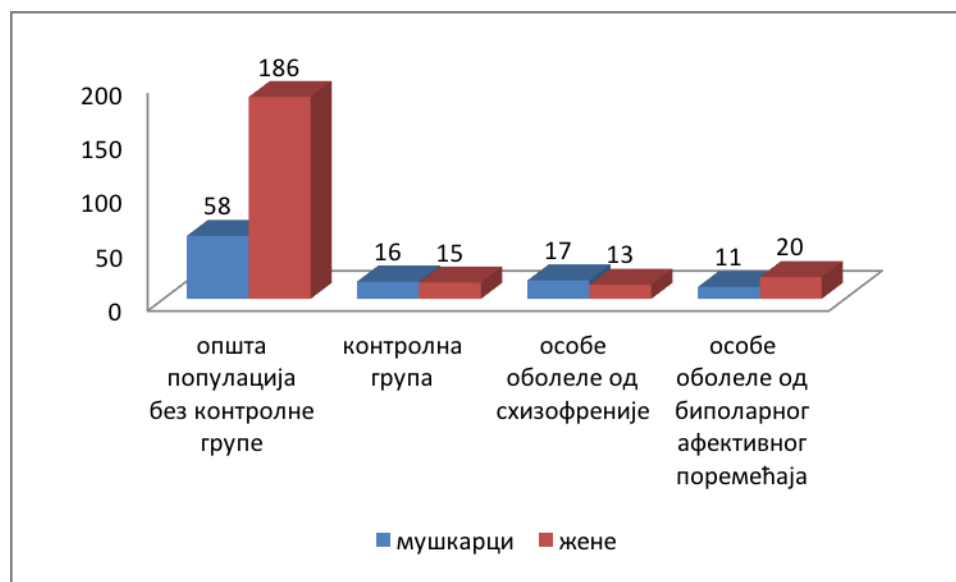


График 2. *Полна структура узорка*

Легенда: општа популација без контролне групе – испитаници из опште популације за валидациону студију; контролна група за студију процене неурокогниције и социјалне когниције код болесника са СХ и БАП.

3.2. Процедура

3.2.1. Критеријуми за укључивање испитаника у студију

Критеријуми за укључивање и искључивање испитаника у студију приказани су у Табели бр.1.

Табела 1.Критеријуми за укључивање и искључивањеболесника у студију СОЦИЈАЛНА КОГНИЦИЈА И НЕУРОКОГНИЦИЈА КОД БОЛЕСНИКА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ И БИПОЛАРНИМ АФЕКТИВНИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ

Критеријуми за укључивање	Критеријуми за искључивање
Схизофенија или биполарни афективни поремећај према МКБ 10	Акутна психотична епизода представљена укупним скором на PANSS>50 код СХболесника
Животно доба 18-60 година	Акутна депресивна епизода код болесника БАП, скор на Хамилтоновој скали депресије HDRS>7
Ремисија основног обољења уназад 3 месеца	Акутна манична епизода код БАП пацијената представљена скором на Јунговој скали маније YMRS>10
Фармакотерапијски протокол није мењан последња 3 месеца, осим корекције БЗО	Коморбидна психијатријска обољења
Болесник је у стању да сарађује током прегледа и тестирања	Интелектуална ометеност
	Одсуство ранијих и садашњих обољења ЦНС, укључујући деменције, мождани удар, траума мозга
	Коришћење 2 ПАС, уколико је постојала ранија употреба период апстиненције најмање 3 године
	Тешке хроничне болести укључујући системске инфекције и болести везивног ткива, ендокринолошке и малигне болести сем добро контролисаног дијабетес мелитуса и артеријске хипертензије

*Напомена.*БЗО бензодиазепини; ПАНСС скала позитивних и негативних симптома; HDRS Хамилтонова скала депресија; YMRS Јунгова скала маније; ПАС психоактивне супстанце; ЦНС централни нервни систем

3.2.2.Протокол истраживања

Дијагноза СХ и БАП је постављена према критеријумима Међународне класификације болести МКБ 10.

Психијатријски преглед и когнитивна тестирања су обављени на контролном прегледу након 3 месеца после успостављања ремисије, према приложеном протоколу (Табела 2).

Подаци о образовању, социјалном статусу, претходним хоспитализацијама, дужини лечења, трајању ремисије, претходним фармакотерапијским протоколима добијени су на основу анамнестичких, хетероанаменестичких података и увидом у медицинску документацију.

У групи шизофрених болесника инцијално је планирано издвајање подгрупа према подтипу шизофреног процеса (симплекс СХ-1, параноидна СХ-2, недиферентована СХ-3). Током истраживања услед мале фреквенце болесника из субкатегирија приступило се формирању кластера СХ испитаника. Тежина клиничке слике СХ процењивана је PANSS скалом (Kay et al, 1986).

У групи болесника са БАП инцијално је планирано дефинисање две подгрупе, БАП-1 (биполарни афективни поремећај типа 1) и БАП-2 (биполарни афективни поремећај типа 2). Током истраживања због мале фреквенце испитаника из дефинисаних подгрупа приступило се формирању кластера БАП испитаника. Испитаници су тестирани са Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al, 1978) и Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960).

Код обе групе болесника и код контролне групе здравих (К) неурокогнитивни статус је процењен применом Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975), тестом Go/No-Go (Dubois et al, 2000) и Trail Making Test (TMT B) (Perianez, 2007).

Код свих испитаника социјална когниција процењивана је применом тестова вербалне и невербалне социјалне когниције: Faux Pas Test (Stone et al, 1998) и Reading the Mind in the Eyes Test (Baron-Cohen et al, 2001).

Глобално функционисање процењивано је у све три испитиване групе скалом Global Assessment Functioning Scale (GAF) (Hall et al, 1995), а квалитет живота упитником Светске здравствене организације о квалитету живота The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOOL BREF) (Skevington et al, 2004). Коришћена је адаптирана српска верзија упитника Светске здравствене организације.

Табела 2.Протокол истраживања – СОЦИЈАЛНАКОГНИЦИЈА И НЕУРОКОГНИЦИЈА КОД БОЛЕСНИКА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ И БИПОЛАРНИМ АФЕКТИВНИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ

Амбулантни болесници у ремисији основног обољења Здрави испитаници мечовани по социодемографским карактеристикама	СХ	БАП	К
Инструменти клиничке процене	PANSS	YMRS HDRS	
Неурокогнитивни тестови	MMSE, Go/nogo, TMT B		
Социокогнитивни тестови	Faux Pas Test , Reading the Mind in the Eyes Test		
Функционални исход	GAF, WHO QOOL BREF		

Напомена. СХ-група болесника са шизофренијом; БАП-група болесника са биполарним афективним поремећајем; К- здрави испитаници; PANSS- скала позитивних и негативних симптома у шизофренији; YMRS-Young Mania Rating Scale; HDRS-Hamilton Depression Rating Scale; MMSE-Mini Mental State Examination; TMT B-Trail

За валидацију тестова социјалне когниције испитаници из опште популације решавали су тестове индивидуално и online. Клинички узорак испитаника (СХ и БАП) и контролетестирани су индивидуално од стране истраживача. Тестирање је обављено у Клиници за психијатријске болести Др Лаза Лазаревић у Београду и Клинициза психијатрију у Крагујевцу према динамици испитаника, почев од тестова који су параметри за укључење у студију, а затим неурокогнитивна и социкогнитивна тестирања. Рад испитаника ни на једном од тестова није био временски ограничен.

3.3. Инструменти и мере

3.3.1. Мини Интернационални Психијатријски Интервју(MINI)

Применом семи структурисаног интервјуа од испитаника су добијени релевантни социодемографски подаци (пол, узраст, едукација). Ради потврђивања дијагнозе психотичног поремећаја СХиБАП код обе групе болесникаи искључивања дијагнозе других психијатријских поремећаја (укључујући и злоупотребупсихоактивних супстанци) код контролне групе испитаника коришћени су Мини Интернационални Психијатријски Интервју(MINI) (Sheehan et al., 1998), семи-структурисани, стандардизовани психијатријски интервју намењен испитивању критеријума за постављање дијагнозе психијатријских поремећаја према класификацији Америчког удружења психијатара DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994).

3.3.2. Процена тежине симптоматологије

PANSS (Positive and Negative syndrome scale) (Kay et al, 1987) је инструмент намењен процени заступљености позитивних и негативних симптома у СХ. Скаласе састоји од 30 ставки помоћу којихиспитивачпроцењује болесникана седмостепеној скали. Скорови се рачунају сумарно, по супскалама, као и општи скор. Седам ставки односи се

на позитивне симптоме, 7 на негативне, док се преосталих 16 односи на општу психопатологију.

Хамилтонова скала за процену депресије (HAM-D; Hamilton, 1960) је рејтинг скала помоћу које се оцењује тежина депресивности преко показатеља попут расположења, осећања кривице, суицидних мисли, несанице, агитације или успоравања, анксиозности, губитка тежине и других соматских симптома. У верзији теста коришћеној у овом истраживању постоји 21 ставка, али се скор базира на првих 17, при чему се девет ставки скорује на петостепеној, а осам на тростепеној скали. Укупан скор добија се сабирањем оцена на свих 17 питања. Распон вредности су следећи: 8 – 13 за благу депресију, 14 – 18 за умерену, 19 – 22 за тешку и >22 за веома тешку депресију.

Скала Маније (Young mania rating scale, YMRS; Young, 1978). Овај тест сличан је по структури **HAM-D**, при чему је намењен процени изражености маничних симптома (иритабилност, говор, садржај мисли, агресивно понашање). Тест се састоји од 11 ставки и заснива се на субјективном извештају особе и клиничким опсервацијама током интервјуа.

3.3.3. Неурокогнитивна процена

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975) је тест који је иницијално намењен за процену когнитивног пада код деменција, али се користи у различите сврхе брзе когнитивне процене. Често се користи за процену интелектуалних способности у неурологији и психијатрији чак и у оне сврхе где није био првобитно намењен, тј. као "screening" техника за утврђивање постојања деменције. Тест се састоји од 11 група једноставних задатака који мере оријентацију у времену и простору, језичке способности, пажњу и рачунање, као и визуелну конструкцију. Испитаник добија поен за сваки тачан одговор, при чему је максималан број поена 30. Скор <24 представља граничну вредност за сумњу на постојање когнитивног пада. Тест траје 5-10 минута.

Задаци су углавном вербални и обухватају:

- Оријентацију у времену (пет поена) и простору (пет поена)
- Непосредно понављање три речи (три поена), одложено присећање ове три речи (три поена) са уметнутом дистракцијом серијског одузимања "100-7" (пет резултата, сваки тачан носи по један поен) које служи и као мера радне меморије

- Говорне тестове: извршавање троструког вербалног налога (три поена), именоване два предмета (два поена), понављање фразе тешке за изговор (један поен), читање написаног налога и његово извршавање (један поен), писање реченице спонтано (један поен) и
- Прецртавање слике укрштених петоуглова (један поен).

Задатак Go/No-Go. Тестови типа "иди/не иди" (Go/No-Go) захтевају од испитаника да када испитивач подигне један прст испитаник подигне два прста, али када испитивач подигне два прста, он не треба да реагује уопште. Даје квазислучајна серија на пример: 1,1,1,1,2,1,2,2,1,2 и скороује број тачних одговора. Болесници са фронталним лезијама не могу да се уздрже од реакције када то није одговарајуће. Најновија истраживања везују успешност на овом тесту са очуваношћу вентролатералне префронталне коре (доњи фронтални гирус, фронтно-инсуларни предео) и пре-суплементне моторне арее који су део система инхибиције одговора (Chikazoe, 2010).

Trail making test (TMT) (Perianez, 2007). **TMT** је тест намењен да мери визуелнопретраживање, брзину обраде, менталну флексибилност и егзекутивне функције. Тест се састоји из два дела: у делу А испитаник треба да што брже и тачније повеже линијама 25 насумице поређаних бројева растућим редоследом (1-2-3, итд.). У делу Б задатак је нешто тежи, пошто се од испитаника тражи да наизменично веже бројеве и слова (1-А-2-Б-3-Ц, итд.). Време за које испитаник обави задатак представља скор на тесту уз бележење грешака. У овом истраживању коришћена је верзија теста Б (TMT – В).

3.3.4. Социокогнитивна процена

Тест читања ума из очију (*eng. Reading the mind in the eyes test; RMET*) (Baron-Cohen et al, 2001). Превод и крос-културна адаптација теста извршена је у складу са упутствима Центра за истраживање аутизма (*eng. Autism Research Centre, ARC*) и ослањала се на искуства истраживача који су већ вршили адаптацију теста у другим културним контекстима. Адаптација је спроведена методом двоструког повратног превођења од стране истраживача који говоре оба језика. Тест се састоји од 36 фотографија на којима је приказан регион око очију различитих индивидуа (19 мушких и 17 женских особа). Свака

фотографија приказује се заједно са четири дескриптора комплексних менталних стања, а задатак испитаника је да међу понуђеним дескрипторима одабере онај који представља најадекватнији опис осећања или мисли особе која је приказана на фотографији. Међу понуђеним дескрипторима у оквиру сваког задатка постоји само један тачан одговор и три дистрактора.



Слика 1.. Пример ајтема RMET.

Faux Pas (Stone et al, 1998; Gregory et al, 2002) је тест ТоМ који се састоји од укупно 20 прича. Половина прича садржи Faux Pas, односно изјаву или поступак који повређује друге људе, а друга половина не (контролне приче). Испитаници након читања сваке приче треба да идентификују да ли она садржи *Faux Pas*, тј. да ли је неко у причи рекао нешто што није требало. Уколико одговоре са да, испитаници одговарају на додатних пет питања која се тичу ситуације и захтевају процену менталних стања два актера. Такође, после сваке приче испитаници одговарају на додатна контролна питања о самом догађају, како би се потврдило да су заиста разумели причу, при чему се узимају у обзир само одговори за приче које су испитаници разумели, тј. на оба контролна питања одговорили тачно. Адаптација је спроведена методом двоструког повратног превођења од стране истраживача који говоре оба језика.

Свака прича садржи осам питања на које испитаник даје одговоре.

Прва два питања се односе на *Faux Pas Откривање*

1. Да ли је неко рекао нешто што није требало или нешто неприкладно?
Ако је одговор ДА
2. Ко је рекао нешто што није требало или нешто неприкладно?
3. Треће питање се односи на *Разумевање неприкладности*.

Зашто он/она није то смео/ла рећи или зашто је то неприкладно?

4. Четврто питање се односи на *Намере*- говорникове намере / мотивацију
Зашто мислите да је он/она то рекао?
5. Пето питање се односи на *Уверења*- лажно или тачно уверење које има лик из приче
Да ли X зна/схвата да Y?
6. Шесто питање се односи на *Емпатију*- да ли испитаник зна како су се људи осећали у тим ситуацијама
Шта мислите како се X осећао?
7. 8. Седмо и осмо питање се односе на *Разумевање приче*
Скривање резултата је према упутствима од стране аутора теста.

Пример приче:

Прича 2. Јеленин муж је припремао рођенданску забаву као изненађење за Јелену. Позвао је Милицу, Јелинину другарицу на забаву и рекао јој, “Немој *никоме да кажеш, нарочито не Јелени!*” Дан пре забаве, Јелена је била код Милице која је просула кафу на своју нову хаљину која је висила преко столице. “*О!*” рече Милица, “*Ово сам хтела да носим на твојој забави!*” “*Каквој забави?*” упита Јелена. “*Хајдемо*” рече Милица, “*да видимо да ли можемо да скинемо ову флеку.*”

1. Да ли је било ко рекао нешто што није требало да каже или нешто неприкладно?

Ако је одговор да, питајте:

2. Ко је рекао нешто што није требало да каже или нешто што је неприкладно?
3. Зашто он/она није требало то да каже или зашто је то било неприкладно?
4. Зашто мислите да је он/она то рекла/о?
5. Да ли се Милица сетила да је то била забава изненађења?
6. Шта мислите како се осећала Јелена?

Контролно питање: 7. За кога се у причи спремала забава изненађења?

8. Шта је просуто на хаљину?

3.3.5. Процена функционалног исхода и квалитета живота

Скала за процену опште функционалности (*eng.*The Global Assessment of Functioning; *GAF*) (Hall, 1995) је скала опште процене тежине психијатријских болести, чија је намера да обухвати психолошко, социјално и радно функционисање у распону од позитивног менталног здравља до тешких психијатријских симптома. Састављена је од две супскеале намењене објективној процени тежине психијатријских поремећаја, односно суптилној процени врсте и изражености симптома (*GAF-S* супскеала) као и свеобухватне функционалности пацијената (*GAF-F* супскеала). Процена се врши на скали од 1-100. Већи скорови на наведеним супскеалама указују на мању учесталост и тежину симптома, као и на бољу укупну функционалност испитаника. Могуће је одвојено процењивати симптоме и функционисање, или давати глобалну оцену, што је случај у овом истраживању.

The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) (Whoqol group, 1998) је скраћена верзија упитника Светске здравствене организације WHOQOL-100, упитника намењеном процени квалитета живота у четири домена: физичком, социјалном, психолошком и срединском, као и додатна питања о општем квалитету живота и генералном здрављу. Краћа верзија има 26 ставки, од којих 24 представљају део дуже верзије упитника, а два се односе на генералну процену. Упитник се може задавати као самоизвештај или од стране испитивача, а оцена сваке ставке врши се на петостепеној скали. Скорови се рачунају сабирањем одговора испитаника. Могу се рачунати одвојени скорови за сваки од четири домена, или укупни скор.

3.4. Снага студије и статистичка обрада података

Величина узорка одређена је на основу формуле за израчунавање величине узорка користећи софтверски пакет PASS 14.0. Довољан број јединица посматрања да би се

добила значајна разлика између група, за моћ студије $1-\beta=0,9$ и ниво грешке $\alpha=0,01$ износи по 30 испитаника у свакој групи (СХ, БАП, К), укупно 90. За валидациону студију потребно је 200 здравих испитаника. Наше истраживање је укључило 336 испитаника.

Обрада података извршена је у статистичком пакету СПСС 21. За све варијабле коришћене у истраживању израчунате су дескриптивне статистичке мере централне тенденције, распршења и мере карактеристика дистрибуције података за нумеричке, односно фреквенца и пропорције за категоријске варијабле. За анализу међугрупних разлика у нумеричким варијаблима коришћени су Mann–Whitney U тест (за поређење две групе, нпр. мушкараца и жена) и Kruskal-Wallis тест (за поређење више од две групе, нпр. групе особа оболелих од СХ, БАП и К), док је за категоријске варијабле коришћен χ^2 -тест (хи-квадрат тест). За испитивање потенцијалних коваријата у међугрупним анализама нумеричких варијабли коришћена је анализа коваријансе, уз нормализацију коваријата и Бонферони корекцију за вишеструка поређења. У адаптацији и валидацији тестова социјалне когниције додатно је рађена је психометријска анализа репрезентативности, поузданости и ваљаности ставки уз помоћ алгорита маркоа Rtt10g, експлораторне и конфирматорне факторске анализе у сврху утврђивања факторске структуре теста, као и Пирсонове и Спирманове корелације. Повезаност између тежине симптоматологије, дужине лечења, квалитета живота и мере општег функционисања са скоровима на тестовима социјалне когниције и неурокогниције испитивана је Спирмановим корелацијама. У овом истраживању ниво значајности за одбацивање нулте хипотезе био је $< .05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опис узорка

Дескриптивни статистички показатељи за узраст и године образовања о целокупном узорку испитаника приказани су у Табели 3.

Табела 3. Дескриптивни статистички показатељи за узраст и године образовања целокупног узорка испитаника

	мушкарци				жене				укупно			
	$(N = 102)$				$(N = 234)$				$(N = 336)$			
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
узраст	32.8	11.3	19	64	28.8	11.2	18	64	30.0	11.4	18	64
	1	8			9	4			8	1		
године образовања	13.1	2.32	8	18	13.3	2.33	8	22	13.2	2.33	8	22
	9				4				9			

Напомена. N – величина узорка, M – аритметичка средина, SD – стандардна девијација, Min – најмања вредност, Max – највећа вредност

Како се показало да и узраст испитаника и њихове године образовања одступају од нормалне дистрибуције, у циљу утврђивања разлика између мушкараца и жена коришћен је Mann-Whitney U тест. Резултати су показали да између мушкараца и жена не постоји статистички значајна разлика у погледу година образовања ($U = 11761,0; p = .805$), али да

постоји разлика у просечном узрасту, при чему су мушкарци нешто старији од жена ($U = 9287,0; p <,01$).

У Табели 4. налазе се дескриптивне статистичке мере узраста и година образовања за подзорке испитаника из опште и клиничке популације, као и одвојено за подзорке мушкараца и жена.

Табела 4. Дескриптивни статистички показатељи за узраст и године образовања приказане по подзорцима испитаника

	општа популација ($N = 275$)				клиничка популација ($N = 61$)			
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
узраст	27.73	10.01	18	64	40.67	11.41	19	60
године образов ања	13.37	2.19	8	20	12.93	2.84	8	22
	мушкарци ($N = 74$)		жене ($N = 201$)		мушкарци ($N = 28$)		жене ($N = 33$)	
	M	SD	M in	M ax	M	S D	M in	M ax
узраст	30.60	11.25	19	64	26.68	9.32	18	64
године образов ања	13.23	2.22	8	18	13.42	2.19	11	20
	M	S D	M in	M ax	M	SD	M in	M ax
узраст	38.68	9.63	24	60	42.36	12.63	19	60
године образов ања	13.07	2.62	8	16	12.82	3.05	8	22

Напомена. N – величина узорка, M – аритметичка средина, SD – стандардна девијација, Min – најмања вредност, Max – највећа вредност

Резултати су показали да се клиничка група и целокупан узорак из опште популације не разликују у погледу година образовања ($U = 7343.0, p = .073$). Међутим, разлика у погледу узраста показала се значајном у корист клиничке групе ($U = 4053.0, p < .01$), односно, клиничка популација у узорку је старија од опште популације. На нивоу

подузорака унутар полова, показало се да се мушкарци не разликују значајно у погледу година образовања ($U = 1003.5, p = .786$), али да постоји разлика у узрасту испитаника у корист клиничке групе ($U = 552.0, p < .01$) у односу на општу популацију. Са друге стране, у подзоруку жена показало се да се испитанице из опште и клиничке популације значајно разликују, како у погледу узраста, где је клиничка група старија ($U = 1046.5, p < .01$), тако и у погледу година школовања, где испитанице из опште популације имају више година школовања ($U = 2689.0, p < .05$). Ипак, показало се да у подзоруку клиничке популације мушкарци и жене не разликују ни у погледу узраста ($U = 374.5, p = .205$), нити у погледу година школовања ($U = 407.5, p = .390$), док између полова унутар групе испитаника из опште популације добијена је разлика у узрасту у корист мушкараца ($U = 6004.0, p < .05$), али не и у погледу година школовања ($U = 7207.0, p = .639$).

У табели 5. налазе се дескриптивне статистичке мере узраста, година образовања и године почетка болести за подзорке испитаника групе особа оболеле од СХ и особе оболеле од БАП одвојено по полу.

Табела 5. Дескриптивни статистички показатељи за узраст, године образовања и године почетка болести приказане по клиничким подузорцима испитаника приказано одвојено по полу

	особе оболеле од шизофреније (<i>N</i> = 30)				особе оболеле од биполарног афективног поремећаја (<i>N</i> = 31)											
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>								
узраст	41.37	9.98	24	60	40.00	12.78	19	60								
године																
образовања	12.60	2.57	8	16	13.26	3.9	8	22								
године																
почетка																
болести	27.57	8.52	15	50	27.58	9.69	17	49								
	мушкарци (<i>N</i> = 17)				жене (<i>N</i> = 13)				мушкарци (<i>N</i> = 11)				жене (<i>N</i> = 20)			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i> <i>in</i>	<i>M</i> <i>ax</i>	<i>M</i>	<i>S</i> <i>D</i>	<i>M</i> <i>in</i>	<i>M</i> <i>ax</i>	<i>M</i>	<i>S</i> <i>D</i>	<i>M</i> <i>in</i>	<i>M</i> <i>ax</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i> <i>in</i>	<i>M</i> <i>ax</i>
узраст	37.06	9.04	24	57	47.00	8.44	33	60	41.18	10.41	26	60	39.35	14.12	19	60
године																
образовања	13.29	2.80	8	16	11.69	1.97	8	16	12.73	2.41	8	16	13.55	3.42	8	22
године																
почетка																
болести	24.94	5.86	15	36	31.00	10.34	19	50	24.81	5.15	18	33	29.10	11.29	17	49

Напомена. N – величина узорка, M – аритметичка средина, SD – стандардна девијација, Min – најмања вредност, Max – највећа вредност

У групи особа оболелих од СХ, жене су старије од мушкараца ($U = 49.0, p < .01$), али у годинама образовања нема разлике ($U = 75.5, p = .107$). У подузорку особа оболелих од БАП, мушкарци и жене се не разликују по узрасту ($U = 99.5, p = .664$), ни по годинама образовања ($U = 106.5, p = .876$). Између две клиничке групе нису пронађене разлике у годинама почетка болести ($U = 441.0, p = .729$). Такође, између мушкараца и жена нису пронађене разлике у годинама почетка полести, како у групи особа оболелих од СХ ($U = 73.5, p = .121$), тако ни у групи особа које пате од БАП ($U = 97.5, p = .605$).

Ради прикладнијег поређења клиничких група са општом популацијом, издвојен је подузорок од 31 испитаника из групе испитаника из опште популације који је у каснијим анализама служио као контролна група. Контролна и две клиничке подгрупе нису се статистички значајно разликовале у погледу узраста [$\chi^2(2) = 3.964, p = .138$], као ни година образовања [$\chi^2(2) = 1.639, p = .441$].

У Табели 6. налази се структура клиничког узорка по полу и типу дијагнозе.

Табела 6. Структура клиничког подузорка по полу и типу дијагнозе

	БАП ($N = 31$)		СХ ($N = 30$)	
	БАП1	БАП2	параноидна	недиферентована
мушкарци	10	1	16	1
жене	17	3	9	4
укупно	27	4	25	5

Напомена: БАП – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја; СХ – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја; БАП1 – биполарни афективни поремећај тип I, БАП2 – биполарни афективни поремећај тип II

Услед изразито мале фреквенце пацијената са дијагнозама недиферентоване СХ и БАП тип 2, у свим даљим анализама поткатеорије клиничког узорка су укрупњене чинећи два кластера испитаника – болеснике са дијагнозом СХ и болеснике са БАП.

У Табели 7. приказане су фреквенције испитаника из клиничке групе у погледу брачног статуса и запослења, одвојено по полу за обе клиничке групе.

Табела 7. Запосленост и брачни статус за обе клиничке групе приказан по полу

		БАП (N= 31)			СХ (N= 30)		
		мушкарци	жене	укупно	мушкарци	жене	укупно
брачни статус	удата/ожењен	4	8	12	1	0	1
	неудата/неожењен	7	12	19	16	13	29
запосленост	запослен/а	4	7	11	5	0	5
	незапослен/а	7	13	20	12	13	25

Напомена: БАП – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја; СХ – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја

У подгрупи особа оболелих од СХ значајно је мање оних који су у браку [$\chi^2(1) = 26.133, p < .01$], од оних који нису, док у групи особа са БАП приближно је подједнак број особа које јесу и нису у браку [$\chi^2(1) = 1.581, p = .209$]. Сличан тренд присутан је и у погледу запослености – код особа које болују од СХ знатно је већи број незапослених у односу на запослене [$\chi^2(1) = 13.333, p < .01$], док у групи особа са БАП разлика не досеже статистичку значајност [$\chi^2(1) = 2.613, p = .106$]. У целини, болесници са СХ знатно чешће су неожењени/неудати од болесника са БАП [$\chi^2(1) = 11.378, p < .01$], док у погледу запослења разлика између групе особа са СХ и БАП не досеже статистичку значајност [$\chi^2(1) = 2.790, p = .095$].

4.1.1. Тежина симптоматологије

У Табели 8. налазе се дескриптивни статистички показатељи за супскеале и укупан скор теста PANSS, као и дужину лечења за подузорок пацијената са дијагнозом СХ.

Табела 8. Дескриптивни статистички показатељи теста PANSS и дужину лечења за подузорок пацијената са дијагнозом шизофреније

		<i>S</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>z</i>	<i>z</i>	<i>K</i>	
		<i>D</i>	<i>in</i>	<i>ax</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	<i>-S</i>	
PANSS позитивни	.73	.98	1	7	14	.265	0.490	211**
PANSS негативни	2.63	.82	4	7	22	.646	0.940	199**
PANSS општа психопатологија	1.47	.91	2	1	7	.307	1.493	160*
PANSS тотал	3.83	.76	5	3	3	1.389	1.095	142
дужина лечења	3.78	.19	8	1	34	.328	0.103	100

Напомена: PANSS позитивни - субскала позитивних синдрома; PANSS позитивни - субскала негативних синдрома; PANSS општа психопатологија- субскала опште психопатологије; PANSS – Укупни скор на скали позитивних и негативних синдрома; *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Као што се из табеле може видети, ексклузиони критеријум за акутну психотичну епизоду задовољавају сви испитаници из узорка будући да ниједан скор на PANSS тесту не прелази 50, те да су сви испитаници из овог подузорка у ремисији основне болести. Унутар овог подузорка сви тестови, као и дужина лечења болести показују нормалну расподелу скорова, те задовољавајућу дискриминативност према индексима асиметрије и „зашиљености/спљоштености“, док *K-S* тест указује на одступање од нормалне дистрибуције у случају појединачних скорова на PANSS.

У Табели 9. приказани су дескриптивни статистички показатељи за тестове HAM-D, YMRS, као и дужину лечења за подзорак пацијената са дијагнозом БАП.

Табела 9. Дескриптивни статистички показатељи за тестове HAM-D, YMRS и дужину лечења за подзорак пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
<i>HAM-D</i>	3.84	2.81	0	7	-0.223	-1.942	.225**
YMRS	4.00	3.27	0	10	1.385	-1.049	.201**
дужина лечења	12.42	9.59	1	36	2.848	0.888	.166*
					**		

Напомена: HAM-D – Хамилтонова скала депресије; YMRS – Јангова скала маније; *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Као што се може видети из табеле, у подзорку болесника са дијагнозом БАП, већина мера се приближно нормално дистрибуирају овом подзорку према стандардизованом Скјунису и Куртозису (са изузетком позитивне асиметрије дужине лечења, односно груписања скорова око ниских вредности). С друге стране, К-С тест указује на одступање од нормалности за све три мере.

Такође важно је напоменути да ниједан испитаник не задовољава критеријум за акутну депресивну епизоду (HAM-D скор > 7), нити критеријум за акутну маничну епизоду (YMRS скор > 10).

У погледу доминације депресивних односно маничних епизода показало се да у узорку испитаника са БАП код 12 болесника учесталије су депресивне, а код њих 19 маничне епизоде.

У погледу дужине лечења није пронађена разлика између ове две клиничке групе ($U = 395.0$, $p = .312$).

4.2. Адаптација и психометријска евалуација тестова социјалне когниције

4.2.1. Психометријска анализа „*Reading the mind in the eyes test*“

У Табели 10. приказане су пропорције испитаника из целокупног узорка који су одабрали сваку од четири опције у оквиру сваког задатка. У целини гледано готово сви задаци су успешно решавани од стране бар 50% испитаника. Индивидуални скорови испитаника варирали су у распону од .14 до .97. Испитаници су у просеку успешно детектовали ментално стање особе приказане на фотографији у .72 случајева ($SD = .13$).

Табела 10. Пропорција испитаника који су одабрали сваку од четири опције у оквиру свих задатка (тежина задатка/речи-мете обележене су масним словима)

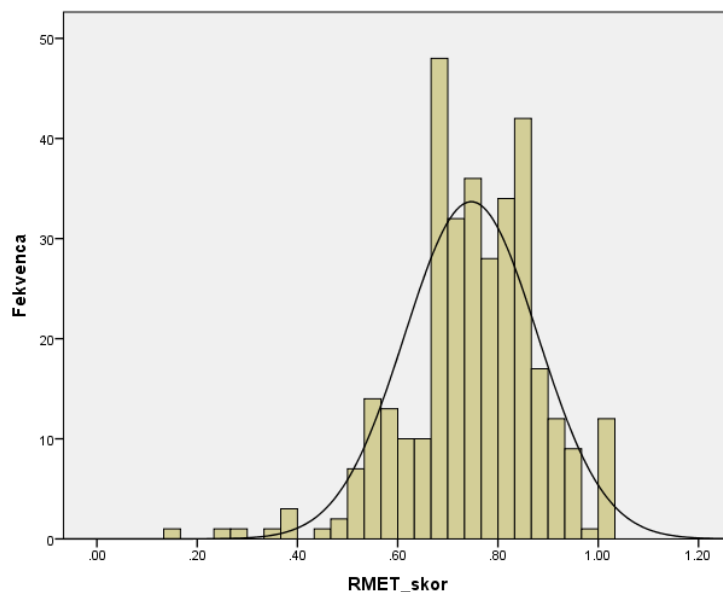
ставке	опција 1	опција 2	опција 3	опција 4	пол стимулуса	емоционал на валенца ¹
1	43.5	20.7	27.8	8.0	М	позитивна
2	14.5	66.4	13.3	5.8	М	негативна
3	2.8	1.9	63.6	31.7	Ж	неутрална
4	1.9	81.3	5.3	11.5	М	неутрална
5	4.9	10.6	82.1	2.4	М	негативна
6	1.9	72.1	24.1	1.9	Ж	позитивна
7	7.1	29.4	51.4	12.1	М	неутрална

¹Класификација емоционалне валенце стимулуса базирана је на Harkness et al, (2005).

8	90.0	4.5	2.2	3.3	М	неутрална
9	5.2	5.8	7.0	82.0	Ж	неутрална
10	76.9	13.2	7.7	2.2	М	неутрална
11	2.8	11.2	78.0	8.0	М	негативна
12	14.3	1.9	81.9	1.9	М	неутрална
13	3.7	82.1	2.8	11.4	М	неутрална
14	22.3	3.7	3.1	70.9	М	негативна
15	89.0	3.0	4.0	4.0	Ж	неутрална
16	1.5	78.2	2.5	17.8	М	позитивна
17	80.4	15.8	0.6	3.2	Ж	негативна
18	92.2	3.0	1.8	3.00	Ж	неутрална
19	6.8	15.7	7.4	70.1	Ж	неутрална
20	15.3	70.4	12.8	1.6	М	позитивна
21	11.3	79.8	7.7	1.2	Ж	позитивна
22	81.0	1.8	8.6	8.6	Ж	негативна
23	1.9	6.9	61.6	29.7	М	негативна
24	74.2	8.5	6.4	10.9	М	неутрална
25	4.6	21.6	19.5	54.3	Ж	позитивна
26	2.7	2.7	70.8	23.8	М	негативна

27	1.3	77.6	10.9	10.2	Ж	негативна
28	77.9	1.2	8.0	12.9	Ж	неутрална
29	11.3	4.6	20.5	63.6	Ж	неутрална
30	2.8	90.3	3.6	3.3	Ж	позитивна
31	3.7	76.1	7.1	13.2	Ж	позитивна
32	83.0	1.9	11.2	3.9	М	неутрална
33	3.4	20.3	5.8	70.5	М	неутрална
34	2.2	12.1	80.8	5.0	Ж	негативна
35	41.2	45.6	7.9	5.3	Ж	негативна
36	1.3	10.3	72.3	16.1	М	негативна

Дескриптивни статистички показатељи расподеле скорова указали су на дисторзију дискриминативности инструмента од нормалне расподеле на нивоу целокупног узорка упућујући на негативну асиметрију ($zSk = -8.188, p < .01$) и лептокуртичност дистрибуције ($zKu = 6.733, p < .01$) ($K-S = 2.261, p < .01$). Другачије речено, скорови се групишу око високих вредности и аритметичке средине. Расподела скорова испитаника на целом узорку приказана је на слици 2.



ti

Слика 2. Расподела скорова испитаника на целом узорку

Анализа дискриминативности инструмента на подзорцима показала је да је дистрибуција скорова на тесту значајно померена ка вишим скоровима и лептокуртична у општој популацији ($zSk = -4.728$, $p < .01$; $zKu = 4.570$, $p < .01$), док је на клиничком подзорку приближно нормална ($zSk = -0.886$, $p > .05$; $zKu = -0.175$, $p > .05$). Другим речима, тест је за општу популацију прелак, док је за клиничку добро подешен, те поседује задовољавајућу дискриминативност.

У циљу подробијег испитивања квалитета, тест је подвргнут анализи психометријских карактеристика коришћењем макроа Rtt10g (Knežević, Momirović, 1996). У намери да се обухвати пун спектар варијабилности мереног конструкта у анализу је укључен целокупан узорак испитаника.

Интерна конзистентност теста мерена Кронбаховом алфом показала је задовољавајућу вредност ($\alpha = .733$). Са друге стране, репрезентативност задатака укључених у инструмент за мерење датог конструкта показала се нешто нижом ($KMO = .724$). Мере хомогености инструмента исказане као просечна корелација између задатка ($H1 = .071$) и као учешће прве главне компоненте у укупној правој варијанси инструмента ($H5 = .483$), упутиле су на нешто нижу хомогеност.

Распон репрезентативности појединачних задатака инструмента варирао је између .277 и .875, док је распон поузданости задатака износио .087 – .315. Распон интерне

ваљаности задатака изражен било као коригована ајтем-тотал корелација (.017 – .536), или коригована корелација између задатка и главног предмета мерења (-.041 – .458) упутио је на већи број задатака који стоје у блиским релацијама са мереним конструктом. Ипак, неколико задатака из теста показало је изразито ниске корелације са главним предметом мерења, указујући да они не мере довољно добро намеравани конструкт.

У циљу испитивања латентне структуре теста спроведена је експлораторна факторска анализа (ЕФА). Као метода екстракције коришћена је Метода највеће веродостојности, након чега су фактори ротирани косо у Промах позицију. Гутман-Кајзеров критеријум сугерисао је задржавање 14 фактора са варијансом већом од један. Са друге стране, screeplot је сугерисао знатно парсимоничније решење од два фактора. У складу са тим, број фактора фиксиран је на два. Задржани фактори скупа објашњавају 11.595% варијансе података. Добијена корелација између фактора износила је .455. Матрица склопа ЕФА приказана је у табели 11.

На основу добијених факторских засићења факторе није могуће интерпретирати у терминима менталних стања особа приказаних на фотографијама, нити других карактеристика стимулуса које би стајале у основи груписања задатака.

Табела 11. Матрица склопа

	1. фактор	2. фактор
и1	-.384	.184
и2	-.043	.370
и3	.028	.023
и4	.515	.065
и5	.227	.066
и6	-.044	.306

и7	.224	.076
и8	.333	.121
и9	.012	.304
и10	.397	-.037
и11	.493	-.117
и12	.316	.150
и13	.078	.319
и14	.062	.248
и15	.148	.274
и16	.027	.366
и17	.543	-.064
и18	.085	.350
и19	.331	.037
и20	-.085	.365
и21	-.083	.384
и22	.288	.178
и23	.224	-.024
и24	.178	.079
и25	-.288	.253

и26	.225	-.052
и27	.266	.163
и28	.228	.214
и29	.134	.188
и30	.125	.216
и31	-.163	.529
и32	-.078	.295
и33	.108	.114
и34	.152	.224
и35	.053	.157
и36	.099	.189

У циљу провере кореспондентности налаза добијених на српској верзија инструмента са досадашњом емпиријском грађом и адаптацијама RMET за друге културне средине спроведено је неколико конфирматорних факторских анализа (*КФА*). Сажетак резултата ових анализа приказан је у Табели 12, док су факторска засићења за све тестиране моделе приказана у Прилогу 1.

Кроз испитивање подесности модела желели смо да да утврдимо да ли је тест једнодимензионалан, односно да ли сви задаци теста мере исту латентну црту коју је то сугерисано од стране аутора теста (Baron-Cohen et al, 2001). Резултати су показали да једнофакторски модел који укључује комплетну скалу има лош фит, са просечним засићењем од .263 (Прилог 2). Додатно, тестиран је модел који је добијен у ЕФА са два корелисана фактора који стоје у основи учинка на задациматеста. Добијена процењена корелација између фактора показала се релативно високом ($r = .619$), а просечна засићења за први и други фактор износила су .266 анд .307, редом. У целини, и овај модел показао је

лошу подесност подацима. Такође, тестирана су још четири модела који сумирају досадашње емпиријске налазе. Афект-специфични модел са позитивним, негативним и неутралним фактором (Harkenss et al, 2005) који леже у основи учинка на RMET, такође, је показао лош фит, са просечним факторским засићењима од .240, .302, и .289, за позитивни, неутрални и негативни фактор, редом. Естимирана корелација између фактора показала се врло високом за све парове фактора: позитивни и негативни ($r = .624$), позитивни и неутрални ($r = .746$) и неутрални и негативни фактор ($r = .946$). Двофакторски модел позитивног и негативног афекта (Konrath et al, 2014) показао је нешто бољи, али и даље недовољно добар фит, резултујући веома високом позитивном корелацијом између фактора ($r = .925$) и просечним засићењем од .188 за први и .344 за други фактор. Са друге стране, редуковани модели Конрата и сарадника (Konrath et al, 2014) и Олдербак и сарадника (Olderbak et al, 2015) показали су релативно задовољавајуће мере фита са просечним засићењима од .285 за први, и .300 за други модел.

Како Konrath и сарадници (2014) пријављују само речи-мете, тј. тачне одговоре на ајтеме (не редни број ајтема) за њихов двофакторски и редуковани модел, а како се дате речи-мете јављају три пута у тесту као тачни одговори, анализа је урађена тако што су итеративно тестиране све комбинације датих ајтема у циљу добијања најбољег сета ајтема по показатељима фита. Резултати два модела Konrath-а и сарадника (2014) приказани у Табели 12 и Додатку Б и базирани су на моделима са најбољим фитовима који укључују дате ајтеме.

У целини налази упућују на то да комплетна верзија теста не поседује адекватну хомогеност и да се не могу детектовати емоционално специфични фактори, те да најадекватније решење за повећање хомогености инструмента представља редуковање комплетне верзије на мањи број задатака који фокално процењују конструкт од интереса. У циљу лакшег поређења налаза ове студије са досадашњим налазима у остатку овог рада биће коришћен скор са комплетног инструмента

Табела 12. Резултати седам тестираних модела

моде	број	χ^2 (df)	χ^2/df	TLI	CFI	RMSEA (CI)
------	------	---------------	-------------	-----	-----	------------

л	ајтема	по	фактор	у				
1.	Комплетна скала једнофакторски модел	36	777.0 (594)**	1.308	.710	.741	.030 (.024- .036)	
2.	Комплетна скала двофакторски модел	18/18	714.9 (593)**	1.206	.806	.828	.025 (.017- .034)	
3.	Трофакторски афект- специфични модел (Harkenss et al,2005)	8/16/12	765.2 (591)**	1.295	.723	.754	.030 (.023- .036)	
4.	Двофакторски афект- специфични модел (Konrath et al,2014) ²	6/9	115.8 (89)*	1.301	.837	.879	.030 (.010- .044)	
5.	Једнофакторски редуковани модел (Konrath et al,2014))	17	146.6 (119)*	1.263	.876	.903	.026 (.005- .040)	
6.	Једнофакторски редуковани модел (Olderbak et al, 2015)	10	39.0 (35)	1.113	.929	.955	.018 (.000- .045)	

Напомена. χ^2 – хи квадрат, df – степени слободe, $RMSEA$ – Root Mean Square Error of Approximation, TLI – Tucker-Lewis indeks, CFI – Comparative fit indeks; $RMSEA \leq 0.06$, $CFI \geq 0.95$, $TLI \geq 0.95$ (Hu & Bentler, 1999)

4.2.2. Психометријска анализа *Faux Pas* теста

Дескриптивни статистички показатељи за *Faux pas* тест на целом узорку, као и с обзиром на клиничку групу (СХ, БАП или К), за сваку супскалу приказани су у Табелама 13, 14, 15. Скорови су рачунати према упутству Stone et al, 1998. За сваку супскалу, као и за укупан скор, теоријски распон је између 0 и 1.

Табела 13. Дескриптивне статистичке мере за скорове на *Faux Pas* тесту за популацију СХ

Супскала	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
Детекција	30	.46	1.00	.77	.15	-0.858	-1.255	0.141
Неприкладност	30	.42	1.00	.77	.15	-1.106	-0.880	0.142
Намера	30	.42	.95	.69	.14	0.285	-1.134	0.141
Уверење	30	.42	.95	.73	.15	-0.862	-1.202	0.159
Емпатија	30	.47	1.00	.77	.15	-0.684	-1.357	0.172*
Укупан скор	30	.44	.97	.75	.14	-0.743	-1.163	0.155

Напомена. *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Табела 14. Дескриптивне статистичке мере за скорове на Faux Pas тесту за особе оболеле од БАП

супскала	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
Детекција	31	.50	1.00	.84	.12	-1.912	1.279	0.110
Неприкладност	31	.50	1.00	.81	.13	-0.965	-0.562	0.130
Намера	31	.50	1.00	.75	.13	-0.398	-0.904	0.111
Уверење	31	.50	1.00	.81	.14	-0.683	-0.946	0.126
Емпатија	31	.50	1.00	.85	.12	-1.714	1.310	0.098
Укупан скор	31	.51	.99	.81	.12	-0.918	-0.316	0.076

Напомена. *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Табела 15. Дескриптивне статистичке мере за скорове на Faux Pas тесту за контролну групу

супскала	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
Детекција	31	.85	1.00	.93	.05	-0.106	-1.409	0.184**
Неприкладност	31	.75	1.00	.91	.07	-1.156	-0.711	0.214**
Намера	31	.70	1.00	.88	.09	-0.931	-0.885	0.152
Уверење	31	.65	1.00	.88	.10	-1.463	-0.222	0.215**
Емпатија	31	.80	1.00	.92	.06	-0.626	-1.058	0.157*
Укупан скор	31	.76	1.00	.90	.07	-0.672	-0.671	0.082

Напомена. *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Просечни скорови на супскалама и просечан укупан скор код контролне групе су виши у односу на клиничке групе, док је стандардна девијација скорова мања. С друге стране, дискриминативност теста је боља код клиничких група: вредности скјуниса и куртозиса у клиничким групама не прелазе очекиване вредности за нормалну дистрибуцију, док *K-S* тест указује на одступање од нормалности само за један скор. Код контролне групе *K-S* тест указује на одступање од нормалности у 4 сора, али су статистици закривљености такође у дозвољеном опсегу, као у случају клиничких група.

Скорови на *Faux Pas* тесту рачунати на целом узорку (Табела 16) дају нешто другачију слику у погледу дискриминативности теста: према *K-S* тесту, сви скорови одступају од нормалне расподеле, док статистика асиметрије указује на негативно асиметричне дистрибуције. Гледано у целини, резултати указују да је *Faux Pas* тест превише једноставан за општу популацију, али релативно добро прилагођен испитаним клиничким групама.

Табела 16. Дескриптивне статистичке мере за скорове на *Faux Pas* тесту на целом узорку

супскала	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
Детекција	329	.46	1.00	.84	.12	-5.967**	0.671	0.143**
Неприкладност	329	.42	1.00	.83	.12	-4.974**	-0.155	0.124**
Намера	329	.42	1.00	.79	.13	-2.921**	-0.962	0.113**
Уверење	329	.42	1.00	.78	.13	-2.517*	-1.950	0.123**
Емпатија	329	.47	1.00	.85	.12	-5.723**	0.522	0.145**
Укупан скор	329	.44	1.00	.82	.12	-4.627**	-0.541	0.085**

Напомена. *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

У Табели 17. приказане су просечне вредности одговора испитаника из целог узорка на свако од појединачних питања, за сваку причу. Можемо уочити да су просечне вредности за контролна питања близу јединице, што је теоријски максимална вредност. Дакле, испитаници генерално нису имали проблема са разумевањем прича. У тест питањима, разлике се јављају између *Faux Pasi* контролних прича, при чему су се *Faux Pas* приче показале незанемарљиво тежим. Најнижи просечни скор за контролне

приче је .927, док ниједно питање ни у једној *Faux Pas* причи нема просечан скор > .900 (распон од .353 до .884). Најтежим се показало пето питање, којим се процењује уверење, тј. схватање да је *Faux Pas* био ненамеран. Прича под редним бројем 18 показала се као најтежа међу *Faux Pas* причама, док су контролне приче релативно сличне тежине и просечних скорова > .900.

Табела 17. Просечне вредности одговора на свих 8 питања за сваку причу (цео узорак)

рбр.	тест питања						контролна питања			
	питање 1	питање 2	питање 3	питање 4	питање 5	питање 6	<i>M</i> (1-6)	питање 7	питање 8	<i>M</i> (7-8)
ФПС										
2	.881	.857	.857	.833	.480	.854	.794	1.00	1.00	1.00
4	.777	.777	.768	.631	.765	.768	.748	.997	1.00	.999
7	.696	.687	.693	.675	.650	.702	.684	1.00	1.00	1.00
11	.817	.793	.793	.750	.787	.799	.790	1.00	.997	.999
12	.810	.807	.746	.640	.774	.810	.765	.994	.994	.994
13	.620	.620	.611	.562	.426	.620	.577	1.00	1.00	1.00
14	.759	.753	.756	.720	.747	.760	.749	.997	.997	.997
15	.884	.881	.696	.368	.353	.878	.677	1.00	1.00	1.00
16	.605	.602	.602	.571	.571	.611	.594	1.00	1.00	1.00
18	.547	.520	.517	.538	.526	.526	.529	1.00	1.00	1.00
<i>M</i> - питања	.740	.730	.704	.629	.608	.733	.691	.999	.999	.999
ЦС										
1	.936	.936	.936	.936	.936	.936	.936	1.00	1.00	1.00
3	.976	.976	.976	.976	.976	.976	.976	1.00	1.00	1.00
5	.930	.930	.930	.930	.930	.930	.930	1.00	1.00	1.00
6	.927	.927	.927	.927	.927	.927	.927	1.00	.994	.997
8	.966	.966	.966	.966	.966	.966	.966	1.00	.994	.997
9	.936	.936	.936	.936	.936	.936	.936	1.00	1.00	1.00
10	.997	.997	.997	.997	.997	.997	.997	1.00	.967	.984
17	.988	.988	.988	.988	.991	.985	.988	1.00	1.00	1.00
19	.988	.988	.988	.988	.985	.991	.988	1.00	1.00	1.00
20	.932	.932	.932	.932	.932	.932	.932	1.00	.985	.993
<i>M</i> - питања	.958	.958	.958	.958	.958	.958	.958	1.00	.994	.997

Интеркорелације скорова приказане су у Табели 18. С обзиром на то да су све корелације веома високе (већина прелази .90, остале су близу те вредности), у даљим анализама скорова са овог теста биће коришћен само укупан скор.

Табела 18. Корелације (Пирсонове и Спирманове) између скорова на субскалама *Faux pas* теста

Скала (рбр. питања)	1+2	3	4	5	6	Укупан скор
Детекција (1+2)	1	.966**	.913**	.908**	.981**	.982**
Неприкладност (3)	.972**	1	.912**	.897**	.950**	.975**
Намера (4)	.912**	.917**	1	.870**	.904**	.953**
Уверење (5)	.912**	.902**	.875**	1	.904**	.948**
Емпатија (6)	.985**	.961**	.909**	.910**	1	.976**
Укупан скор	.985**	.980**	.952**	.949**	.982**	1

Напомена. Доњи троугао садржи Пирсонове коефицијенте корелације, док горњи садржи Спирманове коефицијенте корелације. * $p < .05$, ** $p < .01$

Интерна конзистентност теста у целини је веома висока и задовољавајућа ($\alpha = .936$), што је случај и када се одвојено посматрају *Faux Pas* ($\alpha = .954$) и контролне ($\alpha = .929$) приче.

С обзиром да се скорови на контролним причама међусобно везани (односно, тачност одговора на питање да ли прича садржи *Faux Pas* повлачи тачност одговора на сва остала питања), као и на веома високе просечне вредности за тачност контролних питања, тј. недостатак варијабилности одговора, провера факторске структуре теста извршена је само за *Faux Pas* приче. Анализа је извршена је за свако питање понаособ, како би се утврдио број фактора који стоје у основи одговора на питања. Као метод екстракције коришћена је Метода највеће веродостојности, уз Promax косу ротацију. Резултати су приказани у Табелама 19,20.

Табела 19.Процент објашњене варијансе и број екстрахованих фактора

рбр. питања	% објашњене варијансе	број екстрахованих фактора	% варијансе објашњен првим фактором
1	29.112	2	24.059
2	28.169	2	23.583
3	29.779	3	21.539
4	26.128	2	21.039
5	30.241	2	15.184
6	27.831	2	22.930

Табела 20.Матрице склопа

	питање 1		питање 2		питање 3			питање 4		питање 5		питање 6	
	1	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2	1	2
2		.688		.690		.479			.384				.618
4	.398		.365			.509			.456			.349	
7	.643		.613		.796			.647		.433		.596	
11		.348	.354		.302	.581		.462		1.049		.321	
12	.342	.360	.390		.443			.798		.386		.401	
13	.573		.592		.346	.315		.520		.449		.549	
14	.522		.546			.303		.308	.329	.567		.507	
15		.432		.377								.492	
16	.552		.509		.364			.567		.483		.625	

18	.439	.472	.333	.412	.538	.443
----	------	------	------	------	------	------

За свако питање екстраховано је два фактора, осим трећег, где се према Гутман-Кајзеровом критеријуму издвајају три фактора. Процент објашњене варијансе креће се 26-30%, при чему је у свим случајевима највећи проценат варијансе објашњен првим фактором. Изузетак представљају одговори на пето питање, које се тиче процене уверења особа у причи. Засићења одговора на причу бр. 7 су у просеку највиша и присутна за свако питање, док се најлошијом показала прича 15, са само 3 засићења $> .30$, која су у просеку најнижа. Како је проценат објашњене варијансе доследно висок за први фактор, као и узимајући у обзир screeplot-ове за свако факторско решење који доследно указују на постојање једног фактора, анализе су поновљене уз фиксирање броја фактора на 1. Факторска засићења на фиксираном фактору приказана су у табели 21. У причама под редним бројем 2 и 15, одговори на питања о неприкладности, уверењу и емпатији за прву, односно неприкладности, намери и уверењима не засићују довољно први фактор.

Табела 21. Факторска засићења различитих прича за свако питање

рбр. приче	1	2	3	4	5	6	просечно засићење
2	.303	.306		.316			.309
4	.413	.384	.363	.323	.343	.419	.374
7	.518	.538	.549	.525	.564	.507	.534
11	.514	.510	.528	.530	.506	.491	.513
12	.610	.573	.430	.479	.535	.584	.535
13	.432	.422	.422	.492	.382	.424	.429
14	.605	.600	.593	.554	.606	.597	.592
15	.340	.335				.332	.335
16	.514	.519	.531	.514	.529	.497	.517
18	.519	.538	.479	.482	.529	.513	.510

Напомена. засићења $< .30$ нису приказана бројчано.

У целини, тест се може оценити као поуздан и дискриминативан за клиничке групе, али не и за општу популацију. Факторска анализа по питањима указује да постоји

заједнички извор варирања одговора за различите приче, при чему се иницијално издвајају 2-3 фактора, док би теоријско очекивање било 1. Ипак, како већи део узорка на којем је факторска анализа рађена припада општој популацији, за коју је тест недовољно дискриминативан, резултате анализе треба узети са резервом. Обзиром на високе интеркорелације скорова на супскалама/појединачним питањима и високу поузданост теста, у анализи резултата овог теста биће коришћен укупан скор.

4.2.3. Полне разлике на тестовима социјалне когниције

Како претходна истраживања показују да жене у просеку постижу више скорове на тестовима социјалне когниције (Frischenet al, 2007; Baron-Cohen et al, 1999; Baron-Cohen et al, 2001, Faísca, et al, 2016), анализирани су полне разлике у постигнућу на RMET и Faux Pas тесту у оквиру опште и клиничке популације, као и у оквиру појединачних клиничких група. Подаци су анализирани Mann–Whitney U тестом, а резултати су приказани у Табели 22.

Табела 22. Полне разлике на RMET и Faux pas тесту

	<i>N</i> (М, Ж)	RMET	Faux Pas
општа популација	267/268 (71/72, 196)	$U = 5240.5, p < .01$	$U = 5641.0, p < .05$
клиничка популација	61 (28, 33)	$U = 439.5, p = .744$	$U = 449.0, p = .851$
контролна група	31 (16, 15)	$U = 110.0, p = .691$	$U = 92.5, p = .276$
СХ	30 (17, 13)	$U = 73.0, p = .115$	$U = 88.5, p = .357$
БАП	31 (11, 20)	$U = 84.0, p = .281$	$U = 108.5, p = .951$

Као што се може видети у Табели 22, у општој популацији на оба теста пронађене су полне разлике, очекивано, у корист жена. Међутим, разлике између мушкараца и жена

нису значајне у клиничкој групи у целини, као ни гледано по појединачним клиничким групама.

4.3. Неурокогнитивна процена

У Табели 23. налазе се дескриптивне статистичке мере за тестове неурокогниције за клиничку и контролну групу, а у Табели 24. за особе оболеле од СХ и БАП приказане одвојено.

Табела 23. Дескриптивни статистички показатељи за тестове неурокогниције за клиничку и контролну групу

	клиничка група (<i>N</i> = 61)							контролна група (<i>N</i> = 31)						
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
М					-	0.34	.266	30.		30.	30.	/	/	/
MS	28.	1.8	24.	30.	3.27	0.34	.266	30.	0	30.	30.	/	/	/
Е	48	9	00	00	5**	8	**	0	0	00	00	/	/	/
Го-	1.5	2.3	0.0	9.0	5.60	3.83	.286	0.0	0.0	0.0	0.0	/	/	/
но-	7	9	0	0	1**	1**	**	0	0	0	0	/	/	/
Го														
ТМ	160	86.	58.	460	4.29	2.77	.148	71.	21.	37.	148	3.86	5.25	.18
ТБ	.34	51	00	.00	7**	6**	**	94	85	00	.00	5**	8**	0*

Напомена. *N* – величина узорка, *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * *p* < .05, ** *p* < .01

Табела 24. Дескриптивни статистички показатељи за тестове неурокогниције за клиничке подгрупе

	схизофренија (<i>N</i> = 30)						биполарни афективни поремећај (<i>N</i> = 31)							
	<i>D</i>	<i>in</i>	<i>ax</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	<i>-S</i>	<i>D</i>	<i>in</i>	<i>ax</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	<i>-S</i>		
MSE	7.83	.97	4	0	1.260	1.1 19	190 **	9.10	.60	4	0	4.249 **	.022* *	391* *
о- но- Го	.733	.30	.00	.00	.241* *	.31 6	241 **	.42	.50	.00	.00	.952* *	.808* *	328* *
МТБ	75.7 3	9.7 1	9.0 0	65.0 0	.932	0.4 85	161 *	45.4 5	1.9 9	8.0 0	60.0 0	.841* *	.475* *	147

Напомена. *N* – величина узорка, *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * *p* < .05, ** *p* < .01

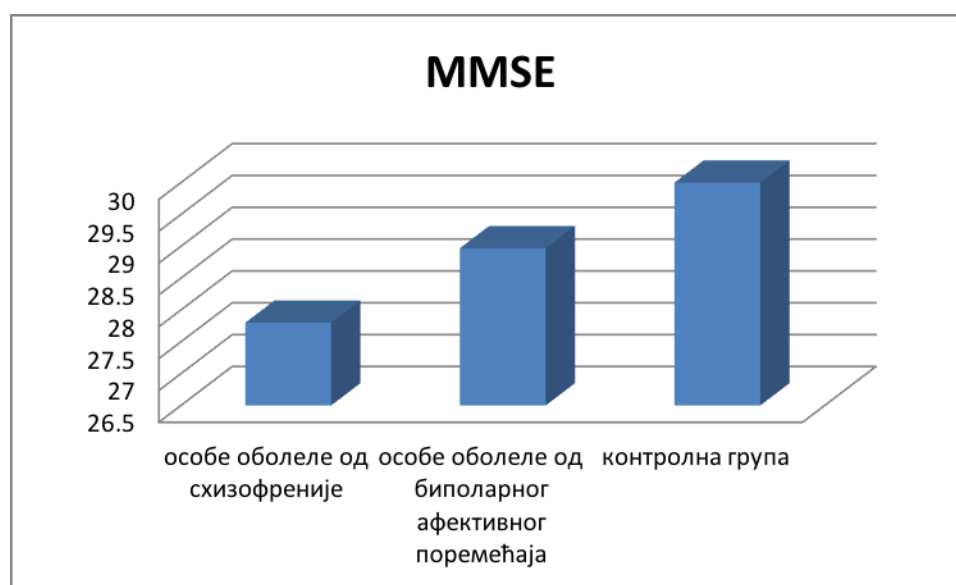


График 3. Просечан скор на MMSE за клиничке подузорке и контролну групу

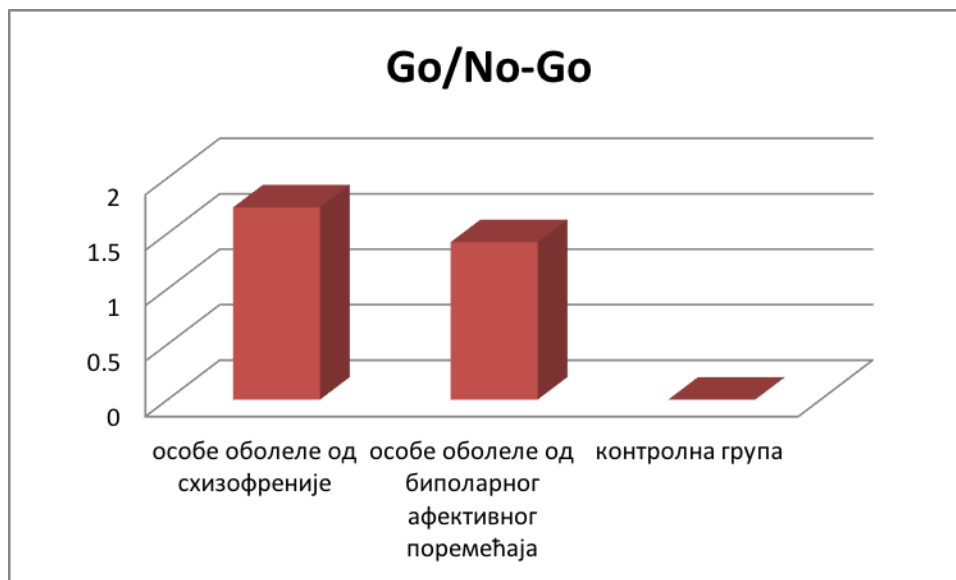


График 4. Просечан број грешака на Go/No-Go за клиничке подузорке и контролну групу

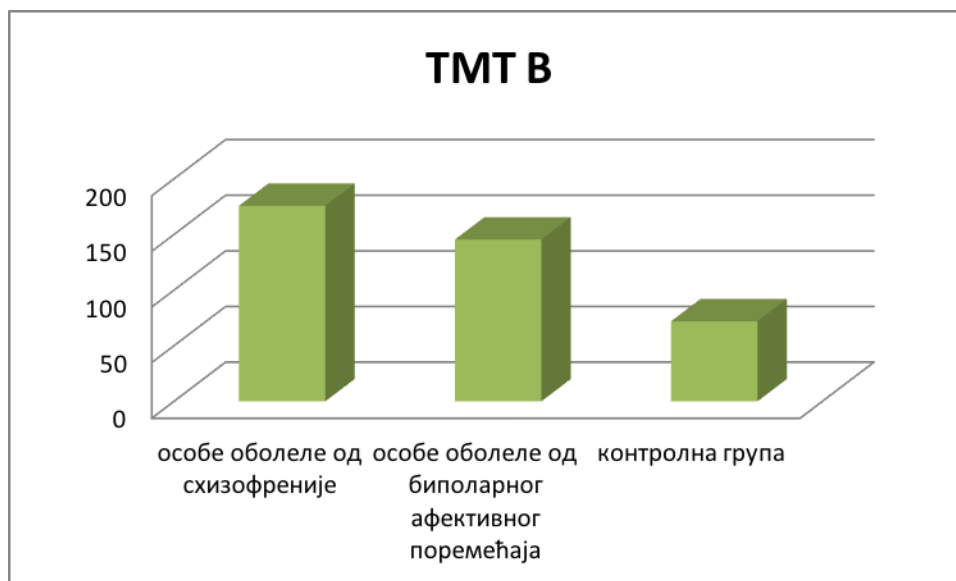


График 5. Просечно време на TMT B за клиничке подузорке и контролну групу

Скорови на тестовима неурокогниције показали су позитивну асиметрију, односно групишу се на ниским скоровима, док су скорови на Go/No-Go тесту и TMTB уз то и лептокуртични на клиничкој популацији, односно изразито груписани око аритметичке средине. У контролној групису скорови на Go/No-Go и MMSE тесту неваријабилни

(односно, сви испитаници у групи здраве контроле једнако добро раде тест), те је он недискриминативан, док на ТМТВ тесту такође одступају од нормалне расподеле у правцу гомилања скорова око ниских вредности, као и испупчености дистрибуције. Када се погледају вредности параметара одвојено по клиничким групама, показује се да за ТМТВ тест груписање скорова око ниских вредности и лептокуртичност расподеле потиче од испитаника са БАП, док је за особе оболеле од СХ овај тест дискриминативан, односно не одступа од нормалне расподеле. У случају Go/No-Go теста, скорови на подзорку особа оболелих од СХ се гомилају око ниских вредности, док су на подзорку особа оболелих од БАП скорови на овом тесту уз то и лептокуртични, тј. изражено груписани око аритметичке средине. MMSE показује изразиту закривљеност ка високим скоровима, као и изразиту лептокуртичност односно “зашиљеност” на подзорку оболелих од БАП.

Као што се може видети у Табели 25, сви испитаници налазе се изнад граничног скором од 24 на MMSE.

Табела 25. Дистрибуција скорова на MMSE и тесту по клиничким групама

скор на MMSE	особе оболеле од СХ		особе оболеле од БАП	
	учесталост	%	фреквенца	%
24.00	2	6.7	1	3.2
25.00	3	10.0	/	/
26.00	3	10.0	2	6.5
27.00	4	13.3	3	9.7
28.00	4	13.3	1	3.2
29.00	6	20.0	3	9.7
30.00	8	26.7	21	67.7
Укупно	30	100.0	31	100.0

У случају времена које је потребно за решавање теста ТМТВ, 4 испитаника у подзорку особа оболелих од СХ је урадило тест брже од просека за особе исте узрадне категорије и образовног нивоа на нормативном узорку, док је у случају подзорка особа оболелих од БАП тај број 9. Све особе које су постигле скорове испод преломне вредности

на MMSE су такође урадиле TMTB тест спорије од просека за узрасну и образовну групу. Другим речима у БАП групи има 9 особа које постижу “нормалне резултате” на оба теста, а у групи СХ су 4 такве особе. Када се ови подаци додатно укрсте са просечним постигнућима читавог узорка на два теста социјалне когниције, испоставља се да на основу ова четири критеријума 2 особе из групе СХ и 4 особе из БАП групе остварују “нормалне скорове”.

Како бисмо проверили да ли постоји дефицит у неурокогницији у клиничким групама у односу на општу популацију, као и да ли постоји разлика међу клиничким групама, Kruskal–Wallis тестом испитана је разлику у скоровима на Go/No-Go и TMTB између контролне групе, особа оболелих од БАП и особа оболелих од СХ. Утврђена је значајна разлика на оба теста: TMTB [$\chi^2(2) = 39.639, p < .01$] и Go/No-Go између три групе испитаника [$\chi^2(2) = 20.713, p < .01$]. Ипак, post hoc тестови су показали да целокупна варијанса разлика између група потиче од разлика између контролне и преостале две клиничке групе, док разлике између две клиничке подгрупе ни на једном тесту не досежу статистичку значајност (Табела 26).

Како скорови контролне групе на MMSE тесту не варирају, поређене су две клиничке групе уз помоћ Mann–Whitney U-теста. Резултати су показали да болесници са дијагнозом СХ постижу ниже резултате на MMSE у поређењу са болесницима са дијагнозом БАП ($U = 269.0, p < .01$). На нивоу задатака значајне разлике у учинку између две клиничке групе добијене су за задатку 4 ($U = 321.0, p < .05$) и 5 ($U = 317.0, p < .05$).

Табела 26. Поређење учинка на тестовима неурокогниције на подузorcима пацијената са дијагнозом схизофреније, биполарног афективног поремећаја и контролне групе

тест	Поређење		
	СХ-БАП	СХ-КОНТРОЛА	БАП-КОНТРОЛА
Go/No-Go	$U = 1.144, p > .05$	$U = 4.375, p < .01$	$U = 3.258, p < .01$
TMTB	$U = 1.244, p > .05$	$U = 5.947, p < .01$	$U = 4.743, p < .01$

Такође, у групи болесника који пате од БАП нису добијене разлике ни на једном од тестова неурокогниције (MMSE $U = 82.0, p = .118$; Go/No-Go $U = 92.0, p = .308$; TMTB $U = 97.0, p = .490$) између подгрупе код које доминира манична и оне код које доминира депресивна симптоматологија.

4.4. Социокогнитивна процена

У табели 27. налазе се дескриптивне статистичке мере за тестове социјалне когниције за клиничку и контролну групу, а у табели 28. дескриптивне мере за особе оболеле од СХи БАП приказане одвојено.

Табела 27. Дескриптивни статистички показатељи за тестове социјалне когниције за клиничку и контролну групу

	клиничка група (<i>N</i> = 61)							контролна група (<i>N</i> = 31)						
	<i>M</i>	<i>S</i> <i>D</i>	<i>Min</i> <i>n</i>	<i>Max</i> <i>x</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>	<i>M</i>	<i>S</i> <i>D</i>	<i>Min</i> <i>n</i>	<i>Max</i> <i>x</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
RME	.5	.1			-	-	.08	.7	.1			-	-	.12
T	8	6	.14	.89	0.88	0.17	0	0	0	.47	.86	0.89	0.51	5
					6	5	0	0	0			5	2	
Faux					-	-	.10	.9	.0		1.0		0.67	.08
Pas	.78	.14	.44	.99	1.40	0.92	7	0	7	.76	0	-.672	1	2
					5	8	7	0	7				1	2

Напомена. *N* – величина узорка, *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * *p* < .05, ** *p* < .01

Табела 28. Дескриптивни статистички показатељи за тестове социјалне когниције за клиничке подгрупе

	схизофренија ($N = 30$)							биполарни афективни поремећај ($N = 31$)						
	M	SD	Min n	Max x	zSk	zKu	$K-S$	M	SD	Min n	Max x	zSk	zKu	$K-S$
RMET	.57	.16	.25	.86	0.15	1.0	.105	.59	.17	.14	.89	1.109	0.815	.171*
Faux Pas	.75	.14	.44	.97	.743	1.1	.1563	.81	.12	.51	.99	0.918	0.316	.076

Напомена. N – величина узорка, M – аритметичка средина, SD – стандардна девијација, Min – најмања вредност, Max – највећа вредност, zSk – стандардизовани скјунис, zKu – стандардизовани куртозис, $K-S$ – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

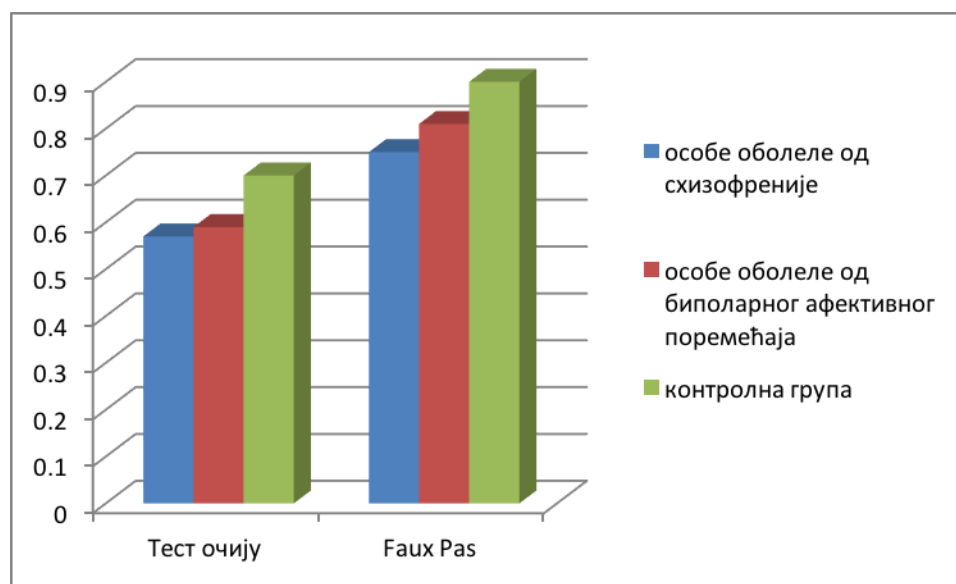


График 6. Просечан скор на тестовима социјалне когниције за клиничке подгрупе и контролну групу

Оба теста социјалне когниције показују нормалну расподелу скорова у клиничким, али и у контролној групи, те упућују на задовољавајућу дискриминативност.

Како бисмо проверили да ли постоји дефицит у социјалној когницији у клиничким групама у односу на општу популацију, као и да ли постоји разлика међу клиничким групама, Kruskal–Wallis -овим тестом испитана је разлика у скоровима на RMET и Faux Pas тесту између контролне групе, особа оболелих од БАП и особа оболелих од СХ. Утврђена је значајна разлика и за RMET [$\chi^2(2) = 13.467, p < .01$] и за Faux Pas тест [$\chi^2(2) = 21.339, p < .01$]. Ипак, *post hoc* тестови су показали да целокупна варијанса разлика између група потиче од разлика између контролне и преостале две клиничке групе, док разлике између две клиничке подгрупе ни на једном тесту не досежу статистичку значајност (Табела 28). Како бисмо стекли детаљнији увид у дефицит социјалне когниције код клиничких група, поредили смо скорове особа оболелих од СХ и особа оболелих од БАП на супскалама Faux Pas теста. Разлика између ове две клиничке групе ни на једној супскали не достиже статистичку значајност (детекција: $U = 341.5, p = .074$; неприкладност: $U = 406.5, p = .396$; намера: $U = 352.5, p = .103$; уверење: $U = 339.0, p = .068$; емпатија: $U = 334.5, p = .058$). У погледу разлика између две клиничке групе добијено је да се две клиничке групе разликују на три задатка и то тако да су болесници са БАП успешнији на задацима 12 (тачан одговор *скептичан*) ($U = 335.5, p < .05$) и 34 (тачан одговор *неповерљива*) ($U = 306.0, p < .01$), а болесници са СХ успешнији на задатку 35 (тачан одговор *нервозна*) ($U = 339.0, p < .05$).

Табела 28. Поређење учинка на тестовима социјалне когниције на подзорцима пацијената са дијагнозом шизофреније, биполарног афективног поремећаја и контролне групе

тест	Поређење		
	СХ-БАП	СХ-КОНТРОЛА	БАП-КОНТРОЛА
Тест очију	$U = -.438, p > .05$	$U = -3.361, p < .01$	$U = -2.946, p < .01$
Фaux pas	$U = -1.527, p > .05$	$U = -4.531, p < .01$	$U = -3.029, p < .01$

Такође, у групи болесника који пате од БАП нису добијене разлике ни на једном од тестова социјалне когниције (RMET $U = 81.0, p = .179$; Faux Pas $U = 83.5, p = .216$) између

подгрупе код које доминира манична и оне код које доминира депресивна симптоматологија.

4.4.1. Неурокогниција и социјална когниција и године образовања

Повезаност постигнућа испитаника на тестовима неурокогниције и социјалне когниције са бројем година образовања у оквиру клиничког узорка, као и за сваку клиничку групу засебно приказана је су у Табели 29. На целом клиничком узорку постоји умерена повезаност између образовања испитаника и неурокогнитивног и социокогнитивног дефицита (осим на Go/No-Go тесту, где је на нивоу тренда), при чему образованији испитаници показују мањи дефицит. Међутим, када се анализира склоп корелација по клиничким подузorcима, уочава се да поменута повезаност потиче од особа које су оболеле од СХ, док у случају особа оболелих од БАП ниједна корелација није статистички значајна. На подузorcу особа оболелих од СХизостаје корелација година образовања са скором на Тесту очију, која је значајна на целом клиничком узорку.

У циљу утврђивања разлика у постигнућу група на RМЕТ спроведена је анализа коваријансе (*енг.* ANCOVA), где су као коваријати коришћени узраст и број година образовања. Левенеов тест указао је на једнакост варијанси грешке за три групе испитаника укључене у анализу [$F(2,89) = 2.400, p = .097$]. Резултати анализе коваријансе показали су да постоје статистички значајне разлике између група [$F(2,87) = 5.143, p < .01, \eta^2_p = .106$]. Бонферонијев *post hoc* тест показао је да особе оболеле од СХ ($n < .05$), и оне оболеле од БАП постижу слабији учинак на RМЕТ од контроле ($p < .05$). Са друге стране, показало се да између две клиничке групе не постоји значајна разлика у погледу њиховог учинка на овом тесту.

Табела 29. Корелације тестова неурокогниције и социјалне когниције са бројем година образовања

	тестови	број година образовања
цео клинички узорак	MMSE	.328**
	Go/No-Go	-.249
	TMTB	-.359**
	RMET	.300*
	Faux Pas	.348**
иподузорак оболелих од схизофреније	MMSE	.411*
	Go/No-Go	-.265
	TMTB	-.397*
	RMET	.315
	Faux Pas	.473**
подузорак оболелих од биполарног афективног поремећаја	MMSE	.262
	Go/No-Go	-.241
	TMTB	-.322
	RMET	.253
	Faux Pas	.255

Даље, извршена је провера разлика у постигнућу за Faux Pas тест са истим коваријатима. Левенеов тест је указао да варијансе грешке за три групе испитаника нису једнаке [$F(2,89) = 8.631, p < .01$], што је последица мање варијансе код контролне групе. Ипак, величине група су готово идентичне, што дозвољава даље тумачење резултата. Резултати показују да постоји утицај година образовања као коваријата на скорове на тесту [$F(1,87) = 13.775, p < .01, \eta^2_p = .137$], при чему образованији испитаници имају више скорове, али и главни ефекат групе након контролисања коваријата [$F(2,87) = 11.568, p < .01, \eta^2_p = .210$]. Post hoc тест са Бонферонијевом корекцијом указује да главни ефекат

потиче од значајних разлика између контролне и обе клиничке групе ($n < .05$ у оба случаја), док се клиничке групе међусобно не разликују.

Како скорови на Go/No-Go тесту не варирају у контролној групи, ANCOVA за овај тест није рађена јер се клиничке групе међусобно не разликују.

Пошто скорови на ТМТВ одступају од нормалне расподеле, пре анализе коваријансе извршена је Ранкит трансформација скорова. Левенеов тест је указао да су варијансе грешке нормализованих скорова за три групе испитаника једнаке [$F(2,89) = .472, p > .05$]. Добијен је значајан ефекат узраста као коваријата [$F(1,87) = 20.514, p < .01, \eta^2_p = .191$], при чему старији испитаници постижу више скорове. Такође, значајан је главни ефекат групе [$F(2,87) = 26.888, p < .01, \eta^2_p = .382$], при чему, као и у претходном случају, контролна група постиже боље резултате од обе клиничке ($p < .01$), док се клиничке групе не разликују међусобно.

Скорови на MMSE тесту су такође нормализовани пре анализе коваријансе, при чему је анализа рађена само на клиничкој групи. Левенеов тест је указао да су варијансе грешке нормализованих скорова за две групе испитаника једнаке [$F(1, 59) = .013, p > .05$]. Добијен је значајан ефекат узраста као коваријата [$F(1,57) = 6.490, p < .05, \eta^2_p = .102$], при чему млађи испитаници постижу више скорове, као и година образовања [$F(1,57) = 7.473, p < .01, \eta^2_p = .116$], при чему су образованији боље оцењени. Такође, значајан је главни ефекат групе [$F(1,57) = 8.154, p < .05, \eta^2_p = .125$], при чему, као и у претходној анализи, особе оболеле од БАП постижу више скорове.

4.4.2. Однос неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита код болесника који болују од шизофреније и биполарног афективног поремећаја

Непараметријске корелације између учинка на тестовима социјалне и неурокогниције на целокупном клиничком узорку приказане су Табели 30. Као што се може видети, учинци у тестовима социјалне и неурокогниције стоје у блиским релацијама. Такође, сличан склоп повезаности добија се у обе подгрупе испитаника. Изузетак представља повезаност скорова на MMSE и Go/No-Go тесту, која није значајна на

подузорку особа оболелих од СХ, као и повезаност *Faux pas* теста са Go/No-Go и TMTB, које су у оквиру подузорака на нивоу тренда.

Табела 30. Корелације између тестова неурокогниције и социјалне когниције на целокупном клиничком узорку и клиничким подгрупама

	тестови	Go-no-go	TMTB	RMET	Faux Pas
цео клинички узорак	MMSE	-.450**	-.547**	.460**	.497**
	Go/No-Go		.628**	-.471**	-.330**
	TMTB			-.587**	-.280*
	RMET				.546**
	Faux Pas				
	MMSE	-.260	-.555**	.461*	.440*
подузорак оболелих од схизофреније	Go/No-Go		.704**	-.427*	-.252
	TMTB			-.457*	-.265
	RMET				.520**
	Faux Pas				
	MMSE	-.642**	-.523**	.492**	.445*
подузорак оболелих од биполарног афективног поремећаја	Go/No-Go		.582**	-.440*	-.341
	TMTB			-.710**	-.243
	RMET				.500**
	Faux Pas				

Напомена. * $p < .05$, ** $p < .01$

4.4.3. Процена утицаја клиничких карактеристика болести на неврокогнитивни и социокогнитивни дефицит

У циљу провере односа између социјално когнитивних и неврокогнитивних дефицита, дужине лечења и тежине симптоматологије спроведена је корелациона анализа. У Табели 31. налазе се коефицијенти непараметријске корелације између тестова социјалне и неврокогниције са дужином лечења и тежином симптоматологије мерене тестом PANSS у групи особа са дијагнозом СХи тестовима YMRS и HAM-D у подгрупи оболелих од БАП.

Табела 31. Корелације између тестова неврокогниције и социјалне когниције са дужином лечења и тежином симптоматологије на целокупном клиничком узорку и клиничким подгрупама

тежина симптоматологије								
	тестови	дужина лечења	PANSS позитивни	PANSS негативни	PANSS општа психопатологија	PANSS тотал	HAM-D	YMRS
	MMSE	-.351**	/	/	/	/	/	/
цео клинички узорак	GNG	.107	/	/	/	/	/	/
	TMTB	.261*	/	/	/	/	/	/
	RMET	-.254*	/	/	/	/	/	/
	Faux Pas	-.182	/	/	/	/	/	/
	MMSE	-.503**	-.070	-.343	-.185	-.400*		
подузорак оболелих од СХ	GNG	.188	.068	.534**	.244	.449**	/	/
	TMTB	.375*	-.065	.588**	.473**	.681**	/	/
	RMET	-.478**	.247	-.665**	-.243	-.566**	/	/
	Faux Pas	-.375*	.062	-.518**	.049	-.339	/	/
	MMSE	-.179	/	/	/	/	-.117	-.394*
подузорак оболелих	GNG	-.003	/	/	/	/	.014	.308
	TMTB	.120	/	/	/	/	.447*	.157

од БАП	RMET	-.063	/	/	/	/	-.373*	-.405*
	Faux Pas	-.110	/	/	/	/	-.046	-.260

Напомена. * $p < .05$, ** $p < .01$; GNGGo-no-go

Као што се може видети из Табеле број 31, на нивоу целог клиничког узорка постоји слаба повезаност између дужине лечења и учинка на MMSE, TMTB и RMET: што се испитаници дуже на лечењу, то праве више грешака, односно постижу слабије скорове. Међутим, детаљнијом анализом установљено је да је дужина лечења праћена дефицитима на овим тестовима само у подузорку особа оболелих од СХ, док у подузорку особа са БАП дужина лечења није у релацији са поменути тестовима. На подузорку особа оболелих од СХ је скор на Faux Pas тесту такође значајно негативно корелиран са дужином лечења, што значи да је учинак испитаника нижи што су дуже на лечењу.

У погледу тежине симптоматологије добијено је да сви коришћени тестови представљају добре предикторе тежине симптоматологије код особа оболелих од СХ. Другим речима, тежина симптоматологије праћена је израженијим дефицитима како на плану неурокогниције, тако и на плану социјалне когниције. Специфичније, показало се да је тежина негативне, али не и позитивне симптоматологије код особа оболелих од СХ праћена дефицитима у учинцима како на тестовима Go/No-Go и TMTB, тако и на RMET и Faux Pas тесту (повезаност са скоровима на MMSE је на нивоу тренда). У случају тежине опште психопатологије, израженији симптоми праћени су само слабијим учинком на TMTB тесту.

У случају, релација између тежине симптоматологије код особа оболелих од БАП и неурокогнитивних и социјално когнитивних дефицита ситуација је нешто сложенија. Наиме, на нивоу тренда постоји повезаност између тежине маничне симптоматологије и неурокогнитивних дефицита мереним Go/No-Go задатком. С друге стране, неурокогнитивни дефицит мерени TMTB тестом праћени су израженијом депресивном симптоматологијом, а дефицит мерен MMSE тестом праћен је израженијом маничном симптоматологијом. Са друге стране, тежина и депресивне и маничне симптоматологије праћене су дефицитима у социјалној когницији мереном RMET тестом.

4.4.4. Процена утицаја хередитарне оптерећености на неурокогнитивни и социокогнитивни дефицит код схизофреније и биполарног афективног поремећаја

Подаци о хередитарној оптерећености болесника за целокупан клинички узорак као и за мушкарце и жене у оквиру обе дијагнозе одвојено приказани су табели 32.

Табела 32. Хередитет на целокупном клиничком узорку и подузorcима мушкараца и жена у оквиру обе дијагнозе

	БАП (<i>N</i> = 31)		СХ (<i>N</i> = 30)	
	херидитет позитиван	херидитет негативан	херидитет позитиван	херидитет негативан
мушкарци	4	7	3	14
жене	5	15	3	10
укупно	9	22	6	24

Напомена: БАП – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја; СХ – категорија пацијената са дијагнозом биполарног афективног поремећаја

У погледу хередитета показало се да у оквиру обе дијагнозе постоји већи број болесника са негативним него са позитивним хередитетом. Не постоји статистички значајна разлика у заступљености хередитета између особа оболелих од СХи особа оболелих од БАП ($\chi^2(1) = .671, p = .413$).

У погледу тежине симптоматологије нису добијене разлике између болесника са позитивним и негативним хередитетом у подузorcу испитаника са СХна укупном скору PANSS скале ($U = 66.5, p = .775$), као ни супскалама позитивних ($U = 59.0, p = .492$), негативних синдрома ($U = 61.5, p = .584$), као ни супскали опште психопатологије ($U = 54.0, p = .347$). На подузorcу особа оболелих од БАП разлике између испитаника са позитивним и негативним херидитетом нису добијене ни у тежини депресивних ($U = 75.0, p = .281$) ни маничних симптома ($U = 75.0, p = .292$).

У погледу хередитета разлика није добијена ни на једном од тестова неурокогниције нити социјалне когниције, како у групи особа које болују од СХ (MMSEU = 56.0, $p = .399$; Go/No-Go $U = 57.5$, $p = .427$; TMTB $U = 54.0$, $p = .351$, RMETU = 69.5, $p = .897$; Faux pas $U = 56.5$, $p = .432$), тако ни групи особа које пате од БАП (MMSEU = 80.0, $p = .319$; Go/No-Go $U = 93.5$, $p = .785$; TMTB $U = 58.0$, $p = .074$, RMETU = 64.5, $p = .132$; Faux Pas $U = 88.5$, $p = .654$).

Ради испитивања утицаја постојања хередитета у обе клиничке групе у општој функционалности, квалитету живота и дужини лечења, анализирана је разлика између особа са позитивним и негативним хередитетом у оквиру сваког подузорка. У погледу хередитета добијено је да у оквиру обе дијагнозе не постоје статистички значајне разлике између болесника са позитивним и негативним хередитетом у дужини лечења (CXU = 63.5, $p = .667$; БАП $U = 92.0$, $p = .781$).

На скали квалитета живота нису добијене значајне разлике између особа са позитивним и негативним хередитетом ни у једној клиничкој групи (CXU = 54.0, $p = .350$; БАП $U = 67.0$, $p = .163$), док је на GAF скали добијена разлика код болесника са дијагнозом БАП (болесници са негативним хередитетом процењени су са вишим оценама) ($U = 51.5$, $p < .05$), али не и код особа са дијагнозом СХ ($U = 68.5$, $p = .856$).

4.4.5. Процена утицаја тежине симптоматологије неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на квалитет живота и функционални исход

Дескриптивни статистички показатељи за тестове опште процене функционалности (GAF) и квалитет живота (WHOQOL) за подузорак болесника са дијагнозом СХ и подузорак оболелих од БАП приказани су у табели 33.

Табела 33. Дескриптивни статистички показатељи за општу процену функционалности (GAF) и квалитет живота (WHOQOL) за подузорок пацијената са дијагнозом шизофреније и подузорок оболелих од биполарног афективног поремећаја

		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>zSk</i>	<i>zKu</i>	<i>K-S</i>
СХ	GAF	49.83	5.15	41	59	0.077	-0.959	.093
	WHOQOL	85.43	14.02	57	108	0.185	-1.184	.126
БАП	GAF	92.23	16.28	65	123	0.815	-1.175	.122
	WHOQOL	73.71	12.37	45	90	-1.629	-0.453	.133

Напомена: GAF – Глобална процена функционисања; WHOQOL – Скала квалитета живота; *M* – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *Min* – најмања вредност, *Max* – највећа вредност, *zSk* – стандардизовани скјунис, *zKu* – стандардизовани куртозис, *K-S* – Колмогоров-Смирнов тест нормалности дистрибуције, * $p < .05$, ** $p < .01$

Како бисмо испитали разлике између особа оболелих од СХ и особа оболелих од БАП у квалитету живота и функционалности, скорови две клиничке групе поређени су Т тестом за независне узорке. Болесници са дијагнозом БАП су у просеку процењени вишим оценама на скали опште функционалности [$t(40.38) = 9.894, p < .001$], док на Скали квалитета живота разлика није досегла статистичку значајност ($t(59) = 1.744, p = .086$).

У циљу провере односа тежине симптоматологије са квалитетом живота и функционалним исходом, извршена је корелациона анализа.

Табела 34. Корелације између тежине симптоматологије и тестова квалитета живота (WHOQOL) и опште функционалности (GAF)

	тестови	WHOQOL	GAF
подузорок особа оболелих од шизофреније	PANSS позитиван	.063	.057
	PANSS негативан	-.660**	-.526**
	PANSS општа психопатологија	-.358*	-.216
	ПАНСС тотал	-.654**	-.532**
подузорок оболелих од биполарног афективног поремећаја	НАМ-D	-.470**	-.334
	YMRS	.328	-.436**

Напомена. * $p < .05$, ** $p < .01$

Тежина позитивне, али не и негативне симптоматологије мерена PANSS-ом праћена је нижим проценама квалитета живота и глобалне процене функционисања, док је израженост опште психопатологија мерена истом скалом праћена нижим проценама квалитета живота.

У подузорку оболелих од БАП, тежина депресивне симптоматологије праћена је нижим квалитетом живота, као и нижом општом проценом функционисања (на нивоу тренда). За особе које болују од биполарног афективног поремећаја добијено је да је тежина депресивне симптоматологије негативно повезана са квалитетом живота, док је на нивоу тренда, такође негативно асоцирана са општом проценом функционалности. Управо супротан склоп резултата добијен је за тежину маничне симптоматологије. Наиме, тежина маничне симптоматологије на нивоу тренда праћена је повишеним квалитетом живота, док је у негативној релацији са генералном проценом функционисања. Код особа које болују од БАП није добијена значајна разлика између оних код који доминирају депресивне и оних код којих доминирају маничне епизоде, како ни у погледу квалитета живота ($U = 113.0, p = .968$), тако ни у погледу опште процене функционисања ($U = 82.0, p = .193$).

У циљу утврђивања ефеката социјално когнитивних и неурокогнитивних дефицита на квалитет живота спроведена је корелациона анализа. У табели 35 приказани су коефицијенти непараметријске корелације између тестова неурокогниције и социјалне когниције са мерама квалитета живота и опште функционалности.

Табела 35. Корелације између тестова неурокогниције и социјалне когниције на целокупном клиничком узорку и клиничким подгрупама

	тестови	WHOQOL	GAF
цео клинички узорак	MMSE	.258*	.605**
	Go/No-Go	-.103	-.425**
	TMTB	-.404**	-.543**
	RMET	.334**	.420**
	Faux Pas	.311*	.457**
подузорак оболелих од схизофреније	MMSE	.439*	.331
	Go/No-Go	-.388*	-.367*
	TMTB	-.494**	-.502**
	RMET	.490**	.429*
	Faux Pas	.464**	.350
подузорак оболелих од биполарног афективног поремећаја	MMSE	.007	.623**
	Go/No-Go	.246	-.632**
	TMTB	-.241	-.757**
	RMET	.150	.732**
	Faux Pas	.066	.561**

Напомена. * $p < .05$, ** $p < .01$

Резултати су показали да је учинак на MMSE у позитивној релацији са квалитетом живота у подузорку оболелих од СХ, али не и подузорку оболелих од БАП. Са друге стране процена општефункционалности мерено GAF скалом је на нивоу тренда позитивно повезана са учинком на MMSE у групи схизофрених, док остварује релативно високу позитивну корелацију са MMSE у групи која болује од БАП. Учинак испитаника на TMTB тесту и тестовима социјалне когниције повезан је са квалитетом живота на нивоу целог клиничког узорка, што значи да је бољи успех на овим тестовима праћен бољим оценама квалитета живота. Ипак, када се повезаност посматра с обзиром на клиничке групе, уочава

се да су сви тестови неурокогниције и социјалне когниције повезани са квалитетом живота код особа оболелих од СХ, при чему су корелације већег интензитета него када се посматра цео узорак. На подузорку особа оболелих од БАП ниједна корелација није статистички значајна, односно, скорови на тестовима неурокогниције и социјалне когниције нису повезани квалитетом живота.

Резултати показују да је већа успешност на свим тестовима социјалне когниције и мањи број грешака на тестовима неурокогниције праћен бољом оценом опште функционалности (GAF). Када се повезаности анализирају с обзиром на клиничке групе, уочава се да је позитивна корелација између скорова на GAF и тестова социјалне когниције, као и негативна корелација GAF и тестова неурокогниције (што значи већи број грешака код мање функционалних) снажнија на подузорку особа оболелих од БАП. Ипак, на подузорку оболелих од СХ претходно описани резултати су и даље статистички значајни и корелације су умереног интензитета (осим за Faux Pas тест, где је корелација на нивоу тренда).

У Табели 36. приказане су корелације дужине трајања болести, квалитета живота и функционалног исхода на нивоу целог узорка, као и по подузорцима.

Табела 36. Корелације између дужине трајања болести, квалитета живота и функционалног исхода на целокупном клиничком узорку и клиничким подгрупама

		дужина лечења
цео клинички узорак	WHOQOL	-.170
	GAF	-.258*
подузорак оболелих од схизофреније	WHOQOL	-.139
	GAF	-.229
подузорак оболелих од биполарног афективног поремећаја	WHOQOL	-.198
	GAF	-.103

Као што се може видети у Табели 36, постоји једино слаба негативна повезаност између дужине трајања болести и опште функционалности на нивоу целог клиничког

узорка, при чему су они који су дуже на лечењу оцењени као нешто слабије функционални.

4.4.6. Процена утицаја лекова на степен дефицита у схизофренији и биполарном афективном поремећају

У Табели 37. налази се број испитаника који узимају лекове из одређене класе лекова на нивоу целог клиничког узорка, као и по подузорцима.

Табела 37. Фреквенца и проценат испитаника који узимају лекове из одређене групе, на целокупном клиничком узорку и по клиничким подгрупама

	цео клинички узорак	подузорак оболелих од схизофреније	подузорак оболелих од биполарног афективног поремећаја
типични антипсихотик	20 (32.8%)	15 (50%)	5 (16.1%)
атипични антипсихотик	50 (82.0%)	26 (86.7%)	24 (77.4%)
психостабилизатор	34 (55.7%)	8 (26.7%)	26 (83.9%)
Антидепресив	23 (37.7%)	9 (30%)	14 (45.2%)

Као што се може видети у табели, број испитаника који узимају атипични антипсихотик је сличан у обе клиничке групе, док се за остале групе лекова јављају разлике. Очекивано, број особа које узимају психостабилизаторе односно антидепресиве већи је на подузорку оболелих од БАП, док је број особа које узимају типични антипсихотик већи међу особама оболелим од СХ.

У Табели 38. приказана је учесталост различитих комбинација лекова на клиничким подзорцима код испитаника који узимају један или две врсте лекова. На дијагоналама се налази број испитаника који узимају само једну врсту лекова, док су испод дијагонале приказане учесталости различитих комбинација лекова.

На нивоу целог клиничког узорка, 8 испитаника (13.1%) узима само једну врсту лека. Од тога, у подгрупи оболелих од СХ, 5 испитаника узима само атипични антипсихотик, док у подгрупи оболелих од БАП 3 испитаника узимају само психостабилизаторе.

Сви испитаници који узимају више од једне врсте лека узимају неку врсту антипсихотика, типични или атипични. Две врсте лекова узима 40 испитаника (65.6%). У подзорку особа оболелих од СХ 22 испитаника узима две врсте лекова, док је тај број у подзорку особа оболелих од БАП 18.

Као што се може видети у табели 38, на подзорку особа оболелих од СХ, већина испитаника су на комбинованој антипсихотичној терапији типичним и атипичним антипсихотиком. Мањи број испитаника је на терапији типичним антипсихотикима заједно са психостабилизаторима или антидепресивима. У групи оних који узимају само атипичне антипсихотике из групе антипсихотика, једнак је броју испитаника који уз то узимају антидепресиве или психостабилизаторе. У групи особа оболелих од БАП нема испитаника који узимају две врсте антипсихотика. Већина особа узима атипичне антипсихотике у комбинацији са психостабилизаторима или антидепресивима, док само четири особе су на терапији типичним антипсихотиком у комбинацији са антидепресивима.

Табела 38. Учесталост различитих комбинација лекова код особа које узимају две врсте лекова приказана по клиничким подгрупама

		типични антипсихоти	атипични антипсихоти	психостабилизато р	антидепреси в
		к	к		
СХ	типични антипсихотик	/			
	атипични антипсихотик	10	5		
	психостабилизато р	2	4	/	
	антидепресив	2	4	/	/
БА П	типични антипсихотик	/			
	атипични антипсихотик	/	/		
	психостабилизато р	/	9	3	
	антидепресив	4	5	/	/

Три врсте лекова узима 13 испитаника (21.3%). У подгрупи оболелих од СХ две особе су на терапији атипичним антипсихотиком у комбинацији са антидепресивима и психостабилизаторима, док једна особа узима типични и атипични антипсихотик заједно са антидепресивима. У подгрупи оболелих од БАП, девет испитаника узима атипичне антипсихотике заједно са психостабилизаторима и антидепресивима, док је једна особа на терапији типичним и атипичним антипсихотичима заједно са психостабилизаторима.

У циљу провере ефеката типа коришћених лекова на социокогнитивни дефицит и функционални исход на целом клиничком узорку, као и у оквиру подузорака особа оболелих од СХ и особа оболелих од БАП, спроведена је регресиона анализа. Као

предикторске варијабле коришћене су бинарне варијабле које се односе на различите врсте лекова (типични антипсихотици, атипични антипсихотици, психостабилизатори, антидепресиви), које говоре да ли испитаник узима или не узима лек из одређене групе лекова, док су као критеријумске варијабле коришћени скорови на тестовима неурокогниције и социјалне когниције, као и мере квалитета живота и опште функционалности (GAF).

На целом клиничком узорку показало се да тип коришћених лекова предвиђа скор на скали опште функционалности ($F(4, 56) = 7.283, p < .01$), у значајној мери, при чему предикторске варијабле објашњавају 29.5% варијансе на скору опште функционалности. Као једини значајан предиктор издваја се то да ли испитаник узима или не узима лекове из групе психостабилизатора ($\beta = .405, n < .05$): испитаници који узимају ове лекове постижу више скорове на GAF скали. Ниједна од преосталих регресија није статистички значајна (MMSE: $F(4, 56) = 1.988, p = .109$; TMTB: $F(4, 56) = 1.577, p = .193$; Go/No-Go: $F(4, 56) = 1.627, p = .180$; RMET: $F(4, 56) = 2.222, p = .078$; Faux Pas: $F(4, 56) = 1.868, p = .129$; квалитет живота: $F(4, 56) = 0.975, p = .429$).

Када се регресионе анализе ураде на клиничким подузorcима, добија се нешто другачија слика. На подузorcу особа оболелих од СХ тип лекова не предвиђа ниједну меру социокогнитивног и неурокогнитивног дефицита (MMSE: $F(4, 25) = .538, p = .709$; TMTB: $F(4, 25) = 1.484, p = .237$; Go/No-Go: $F(4, 25) = 1.632, p = .197$; RMET: $F(4, 25) = 1.664, p = .190$; Faux pas: $F(4, 25) = 1.760, p = .169$; GAF: $F(4, 25) = 0.495, p = .740$; квалитет живота: $F(4, 25) = 0.917, p = .469$). На подузorcу особа оболелих од БАП тип лекова значајно предвиђа скорове на TMTB ($F(4, 26) = 4.386, p < .01$) и RMET ($F(4, 56) = 3.799, p < .05$). Особе оболеле од БАП које узимају типичне ($\beta = .768, n < .01$) односно атипичне ($\beta = .557, n < .05$) антипсихотике дуже раде TMTB, тј. постижу лошије резултате, док боље постигнуће на RMET имају они који узимају психостабилизаторе ($\beta = .513, n < .01$) и они који нису на терапији типичним антипсихотцима ($\beta = -.453, n < .05$). Остали модели нису статистички значајни (MMSE: $F(4, 26) = .585, p = .676$; Go/No-Go: $F(4, 26) = 0.555, p = .697$; Faux Pas: $F(4, 26) = .337, p = .851$; GAF: $F(4, 26) = 2.400, p = .076$; квалитет живота: $F(4, 26) = 0.946, p = .453$).

5. Дискусија

Савремене тенденције неуронауке у разумевању фундаменталних биолошких основа тешких душевних обољења укључују проучавање когнитивних процеса и њихове улоге у настанку болести и каснијој презентацији симптоматологије. Отуда велико интересовање за расветљавање неуробиологије и неуропсихологије дефицита и повезаности истих са различитим клиничким и терапијским аспектима са циљем постизања бољег квалитета живота.

5.1. Дескриптивна статистика

У групи особа оболелих од СХ, нађено је да су жене старије од мушкараца, али нису пронађене разлике у степенуобразовања (што је у складу са литературним подацима о каснијем почетку шизофреног процеса код жена (Saha et al, 2005).

У подузорку особа оболелих од БАП, нису пронађене разлике ни по старости, ни по степенуобразовања. Према полној структури узорак одговара литературним подацима о подједнакој заступљености БАП код оба пола (Parial, 2015). Подаци из досадашњих студија указују на нешто каснији почетак БАП код жена, према проценама неких студија за око 3,2 године у односу на мушкарце (Arnold, 2003). Узорак у нашој студији није могао да детектује разлике у погледу старосне доби, што је вероватно последица карактеристика узорка. Како је потврђено од стране других истраживача, често прва епизода афективне дестабилизације, нарочито код жена, бива непрепозната што одлаже и постављање дијагнозе БАП (Diflorio, Jones, 2010).

Непостојање статистички значајних разлика образовног нивоа међу клиничким групама имплицитно указује на чињеницу да су сви испитаници имали усклађене преморбидне когнитивне шансе да реализују своје образовне потенцијале.

Ради статистичке валидности услед мале фреквенце подтипова СХ и БАП формирани су кластери болесника. Други истраживачи такође приступају формирању кластера што је у досадашњим истраживањима условљавало хетерогеност добијених резултата, а разлози за овакав приступ у нашој студији коментарисани су у склопу других ограничења истраживања (Bora, 2016). Сви испитаници из клиничког узорка су задовољавали методолошке критеријуме установљене дизајном студије.

У погледу брачног статуса и запослености, у обе клиничке групе (СХ и БАП) забележена је нижа стопа запослености у односу на здраве испитанике и значајно чешће нису били у брачним заједницама. Међугрупним поређењем уочено је да су схизофрени болесници у односу на особе оболеле од БАП-а чешће незапослени и нису у брачној заједници. Овакви налази су у складу са литературним подацима о лошијем психосоцијалном функционисању болесника са менталним сметњама (Thara et al, 1997; Ganev, 2000).

Додатна предност нашег истраживања, уочена након статистичких анализа узорака је и усклађеност узорака према средњим годинама почетка болести и дужине трајања болести. Овакав приступ омогућава анализу когнитивних перформација код особа које су имале једнаке шансе да се матурациони неурокогнитивни процеси заврше, односно да им је подједнако дата биолошка шанса да развију преморбидне капацитете (опет наравно лимитарне природним биолошким потенцијалима). С друге стране и просечна дужина трајања болести је била усклађена у обе испитиване групе што додатно омогућава адекватнију анализу процеса који су последица природе саме болести. На овај начин контролисан је утицај развојних, регресивних и инволутивних феномена.

5.2. Психометријска валидација тестова социјалне когниције

5.2.1. Психометријска валидација теста „ Reading the Mind in the Eyes Test “

До сада, тест “Читање ума у очима” је прилагођен и преведен на разне језике, нпр италијански (Vellante et al, 2013), француски (Prevost et al, 2014), румунски (Miu et al, 2012), босански (Schmidt, Zachariae, 2009), шпански (Fernandez-Abascal et al, 2013), немачки (Pfaltz et al, 2013), турски (Girli, 2014; Yildirim et al, 2011), шведски (Hallerback et al, 2009), персијски (Khorashad et al, 2015) итд.

У овом истраживању спровели смо поступак превођења и адаптације оригиналне верзије теста на српски језик. Српска верзија теста доступна је на сајту Autism research center (https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests) који припада истраживачком институту Одељења за развојну психијатрију на Универзитету у Кембриџу, Енглеска. Истраживачки циљ групе истраживача у оквиру овог института је разумевање биомедицинских узрока стања из спектра аутизма и развијање нових и валиднијих метода за процену спектра аутистичких поремећаја и развој терапијских интервенција.

Упркос томе што је доказана добробит у диференцирању особа са поремећајима аутистичног спектра (Baron-Cohen et al, 1985, 1997, 2001, 2015; Holt et al, 2014; Lai et al, 2012; Lombardo et al, 2007; Losh et al, 2009) и здравих испитаника, као и постојања доказа о његовој конвергентној валидности (Bora et al, 2009a; Schmidt, Zachariae, 2009; Maurage et al, 2011; Hawken et al, 2016) претходне студије довеле су у питање хомогеност и поузданост RMET теста. Упркос широкој употреби RMET теста и доказаној валидности и даље постоји ограничено знање о интерним психометријским карактеристикама и

латентној структури.

Претходне студије су откриле да тест показује низак степен унутрашње конзистенције, приближно у паду од .40 - .70 (Harkness et al, 2010; Khorashad et al, 2015; Olderbak et al, 2015; Prevost et al, 2014; Ragsdale, Foley, 2011; Vellante et al, 2013; Voracek, Dressler, 2006). С друге стране, тест показује прихватљиву поузданост тестирања (Hallerbäck et al, 2009; Khorashad et al, 2015; Prevost et al, 2014; Vellante et al, 2013; Yildirim et al, 2011). Поред тога, постоји извесна ограничења у погледу доказа RMET-ове хомогености и структуре фактора. Наиме, нејасно је да ли је овај тест унидимензионалан - мерење јединственог конструкта ТоМ-а (Baron-Cohen et al, 2001) или различитих фактора који су специфични за одређене ефекте (Harkness et al, 2005; Konrath et al, 2014; Olderbak et al, 2015). У циљу решавања неких од горе поменутих питања, претходне студије су предложили неколико скраћених верзија RMET тестова (Konrath et al, 2014; Olderbak et al, 2015). Пратећи овај тренд истраживања ми смо спровели евалуацију интерних психометријских карактеристика и латентне структуре у Српској адаптацији RMET и предложили краћу форму овог теста. Додатно смо желели да испитамо ову нову адаптирану верзију RMET теста кроз испитивање њене предиктивне моћи у диференцијацији између индивидуа са дефицитом у ТоМ и контрола, као и да потврдимо типично опсервиране полне разлике у перформансама теста.

Ова студија се бави појмовима латентне структуре RMET, уз коришћење неколико модела пронађених у претходној литератури, покушавајући да утврдимо да ли је објекат RMET мерења једнодимензионалан и општи по природи, или вишедимензионални и специфични за утицај. Штавише, валидност инструмента испитана је тестирањем предиктивне моћи у диференцирању између ентитета који би требало да демонстрирају ТоМ-специфичне дефиците, а то су особе које пате од СХ и БАП (Bora et al, 2009; Bora et al, 2016) и здравих контрола. Такође, тестирали смо и родне разлике, односно "женску супериорност" у перформансама RMET-а (Baron-Cohen et al, 2015; Baron-Cohen et al, 2005; Baron-Cohen et al, 2001; Khorashad et al, 2015; Schiffer et al, 2013; Vellante et al, 2013). Резултати указују да RMET има велики број задатака са неизбалансираном селекцијом дистрактора у броју задатака. Сличне резултате уочили смо и у претходним студијама користећи овај тест (Konrath et al, 2014; Olderbak et al, 2015), нарочито, у броју задатака који показују дистракторе које се релативно лоше дистражују, чија побољшања би по

нашем мишљењу, требало узети у обзир за другу ревизију овог теста. Дистрибуција скорова се показала продуженом и искривљеном упркос исправној репрезентацији популације за коју се сматрало да има дефицит у ТоМ, што доводи у питање претпоставке нормалне дистрибуције ових мерења.

На основу добијених резултата предлажемо кратку, економичнију верзију инструмента и поредимо је са другим кратким верзијама теста који су предложени у претходној литератури.

Резултати целокупне тестовне анализе психометријских карактеристика супоказали да српска верзија RМЕТ теста има добре психометријске перформансе. Имајући у виду претходне студије о великој варијабилности интерне конзистентности RМЕТ (Khorashad et al, 2015; Olderbak et al, 2015; Prevost et al, 2014; Ragsdale, Foley, 2011; Vellante et al, 2013), типично опадајући у рангу 40-70, српска верзија RМЕТ теста се може сматрати довољно поузданом, посебно поредећи је са другим адаптацијама. Са друге стране, узорковање адекватности задатака индикује лошу репрезентативност задатака за мерење ТоМ конструкта. Слично, хомогеност параметара индикује малу количину заједништва између задатака што представља више него један извор варијансе која постоји у основи тестовних перформанси.

Факторске аналитичке студије имају за циљ да идентификују сржне домене когнитивних процеса. Ове студије су корисне у одређивању начина груписања когнитивних процеса, смањујући већи сет когнитивних способности на мање подгрупе. Идентификовање група когнитивних процеса које заједно варирају такође доприноси дефинисању латентних променљивих (Nunnally, 1978), дајући тако назнаке валидности теорије ових процеса и њихове основне патофизиологије. Факторска анализа се користи за добијање емпиријских конструката који носе сет одговора прегледом образаца коваријација претпостављених корелацијама међу индивидуалним одговорима (Costello, Osborne, 2005). Са друге стране, потврдна факторска анализа се користи у одређивању капацитета модела предефинисаног фактора да се уклопи у посматрани сет података. Овај метод може да се користи у потврђивању теоријског оквира дефинисаног из истраживачких метода у независном узорку (Hatcher, 1994). Резултати експлораторне факторске анализе (ЕФА), показали су да два издвојена фактора доприносе око 12% варијанси RМЕТ.

Чињеница да дизајн теста унитарног конструкта ТоМ показује низак степен хомогености, питање које се поставља претходним студијама такође, служило је за процену о латентности структуре српске верзије RМЕТ тестирајући неколико модела заснованих на ранијој литератури. Слично претходним студијама, целокупна скала једнофакторског модела се показала мање одговарајућом према већини коришћених параметара. Афекат-специфично трофакторско решење није могуће било узети у обзир за перформансе теста у односу на структурну валидност која је предложена у претходним студијама (Vellante et al, 2013; Prevost et al, 2014; Olderbak et al, 2015). Исто се показало и код афект-специфичног двофакторског модела и трофакторског модела обухваћених овом студијом.

Са друге стране, једнофакторски модел заснован на краткој верзији RМЕТ предложеној у претходним студијама је показао знатно бољу структуралну валидност. Заправо, показало се да је оптимално решење за повећање RМЕТ структуралне валидности елиминација задатака који одступају од унитарног концепта мерења.

Анализа варијансе открила је значајне разлике у тежини између различитих верзија инструмента. Међутим, *post hoc* тестови (Bonferroni) су открили да српска верзија није показали одступања од оригиналне верзије на енглеском, нити турске, шпанске, италијанске, француске, или немачке адаптације инструмента. Једино значајно одступање српске верзије инструмента од било које друге, утврђено је за персијску адаптацију RМЕТ-а.

Пратећи резултате анализе задатака и водећи се целокупном скалом једнофакторског модела, предложена је краћа верзија инструмента за ТоМ са 18 задатака. Осамнаест задатака RМЕТ показало је задовољавајуће интерне психометријске перформансе и латентну структуру која је у складу са теоретским објашњењима једнофакторских одлика које су у основи способности ТоМ обухваћене овим мерењима. Употребна вредност изабраних задатака, верзија RМЕТ са 18 задатака, приближно одговара онима предложеним од стране Olderbak и сарадника (Olderbak et al, 2015), јер укључује 70% првих и 65% других задатака од дуже скале укључујући конкордантност између српске верзије и других тестираних краћих верзија.

Коначно, обе верзије RМЕТ (оригинална и кратка верзија српске адаптације RМЕТ) показале су задовољавајућу дијагностичку валидност у диференцијацији између

испитаника код којих се претпостављало да имају специфичне дефиците у ТоМ са контролама.

Са друге стране, типично посматрана “женска супериорност” у перформансама на RMET није садржана у целокупном узорку. Неколико претходних студија је истакло одуство у полним разликама на RMET (Girli, 2014; Olderbak et al, 2015; Baron-Cohen et al, 2015). Ипак ниво тренда разлике између мушкараца и жена која произилази из контролне групе, али не од учесника са оштећењем ТоМ је директно компарабилна са онима садржаним и елаборираним од стране Baron-Cohen-а и сарадника (Baron-Cohen et al, 2015; Baron-Cohen et al, 2005).

Српска адаптација RMET показала је добре психометријске перформансе. Предложена краћа верзија теста је показала задовољавајућу латентну структуру која подржава премисе свог јединственог предмета мерења ТоМ способности. Такође, тест је показао задовољавајући ниво валидности у разликовању између особа са ТоМ дефицитом и здравих испитаника. Будуће студије би требале да пруже додатне доказе о конструкту предиктивне валидности овог теста користећи алтернативне мере ТоМ способности у различитим групама испитаника узоркованих у општој и клиничкој популацији.

5.2.2. Психометријске карактеристике и валидација Фаух Рас теста

У овом истраживању спровели смо поступак превођења и адаптације оригиналне верзије теста на српски језик. Српска верзија теста доступна је на сајту Autism research center (https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests). Након превођења теста приступили смо анализи психометријских карактеристика теста. На клиничким групама тест је био дискриминативан, односно, испитаници су се разликовали међусобно по способности детекције Фаух Рас у причама. Међутим, то није случај у општој популацији, где је постојао ефекат плафона. Већина испитаника имала је готово максималне скорове и на причама које садрже Фаух Рас и на контролним причама, што представља проблем за даљу психометријску анализу теста. Ово је такође био случај у једном (Söderstrand, Almkvist, 2012) од истраживања али ни и у другом, (Faísca et al, 2016) од два у досадашњој

литератури, која су се бавила психометријским карактеристикама *Faux Pas* теста. Узорак опште популације у нашем истраживању сачињен је највећим делом од младих и образованих испитаника, па превисоки скорови нису сасвим неочекивани.

Можемо уочити да су просечне вредности за контролна питања близу јединице, што је теоријски максимална вредност. Дакле, испитаници генерално нису имали проблема са разумевањем прича. У тест питањима, разлике се јављају између *Faux Pas* и контролних прича, при чему су се *Faux Pas* приче показале незанемарљиво тежим. Најтежим се показало пето питање, којим се процењује уверење, тј. схватање да је *Faux Pas* био ненамеран. Прича под редним бројем 18 показала се најтежом међу *Faux Pas* причама, док су контролне приче релативно сличне тежине и просечних скорова $> .900$.

Пето питање којим се тестира „уверење” показало се најтежим управо због укључивања клиничких група. Овај резултат указује на поремећај у тестирању намере и у блиској је релацији са „персоналним предубеђењем“. Спектар психотичних поремећаја укључује поремећај мишљења као инхерентни део клиничке слике. Сматра се да особе са персекуторним делузијама имају поремећај когнитивне флексибилности која на неки начин може представљати неуропсихолошку основу настанка продуктивних феномена психотичних поремећаја. Особе са персекуторним делузијама имају јаку потребу за јасним и експлицитним дефинисањем ситуације (Bentall, Swarbrick, 2001), имају тенденцу да не узимају у обзир друге узрочне хипотезе (Freeman et al, 2004) или како је Randall са сарадницима закључио, ове особе имају поремећај могућности разумевања менталних стања других људи (Randall et al, 2003). Уверење да је у „неутралној“ контекстуалној ситуацији постојала намера је дистинктивна карактеристика за дијагностичко опредељење квалитативног поремећаја мишљења.

Тестирање извора варирања је у основи тестирање самог конструкта теста, односно шта тест заправо мери. Према подацима из литературе, факторска анализа података на бразилској популацији дала је један фактор (и за скорове само на првом питању и за укупне скорове за *Faux Pas* и контролне приче) (Faísca et al, 2017), што би значило да је у позадини варирања скорова на *Faux Pas* једна способност.

Иако је и емпиријско и теоријско очекивање било да се добије један фактор, у нашем истраживању то није био случај: за свако од питања издвајају се два или три фактора. Факторска анализа по питањима указује да постоји заједнички извор варирања одговора за

различите приче, при чему се иницијално издвајају 2-3 фактора, док би теоријско очекивање било један. Ипак, како већи део узорка на којем је факторска анализа рађена припада општој популацији, за коју је тест недовољно дискриминативан, резултате анализе треба узети са резервом. С обзиром на уочене разлике у узорцима и начинима и броју рачунања скорова, које су се јавиле упркос томе што се сва три истраживања (укључујући наше) ослањају на исто упутство, веома је тешко извршити поређење психометријских налаза.

Налаз који се доследно јавља у сва три истраживања јесте да жене постижу више скорове од мушкараца на *Faux Pas* тесту без обзира на коришћени скор, као и умерена корелација са другим тестовима социјалне когниције, што иде у прилог ваљаности инструмента.

На основу резултата нашег истраживања психометријских карактеристика *Faux Pas* теста социјалне когниције, не можемо изнети коначне закључке о његовој валидности. Међутим, у целини, тест се може оценити као поуздан и дискриминативан за клиничке групе, али не и за општу популацију. Односно, тест је и конструисан за клиничку популацију, те су тако ригорозне психометријске процена на здравој популацији од мањег значаја. Узимајући све наведено у обзир, сматрамо да су потребна даља истраживања како би се донео коначан суд о валидности *Faux Pas* теста.

5.2.3. Полне разлике на тестовима социјалне когниције

Претходна истраживања показују да жене у просеку постижу више скорове на тестовима социјалне когниције (Frischen et al, 2007; Baron-Cohen et al, 1999; Baron-Cohen et al, 2001; Faísca et al, 2016). У нашем истраживању анализирани су полне разлике у постигнућу на RMET и *Faux pas* тесту у оквиру опште и клиничке популације, као и оквиру појединачних група.

У општој популацији на оба теста социјалне когниције пронађене су полне разлике, очекивано и складу са претходним литературним подацима, у корист жена. Међутим, разлике између мушкараца и жена нису значајне у клиничкој групи у целини, као ни

гледано по појединачним клиничким подгрупама.

Разлика у постигнућима код мушкараца и жена може бити условљена низом фактора који су проучавани и у оквиру других когнитивних функција. Могуће да су ове разлике посредоване утицајем полних хормона, генетским разликама и факторима средине. Утицај пола у односу на церебралну асиметрију се огледа у извесној супериорности жена у погледу флуентности говора, а мушкараца у домену просторних функција (Павловић, 2013).

У доступној литератури могу се наћи истраживања бројих полно посредованих разлика. На пример, када се изврши детаљнија анализа доминантности руке у оба пола, онда се издвајају по две подгрупе у сваком полу. Тако леворуки мушкарци имају сличности са десноруким женама у погледу извесне предности у вербалним способностима и секвенцијалној обради података, док леворуке жене и десноруки мушкарци имају извесну предност у визуопросторним задацима и невербалним аудитивним задацима (Павловић, 2013). Овакве карактеристике могу бити извор варирања и на тестовима социјалне когниције, како за процену когнитивне тако афективне ТоМ. Непостојање полне разлике у социјалној когницији између клиничких група може се објаснити директним утицајем оштећења неурокогнитивних перформанси код оба пола што условљава губљење преморбидно постојећих полних разлика на овим тестовима.

5.3. Неурокогнитивна процена

5.3.1. Неурокогнитивни дефицит у схизофренији

Резултати нашег истраживања показују постојање неурокогнитивног дефицита код СХ болесника у ремисији, у односу на здраве испитанике и болеснике са БАП. Дефицит је израженији у односу на дефицит у БАП процењено према општој мери когнитивног функционисања. Уочени неуропсихолошки дефицит обухвата проминентан дефицит пажње, вербалног краткотрајног памћења, радне меморије, серијације и егзекутивних функција. Поред болесника код којих је утврђено постојање неурокогнитивног дефицита,

у групи наших испитаника нађено је 6,6% неуропсихолошки нормалних болесника. Даљом анализом података уочена је повезаност између дужине трајања болести и степена неурокогнитивног дефицита. Степен образовања схизофрених болесника условљавао је боље резултате на MMSE, TMT B, Faux Pas. Са друге стране, старосна доб је такође била повезана са успешношћу на неурокогнитивним тестовима, односно млађи испитаници су показивали боље резултате.

Према претходним истраживањима, СХсе у извесној мери карактерише когнитивном хетерогеношћу, што потврђује коегзистенција мање групе схизофрених болесника са очуваном когницијом (Kremen et al, 2000; Reichenberg et al, 2009). Генерално, према закључима из литературе, претпоставља се да постоје четири когнитивне подгрупе у оквиру СХ; две екстремне подгрупе (једна са готово нормалним когнитивним профилем и једна са екстремно погоршаним когнитивним перформансама) и две прелазне категорије у оквиру две стратификоване подгрупе са умереним дисфункцијама когнитивних домена (Goldstein et al, 1998; Seaton et al, 1999; Hill et al, 2002). Само неколико студија бавило се испитивањем преваленце неуропсихолошки нормалних СХ болесника, а резултати ових студија су били недоследни и процене преваленције варирају између 55 до 2% (Heinrichs, Zakzanis, 1998; Kremen et al, 2000). Међутим, Кремен и сарадници истичу да чак и неуропсихолошки нормални болесници имају лошије неуропсихолошке перформансе у односу на очекивани или преморбидни ниво функционисања (Kremen et al, 2000). Постојање групе неуропсихолошки нормалних особа са СХ није у складу са идејом да је оштећење неурокогниције главна карактеристика СХ. Стога, постојање такве подгрупе могло би имати важне импликације за напоре да се разуме не само неуропатологија овог поремећаја већ и етиолошка хетерогеност овог поремећаја и евентуалне импликације за третман (Heinrichs, Zakzanis, 1998). Другим речима, уколико се когнитивни поремећај схвата као фундаментална карактеристика, онда би морао да се јави код сваког болесника, а само степен његове тежине може да варира (Тотић Познанић, 2011). Многе студије имају тенденцију да постојећу дисфункцију прикажу само као психолошки епифеномен, тј. као резултат утицаја халуцинација, суманутости и мотивационих фактора (Тотић Познанић, 2011). Ако прихватимо овакав став, онда би се могло очекивати да успешан фармакотерапијски третман психијатријских симптома значајно побољшава когнитивни статус. На жалост, у клиничкој пракси то није случај, па већина когнитивних поремећаја

остаје непромењена, упркос јасном клиничком побољшању болесника (Weickert, Goldberg, 2005;Peuskens et al, 2005), што потврђују и наши резултати.

Студије које су бавиле истраживањем когнитивног дефицита у различитим фазама болести (прва епизода, поновљене епизоде, хронични стадијум) потврђују постојање дефицита у свим фазама, укључујући и здраве сроднике. У оквиру неуроразвојног модела сматра се да ови дефицити постоје и пре почетка пуне психозе, док перзистирање дефицита који је у хроничним групама израженији потврђује текуће неуроразвојне и неуродегенеративне промене (Corigliano et al, 2014).

Перзистирање когнитивног дефицита након успостављања ремисије потвђено је и резултатима нашег истраживања, што је у складу са претпостављеном хипотезом о когнитивном дефициту у СХ као сржном карактеристиком, али са друге стране идентификовали смо и неуропсихолошки нормалне болеснике. Дужина трајања болести је према нашим резултатима значајно утицала на неурокогнитивни дефицит. Овакви резултати могу се објаснити на неколико начина. Пре свега, према неуродегенеративној хипотези СХ претпостављено је да когнитивни дефицит током времена може бити увећан услед токсичности психотичних епизода, посредованим ексцитотоксичним механизмима и смрћу неурона (Jarskog et al, 2005). Друго, неке студије истичу негативан ефекат антипсихотика (Udriștoiu et al, 2016), што такође може бити у основи оваквих резултата.

Литературни подаци истичу да је когнитивни поремећај у СХ релативно стабилна варијабла, која има карактеристике црта, уз напомену да присуство поремећаја појединих функција може варирати у зависности од актуелне фазе болести и примене неуролептичке терапије (Kitchen et al, 2012).

Концепт који је елeборисан у многим хипотезама истиче да код схизофрених болесника постоји информациона преоптерећеност (*engl. information overload*) код које је ЦНС преплављен великим бројем недиферентованих сензорних импулса (Emrich, 1989). Актуелна неуропсихолошка истраживања указују да пажња није јединствен конструкт и да вероватно укључује неколико компоненти који су под контролом различитих региона мозга. Иако овакво мишљење не доприноси значајно разумевању когнитивног поремећаја у СХ, чињеница је да је већина процеса у оквиру функција пажње заиста поремећена бар у извесном степену (на пример: будност, активна пажња, брзо препознавање, вигилност) мада је сам поремећај неспецифичан за СХ. Циљ истраживања бројних модела анализе

информација био је издвајање одређеног нивоа обраде информација чији би поремећај специфично био везан за СХ. На жалост, овај специфичан ниво није идентификован тако да је данас прихваћено да дефицити у систему обраде информације нису специфични за СХ, већ се јављају и у другим психијатријским поремећајима (Rund et al, 1990). Студије сугеришу и позитивну повезаност пажње/вигиланце са волуменом каудатуса и путамена (Mamah et al, 2007). Значајан је и податак да лечење неуролептицима може да побољша процесе пажње, иако их у потпуности не нормализује), али има мало ефекта на комплексне когнитивне функције (Kertzman et al, 2008). На основу тога се може закључити да поремећај пажње не претходи увек другим обимнијим когнитивним поремећајима, иако се сматра да је пажња најчешћи преморбидни поремећај који се може регистровати код схизофрених болесника (Keshavan et al, 2008).

Резултати нашег истраживања о проминентом дефициту пажње у СХ су у складу са закључима претходних студија. Такође, дефицит краткорочне вербалне меморије идентификован у нашем истраживању у сагласности је са литературним подацима. Студија Tuulio-Henriksson истиче да схизофрени болесници нису у могућности да задрже информацију након краћег одлагања, у оквиру којег су имали интерферирајући задатак, сугеришући постојање извесних потешкоћа у задржавању и трансформацији информација током кратких одлагања, чак и након давања инструкција (Tuulio-Henriksson, 2005). Резултати у студијама које обухватају аудитивне задатке, такође указују на сличне дефиците у радној меморији, показујућу да се репродукција схизофрених пацијената компромитује када се захтева додатна обрада других интерполирајућих информација, које су презентоване током периода задржавања, тј. ретенције. Постојање оваквог дефицита теоретски је у складу са поремећеном централном извршном функцијом радне меморије.

У истраживаима евалуације краткорочне меморије, запажено је повећање метаболизма глукозе у медијалном таламусу, што указује да ова таламичка структура може бити укључена у првим фазама обраде информација за меморију и учење, те далезије средњег дела таламуса могу бити основа оваког дефицита (Jones, 2007). Медиодорзални таламус је део можданих кола која су у основи неуронске мреже за извршну контролу, који представљаједан од когнитивних домена оштећених у СХ (Antonova et al, 2004). Ова мрежа омогућава развој стратегија вршењем контроле у ситуацијама које захтевају покретање, планирање редоследа и праћење реализације

сложених понашања усмерених ка одређеном циљу, као и инхибицију аутоматског одговора (Royall et al, 2002).

Резултати нашег истраживања истичу да је степен образовања значајан чинилац у процени степена когнитивног оштећења, односно већи степен образовања је повезан са мањим неурокогнитивним дефицитом. У светлу ранијих истраживања и познавања етипатогенезе шизофреног процеса овај закључак би се могао објаснити 1) већом когнитивном резервом; 2) чињеницом да неурокогнитивни дефицит настаје посредован механизмима неуротоксичности у складу са неуродегенеративном теоријом; 3) временом почетка болести, односно чињеницом да каснији почетак болести дозвољава одређени степен когнитивне зрелости која у каснијем току болести може бити протективни фактор; 4) већи степен образовања може допринети и бољем прихватању болести, а самим тим и неопходности фармакотрапије која је услов за одржавање ремисије.

Резултати о утицају година живота на скорове неурокогнитивне процене су у складу и са другим закључцима овог истраживања, да дужина трајања болести утиче као значајан кофактор на степен когнитивног дефицита. Односно, млађи испитаници имају и краће трајање болести, те у складу са тим имају очуваније перформансе когнитивног функционисања. У нашем истраживању није показан утицај хередитета на неурокогнитивни дефицит и степен дефицита, али како студија није фокусирана на хередитет као фактор, стога је и резултат последица узорковања и доступних испитаника, али и потврда теорије да СХ заобилази Менделијански начин наслеђивања.

Утицај клиничке симптоматологије на степен когнитивног дефицита такође је био фокус овог истраживања. Резултати указују да је тежина симптоматологије повезана са степеном неурокогнитивног дефицита. И то, да степен изражености негативне симптоматологије условљава значајнији неурокогнитивни дефицит. Детаљном анализом повезаности негативне симптоматологије са показатељима когнитивног функционисања, дошли смо до резултата да је степен изражености негативне симптоматологије значајно повезан са дефицитима у тестовима који у функционално локализационом смислу тестирају функцију префонталног режња (Go/No-Go, ТМТ В) што је у складу са ранијим закључцима о префонталним дефицитима у СХ. Такође, процена опште психопатологије повезана је са дефицитима пажње и дивергентног мишљења посредованих кортико-супкортико-префронталним неуронским колима. Студијама fMRI документовано је да

болесници са СХ имају смањени проток крви и искористљивост глукозе у префронталном кортексу, концепт познат као хипофронталност. Хипофронталност је функционално изражена у дефицитима радне меморије и егзекутивних функција (Buchsbbaum et al, 1990; Andreasen et al, 1992; Hazlett et al, 2000). Упркос обимној литератури о хипофронталности код СХ, неуронски механизми који су у основи ове патофизиолошке особине остају непознати. Могући узроци укључују оштећену синаптичку повезаност и неуротрансмисију која произилази из неуроразвојних и/или генетских фактора. Ова оштећења могу, барем делимично, објаснити дисрегулацију допаминске активности у лимбичком стријатуму и медиодорзалном таламусу, који имају реципрочне везе са префронталним кортексом (кортико-лимбо-таламички круг). Активност у овом неуронском колу регулисана је ГАБАергичким интернеуронима правећи синапсе са глутаматергичким пирамидалним неуронима у префронталном кортексу (Zhu et al, 2004). ГАБАергички интернеурони који садрже парвалбумин као маркер, посебно су значајни у истраживањима СХ (Lewis, 2000). Осим тога, ова мрежна активност је повезана са ЕЕГ (електроенцефалографским) гама ритмовима и когнитивном обрадом. Заиста, болесници са СХ показују дефиците у гама ритмовима (Cho et al., 2006), што повећава могућност да дисфункција ГАБАергичких неурона (посебно ћелија које садрже парвалбумин) представља важан допринос дисфункцији префронталног кортекса у болести.

Однос између когнитивних способности и позитивне и негативне психопатологије код СХ био је предмет проучавања више аутора. Постоји општа сагласност да се позитивни психотични симптоми не доводе у везу са когнитивним перформансама (Nieuwenstein et al, 2001; Domingez et al, 2009; Ventura et al, 2009.). Међутим, однос између негативних симптома и когниције је мање јасан. Појединачно аутори студија су забележили недоследне закључке у вези са могућим односима између негативних симптома и когнитивних способности. Веза између њих је описана од стране неких аутора (Addington et al 1991; Basso et al, 1998; Brazo et al, 2002; Bozikas et al, 2004a; Heydebrand et al, 2004), али не и од стране других (Minzenberg et al, 2003; Lucas et al, 2004; Rund et al, 2004). Резултати мета-аналитичких студија су показали постојање мале до умерене корелације (Ortiz-Dominguez et al, 2007; Ventura et al, 2009). Обзиром на овај сложени однос предложени су модели у којима се претпоставља да негативни симптоми и когнитивна дисфункција имају заједничку етиологију (Harvey et al, 2006).

Дефиниције и инструменти који су коришћени за процену негативних и когнитивних симптома такође могу бити посматрани као извор значајних варијабилности. На пример, SANS или оригинална PANSS скала (Kay et al, 1987), као један од најчешће коришћених клиничких инструмената у студијама које се баве испитивањем CX широм света, укључују елементе који могу бити ближи когнитивној дисфункцији него негативним симптомима, па самим тим може доћи до извесних преклапања у мерењима (Malaspina et al, 2014; Marder, Kirkpatrick, 2014). Заправо, иако је његова оригинална структура укључивала позитивну подскалу, негативну подскалу и подскалу опште психопатологије, факторске анализе које су извршене последњих деценија генерално су дошле до 5-факторског решења за PANSS (Lehoux et al, 2009), који укључује тзв. когнитивни фактор/фактор дезорганизованости/негативан фактор са већим степеном ограничења у погледу састава у односу на оригиналну PANSS негативну скалу. Иако су истраживања за побољшање когнитивних способности код CX (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS*) подржавала употребу PANSS као и SANS метода за процену негативних симптома (Kirkpatrick et al, 2006), последњих година препоручује се употреба PANSS негативног фактора који произилази из факторске анализе, у већој мери него употреба оригиналне PANSS негативне подске (Marder et al, 2011). Међутим, предлажу се различити 5-факторски модели, а недовољан је консензус по питању тачке оптерећења за сваки фактор (van der Gaag et al, 2006). У том смислу, након детаљног прегледа литературе и конфирматорне факторске анализе, Wallwork и сарадници (2012), предложили су 5-факторски модел као консензус за PANSS, што је потврђено и од стране групе аутора у независном узорку (Rodriguez-Jimenez et al, 2013). Стога, овакав консензус имплицира, да су асоцијације између когнитивних способности и негативних симптома испитиване коришћењем различитих когнитивних тестова који у већини случајева не подразумевају свеобухватну анализу и понекад су ограничене на одређене когнитивне области (посебно извршне функције) или користе мере негативних симптома који могу бити "контаминисане" елементима који су у већој мери повезани са когнитивном дисфункцијом него са негативним симптомима (Berman et al, 1997; Suslow et al, 1998; Heidebrand et al, 2004), док као резултат долази до преклапања у мерењима (Malaspina et al, 2014). У образложењу аутори наводе да оригинална негативна подскала PANSS садржи елементе као што су Н5 (потешкоће у апстрактном размишљању) које би се пре могли

довести у везу са когнитивним способностима, него са негативним симптомима и који факторске анализе укључују у когнитивну компоненту скале, остављајући негативни фактор са већим степеном ограничења када је у питању упоредна анализа са оригиналном PANSS негативном скалом (Malaspina et al, 2014; Suslow et al, 1998; Heidebrand et al, 2004).

Недавна интернационална студија која је укључила укупно 2732 болесника из Сједињених Америчких Држава, Бразила и Кине потврдила је супериорност модела Wallwork-а и сарадника (2012) у односу на традиционални трофакторски модел и други предложени петофакторски модел (Stefanovics et al, 2014). Ови нови инструменти се верификују од стране све већег броја истраживачких група тако да ће вероватно и допринети остваривању напретка када су у питању истраживања у овој области.

Студија истраживачке групе из Шпаније пружа снажне доказе да однос између психопатологије и когнитивних способности код СХ углавном зависи од PANSS елемената везаних за когнитивно функционисање (груписано под когнитивни фактор/фактор дезорганизованости), а не од елемената везаних за негативне симптоме (груписано под негативни фактор). Когнитивни фактор обухвата следеће делове PANSS скале : П2 (концептуална дезорганизација), Н5 (потешкоће у апстрактном размишљању), и Г11 (поремећај пажње). Неуропсихолошки дефицити који су асоцирани са когнитивним фактором, обухватају вербално учење, брзину процесирања информације и радну меморију. Ови резултати, заправо, поткрепљују релативну независност когнитивних перформанси и негативних симптома код схизофрених болесника. Ова сазнања могу бити клинички релевантна и од помоћи у дизајнирању диференцијалних стратегија за лечење негативних и когнитивних симптома СХ (Bagny et al, 2015).

Резултати нашег истраживања су у складу са актуелним ставовима повезаности дефицита према трофакторском моделу, а увођење нових модела класификације симптома према претходној истраживачкој групи додатно би појаснила уочене асоцијације, или их опонирала кроз сагледавање из другог аспекта груписања симптома. Важно је истаћи да је уочена и мерена симптоматологија заправо „супклиничка“, односно сви тестирани болесници су у стању клиничке ремисије, што потврђује постављену истраживачку хипотезу о постојању дефицита упркос клиничкој ремисији и са друге стране, обавезује клиничаре да у процени постигнуте ремисије интегрални део процене постане и процена степена когнитивних дефицита са чим у вези треба планирати даљи терапијски и

рехабилитациони план.

5.3.2. Неурокогнитивни дефицит у биполарном афективном поремећају

Према резултатима нашег истраживања болесници са БАП у ремисији имају дефицит неурокогнитивних перформанси у односу на здраве испитанике. Профил неурокогнитивног дефицита је по својим карактеристикама сличан ономе код шизофрених болесника, али је степен когнитивног поремећаја мањи у одређеним посматраним аспектима. На основу резултата истраживања можемо говорити о квантитативним разликама у квалитативно истим когнитивним доменима. Апроксимативно, степен овог дефицита би био између здравих контрола и шизофрених болесника на континууму когнитивног функционисања. Најпроминентнији дефицити, према резултатима нашег истраживања су у домену пажње, концентрације, егзекутивних функција, визуелног комплексног концептуалног праћења, психомоторне брзине, способности промене когнитивног сета, као и у контроли инхибиције одговора.

Анализом постигнућа на неурокогнитивним тестовима и компарацијом са болесницима са СХ разлика између ове две групе је уочена дефицита пажње и краткорочног памћења који показују већу компромитованост у групи шизофрених болесника. Није било статистички значајних међугрупних разлика на тестовима ТМТ В и Go/No-Go, али се постигнућа болесника са БАП налазе између здравих испитаника и СХ болесника на континууму когнитивног функционисања. Према резултатима нашег истраживања глобални когнитивни дефицит мерен употребом MMSE код БАП је мањи у односу на шизофрене болеснике, али статистички значајна разлика није потврђена тестовима специфичних функција префронталних режњева. Као значајне коваријабле у процени општег когнитивног дефицита, према резултатима нашег истраживања, издвојиле су се степен образовања и старосна доб када се посматра цео клинички узорак. Међутим, у анализи неурокогнитивног дефицита код БАП болесника нису пронађене статистички значајне повезаности учинка на тестовима неурокогниције и степена образовања. Надаље, разлике нису нађене упоређивањем болесника са предоминантно маничним или

депресивним декомпензацијама. Анализом постигнућа на тестовима неурокогниције у корелацији са другим посматраним варијаблама дошли смо до закључка да степен дефицита не зависи од дужине трајања болести.

Иако је иницијално БАП окарактерисан као епизодична болест која резултује функционалним опоравком, подаци из истраживања спроведених током последњих неколико година указују да БАП не мора увек да има потпуни симптоматски и функционални опоравак (Tohen et al, 2003). Биполарни афективни поремећај се карактерише неурокогнитивним дефицитима у акутној фази болести и у фази ремисије, са тенденцијом погоршања услед поновљених епизода болести што потврђују досадашња истраживања (Martínez-Arán et al, 2004; Martínez-Arán et al, 2005). Снажан утицај когнитивног дефицита на социјално функционисање и опоравак послужио је и као основа за преиспитивање самог концепта БАП и категоријално рефинисање у оквиру Дијагностичко статистичког приручника DSM-V (APA, 2013). Истраживања неуропсихолошких перформанси болесника кроз три фазе болести дала су само делимичне одговоре упућујући на релативно хетерогени профил оштећења у мултиплим когнитивним доменама чак и у периоду ремисије, међу којима су најпроминентнији оштећење пажње, вербалног учења и егзекутивних функција (Torres et al, 2007; Bora et al, 2011; Mann - Wrobel et al, 2011), са просечним падом 0,5-1 СД испод просека према процени Бора и сарадника (Bora et al, 2009). Ови подаци снажно подржавају значај когнитивних проблема и наглашавају потребу за превенцијом и лечењем когнитивних дефицита (Burdick et al, 2007). Резултати досадашњих студија показују да болесници са БАП имају за по 6% повећање ризика од деменције са сваком новом епизодом која захтева хоспиталну адмисију (Kessing et al, 2004). Анализом тока болести претпостављено је да неуроразвојни фактори имају мању улогу у настанку неуропсихолошке дисфункције у БАП (Lewandowski et al, 2011). Психопатолошки фактори у току самог поремећаја вероватно су повезани са неурокогнитивним оштећењем, али природа ове асоцијације остаје непозната. Неколико клиничких фактора (биполарни подтип, историја психозе, број претходних епизода, старост на почетку болести и трајање болести) повећавају вероватноћу значајног когнитивног оштећења (Martinez-Aran et al, 2007; Bora et al, 2009). Подаци из мета аналитичких студија указују на то да су психотичне декомпензације предиктор лошијих неурокогнитивних перформанси (Martinez-Aran et al, 2008; Bora et al, 2009).

Студије које су имале за циљ утврђивање разлике између типова БАП сугеришу да болесници са БАП тип 1 имају значајније оштећење у поређењу са особама оболелим од БАП тип 2 (Simonsen et al, 2008). Насупрот томе, постоје истраживања чији закључци не подржавају постојање когнитивне разлике подтипова БАП, и тврде да су на сличан начин оштећени (Rosa et al, 2010). Разлика неуропсихолошких постигнућа објашњава се присуством психозе у подгрупи БАП 1 где се процењује око 50% ових болесника имају психотичне шубове, у односу на ређе јављање психозе међу БАП 2 болесницима (АРА, 2013). Међутим, могуће је да су неурокогнитивне разлике између психотичних и непсихотичних болесника заправо резултат ранијег почетка болести, ефеката употребе лекова, а не резултат психозе *per se* (Bora et al, 2010a).

Због мале фреквентности болесника са БАП тип 2 наше истраживање није могло да да одговор на питање о разликама БАП^{1/2}, а разлози су мала фреквентност у узорку, али и опште позната чињеница о лошем дијагностиковању овог поремећаја.

Према доступним истраживањима, постојање когнитивног дефицита током ремисије БАП сматра се „*trait*“ - цртом поремећаја (Daban et al, 2006). Иако се симптоми промене расположења и штетна дејства фармаколошке терапије сматрају делимично заслужним за дефиците неуропсихолошких перформанси, чињеница да и здрави сродници БАП болесника у првом степену сродства показују сличан образац поремећаја сугерише да когнитивна дисфункција може бити кључна карактеристика патофизиологије болести и експресија њене снажне генетске компоненте (Arts et al, 2008; Bora et al, 2009). Као потенцијални ендотипски маркери поремећаја предложено је неколико неуропсихолошких функција, а најснажнији докази су за вербално памћење, одржавање пажње и егзекутивне функције (Arts et al, 2008; Bora et al, 2009). Конзистентан налаз студија је оштећење егзекутивних функција током свих фаза БАП (Bora et al, 2009; Arts et al, 2008), али је дефицит мање изражен у односу на СХ (Tam et al, 1998). Међутим бар једна група болесника има оштећење као код особа оболелих од СХ (Arduini et al, 2003).

Подаци из неких студија указују да око 30-50 % болесника са БАП функционишу као „неуропсихолошки нормални“ (Heinrichs, Awad, 1993; Goldstein et al, 1998; Seaton et al, 1999; Hill et al, 2002; Martino et al, 2008; Bora et al, 2009; Reichenberg et al, 2009). Ови налази били су предмет дебате да ли је когнитивни дефицит ипак сржна карактеристика БАП, јер уколико јесте онда би очекивало да је присутан код свих болесника. Са друге

стране, коегзистенција ове групе болесника захтева даље приспитивање природе дефицита у БАП. Студија Burdick-а и сарадника (2014), хијерархијском кластер анализом предпоставља постојање 3 кластера у оквиру БАП на основу когнитивне хетерогености: (1) кластер БАП болесника са нормалном когницијом (31,6% испитаника); (2) кластер БАП болесника чији је когнитивни профил у складу са селективним оштећењем, са благим недостацима на субдоменима когнитивних функција (селективна група 28,7% узорка) и (3) кластер БАП болесника са тешким оштећењем на свим когнитивним доменима (глобална група, 39.7% узорка). Ова три БАП кластера се не разликују у односу на старост, пол или дистрибуцију расе; међутим, преморбидне процене коефицијента интелигенције билесу значајно различите, што представља лимитирајући фактор овог истраживања (Burdick et al, 2014). Испитивањем карактеристика кластера, резултати студије су показали да БАП болесници са селективним когнитивним оштећењем имали су највећи број афективних дестабилизација, укључујући како депресивне тако и маничне. Болесници са глобалним когнитивним оштећењем били су значајно лошијег професионалног функционисања у односу на болеснике из селективне или групе очуваних неурокогнитивних потенцијала. Ови подаци су у складу са неколико претходних извештаја који указују да је неурокогнитивно оштећење важан предиктор функционалне способности у многим психијатријским поремећајима, укључујући БАП (Martinez-Aran et al, 2007; Depp et al, 2012). Такође, претходним истраживањима нађено је преклапање између профила глобално оштећене групе БАП и шизофрених болесника, што указује на постојање заједничког молекуларно генетског ризика за БАП и СХ (Burdick et al, 2014).

Резултати нашег истраживања указују на постојање болесника са „нормалним неуропсихолошким налазом“ и то 29,1% од укупног броја. Стога наши резултати подржавају литературне податке и уклапају се у процену степена заступљености од око 30% (Heinrichs, Awad, 1993; Goldstein et al, 1998; Seaton et al, 1999; Hill et al, 2002; Martino et al, 2008; Vora et al, 2009; Reichenberg et al, 2009).

Круцијална карактеристика БАП садржана у основим дијагностичким критеријума је поремећај емоционалне контроле. Анализе повезаности когниције и емоционалне регулације, пружају доказе да су неурокогнитивне и социокогнитивне способности независне су у односу на емоционалну регулацију код болесника са БАП. Дисоцијација између когнитивних (неурокогнитивног и социокогнитивног) и емоционално

регулаторних способности одражавају основни неуробиолошки супстрат, дисфункцију фронтотимбичких неуронских мрежа (Strakowski et al, 2012; Townsend et al, 2012).

У оквиру нашег истраживања нађена је повезаност између степенасупклиничке симптоматологије и степена неурокогнитивних дефицита. Степен супклиничке маничне симптоматологије код болесника у ремисији према нашим закључима условљава значајније дефиците на тестовима префронталних функција (Go/No-Go). Најновија истраживања везују успешност на овом тесту са очуваношћу вентролатералне префронталне коре (доњи фронтални гирус, фронтотимбуларни предео) и пре-суплементне моторне арее који су део система инхибиције одговора (Chikazoe, 2010). Према литературним подацима болесници са префронталним лезијама не могу да се уздрже од реакције када то није одговарајуће. Узимајући у обзир ову функционалну аналогију, резултати нашег истраживања имплицирају да је тежина маничне сиптоматогиије повезана на степеном дисфункције фронталних режњева, аналогно би се и елементи клиничке слике маничне декомпензације могли објаснити дисфункцијом система инхибиције одговора, што резултира бихејвиоралном дезорганизацијом и дезинхибицијом. Додатно, степен изражености супклиничке маничне сиптоматогиије, према резултатима нашег истраживања, повезан је са лошијим општим когнитивним функционисањем, што је у складу са хипотезом да манична клиничка слика доприноси већем когнитивном оштећењу (Vogt et al, 2009). Постоје налази који потврђују да управо дефицит система инхибиције одговора може да представља најистакнутији неурокогнитивни ендотип БАП. Критеријуме за потенцијалне ендотипове БАП испуњавају егзекутивне мере, вербално памћење и пажња према резултатима метааналитичке студије Tsitsira и сарадника (Tsitsira et al, 2015).

Са друге стране према нашим резултатима, супклиничка депресивна симптоматологија повезана је са дефицитима мереним задацима ТМТ В, односно већи степен супклиничке депресивне симптоматологије повезан је са мањим постигнућима на овом тесту. Познато је да психомоторна успореност има удела у постигнућима на тестовима који укључују моторну компоненту као што је тест ТМТ В. Док једни аутори тежину клиничке слике депресије доводе у везу са степеном психомоторне успорености (Parker et al, 1992) други је наводе као „језгро“ когнитивне дисфункције у депресији без обзира на тежину болести (Gogwood et al, 2014). Међутим, Miallet и сарадници (1996)

сматрају да је успореност когнитивних процеса у депресији део неспецифичног „дефицитарног стања“ које се среће у оквиру различитих дијагностичких ентитета (схизофренија, деменције), одражавајући највероватније дисфункцију фронтосупкортикалне осе (Marchand et al, 2005).

Неке студије налазе да нема значајне разлике у психомоторној брзини између болесника са депресивним БАП, еутимичних БАП и здравих испитаника. Друге студије налазе постојање дефицита психомоторне брзине и у раној фази болести (Kolug et al, 2006) са линеарним побољшањем у првој години након резолуције почетне маничне епизоде (Torres et al, 2014).

Налази студија су опречни по питању субсиндромске симптоматологије. Међутим, налази студија који потврђују да субсиндромске карактеристике, супклиничка симптоматологија без обзира на поларитет афективног поремећаја могу да утичу на неурокогнитивни дефицит истичу да би се наша слика о неуропсихолошком дефициту код БАП променила након контроле резидуалних симптома код еутимичних БАП (Goswami et al, 2006; Frangou et al, 2012).

Досадашња истраживања нису успела да дају прецизан одговор на питање тока и прогностичких показатеља БАП, јер нема поузданих индикатора који мапирају курс болести у перспективи (Lewandowski et al, 2011). Биполарни афективни поремећај је комплексна болест са различитим фазама и клиничким знацима. Претпоставке су да акумулација епизоде негативно утиче на когницију, али је и обратно једнако могуће. Такође, неурокогнитивни дефицит и симптоми расположења, независно један од другог, одражавају специфичан образац клиничког тока и фенотипског поремећаја без икаквих директних односа једни са другима (Lewandowski et al, 2011).

Резултати нашег истраживања не подржавају постојање утицаја дужине трајања болести на степен неурокогнитивног дефицита, за шта у литератури постоје опречна мишљења. Овакав налаз упућује на то да су саме клиничке карактеристике болести значајније у процени дугорочних исхода на когнитивном плану, а у складу са претходним претпоставкама и утицајем афективних дестабилизација.

Са аспекта литературних података резултати нашег истраживања потврђују закључке ранијих студија, чиме је потвђена претпостављена хипотеза о неурокогнитивном дефициту у БАП у ремисији и у складу је са до сада претпостављеним карактеристикама

дефицита. Такође, можемо да подржимо претпоставку о постојању кластера испитаника предложених од стране Бурдика и сарадника (Burdick et al, 2014), затим, претпоставку да дужина трајања болести нема значајног утицаја на степен дефицита (Martínez-Arán et al, 2004; Martínez-Arán et al, 2005), као и да супклиничка симптоматологија субсиндромског нивоа, како су показали резултати, квалитативно и квантитивно доприноси дефициту. Стога, сматрамо да је управо третман супклиничких афективних дисрегулација значајан у целокупном треману болесника са БАП. Профил уоченог когнитивног дефицита у нашем истраживању подржава хипотезу фронтно-темпорално-супкортикалног дефицита у БАП (Torrent et al, 2006; Rosa et al, 2008).

5.3.3. Однос неурокогнитивних дефицита схизофреније и биполарног афективног поремећаја

Резултати нашег истраживања указују на сличност неурокогнитивног дефицита болесника са СХ у поређењу са болесницима који болују од БАП, а уочена разлика је по својим специфичностима квантитативна. Према налазима нашег истраживања постоји већи дефицит пажње и краткорочне вербалне меморије код СХ групе. На тестовима префронталних функција није било статистички значајних разлика. Односно, код СХ у складу са нашим налазима, постоји већа дисфункција ретророландичких региона, док је прероландичка дисфункција заједничка за оба енитета. Додатно, могло би се рећи да неурокогнитивна дисфункција није индикатор дијагностичке категорије, већ је ендотипска карактеристика заједничка за СХ и БАП. Дужина трајања болести значајно је повезана на неурокогнитивним дефицитима у СХ, за разлику од БАП. Овакав налаз је у складу са неуродегенеративном теоријом или текућим неуроразвојним променама код СХ. Неурокогнитивни дефицит у БАП је вероватно више детерминисан самим карактеристикама болести. Утицај антипсихотичне терапије такође би могао да буде разлог оваквог налаза код групе схизофрених болесника.

Подацима из ранијих студија, потврђен је већи степен неурокогнитивних оштећења код СХ у односу на афективне психозе. Разлике у неурокогнитивном функционисању између СХ, схизоафективног поремећаја и БАП углавном су квантитативне у оквиру

квалитативно истих домена што потврђују и друге студије (Reichenberg et al, 2009).

У студији Левадовског и сарадника (2011) која је фокусирана на дистинктивне карактеристике ових болести базираних на неуропсихолошком дефициту, наводи се да еволуција неурокогнитивног дефицита има различит образац у ова два ентитета. Болесници са СХ показују дисфункцију која претходи почетку болести, постаје израженија током продромалних и првих година након почетка болести, а затим улази у стабилну фазу. Болесници са БАП обично показују нормалан преморбидни когнитивни развој и показују дефиците у првој епизоди који се интензивирају са сваким новим погоршањем (Lewandowski et al, 2011).

Студије које су се бавиле морфофункционалним основама сличности дефицита СХ и БАП налазе да је код схизофрених болесника већи волумен левомождане комореповезан са поремећајем брзине процесирања, док је запремина путамена (билатерално) повезана са лошијим преформансама вербалног учења, радне меморије и егзекутивних функција. У БАП је нађено да је већа запремина леве коморе повезана са поремећајем брзине процесирања и извршним функционисањем. Односи између леве доњемочне коморе и брзине процесирања и између волумена десног путамена и извршног функционисања слични су код СХ и БАП. Постојећи неуроимидинг налази показују да постоје разлике као и сличности у односима супкортикалних структура и функционалних дефицита између болесника са СХ и БАП, и код здравих појединаца. Посматране разлике даље сугеришу да запремине комора и путамена могу да одражавају тежину когнитивне дисфункције код ових поремећаја (Hartberg et al, 2011).

Хомогеност уочених неурокогнитивних дефицита, у овој и налазима других студија, је наизглед парадоксална, с обзиром да се јавља независно од хетерогене феноменолошке презентације. Овакав налаз упућује на могући заједнички неуробиолошки супстрат као фундаменталну биолошку основу психотичних поремећаја.

5.4. Социокогнитивна процена

5.4.1. Социјална когниција у шизофренији

5.4.1.1. Теорија ума

Према резултатима наше студије болесници са СХ имају дефиците ТоМ током ремисије, односно процеса ментализације, што је један од аспеката социјалне когниције. Овакав налаз сугерише да особе са СХ имају нарушене интерперсоналне комуникације услед поремећаја можданих процеса који су у основи социјалних интеракција. Према литературним подацима поремећај неуронских мрежа, пре свега огледалских неурона, онемогућава особе са СХ да направе јасне границе између себе и других (Kato, Kato, 2014). Према нашим резултатима особе са СХ имају поремећај и вербалног и невербалног аспекта ТоМ.

Поремећај вербалног аспекта ТоМ, имплицира и утицај језичких, образовних, општих когнитивних и егзекутивних способности. Анализа утицаја трајања болести на социокогнитивне перформансе према нашим подацима показује повезаност са учинцима на тестовима социјалне когниције. Ово даље имплицира да током болести постоји пропадање на социокогнитивном плану у складу са већ раније прихваћеном теоријом дегенерације у етиопатогенетском смислу. Дакле, социокогнитивни дефицит се према резултатима наше студије повећава са трајањем болести што се може објаснити погоршањем неурокогнитивних дефицита, утицајем психотичних декомпензација, прогредијентним текућим неуроразвојним и неуродегенеративним процесима, али и ефектима фармакотерапијских протокола на неурокогнитивне перформансе. У односу на тродимензионални модел сагледавања патологије (позитивни, негативни синдром и општа психопатологија), у нашој студији уочено је да је тежина негативне симптоматологије значајније повезана са дефицитима ТоМ у односу на тежину позитивне симптоматологије.

Преко 30 студија које су се бавиле ТоМ у СХ имају сличне закључке да особе оболеле од СХ показују јасне дефиците у ТоМ у односу на здраве контролне субјекте и болеснике

са другим психијатријским поремећајима (Brune, 2005; Couture et al,2006; Pinkham, Penn, 2007). С обзиром да се код рођака првог степена оболелих од СХ такође евидентирају поремећаји у ТоМ овакав налаз сугерише да би ТоМ дефицит могао бити потенцијални ендофенотип за СХ (Irani et al,2006). Погрешно процесуирање контекстуалних информација код особа са СХ на ТоМ задацима је приписано општа карактеристика СХ болесника. Код оболелих од СХ се примећује већа употреба логичких процеса него социокогнитивних механизма за решавање ТоМ задатака. Схизофрени болесници имају тенденцију да „виде радње где их други не виде“, односно да погрешним интерпретирањем ситуација стварају иреалне конструкте реалитета (Brune, 2005; Ноекерт et al, 2007). Имајући у виду резултате ових истраживања предложено је да би поремећај у ТоМ могао да буде „*trait*“ дефицит у СХ, мада је етиологија дефицита ТоМ у СХ нејасна највише из разлога што је механизам нормалног ТоМ још увек недовољно познат (Pentarakı et al, 2012). Такође и мета-аналитичке студије социјално когнитивних дефицита у СХ потврђују постојање истих (Brune, 2005; Ноекерт et al, 2007) и наглашавају директну повезаност између социокогнитивног дефицита и функционалног исхода (Couture et al, 2006; Brune et al, 2007, Fett et al, 2011). Већина студија код схизофрених болесника спроведена је у односу на три најчешће испитивана домена социјалне когниције: ТоМ, емоционална перцепција/препознавање и атрибуциони стил (Penn et al, 2008), те стога истраживања не дају комплетне и конзистентне одговоре. Испитивањем дефицита кроз различите фазе болести, потврђено је постојање дефицита током читаве болести, као и да је дефицит на почетку упоредив са дефицитом који се опажау хроничном стадијуму болести (Bertrand et al, 2007). Међутим, метааналитичке студије ипак не могу да дају прецизан одговор да ли су ови дефицити „*state*“ или „*trait*“ маркери (Kettle et al, 2008; Green et al, 2012; Green et al,2012).

5.4.1.2. Однос социјалне когниције и симптома

Литературни подаци о односу клиничких карактеристика дају хетерогени приказ односа. Иако недавне моделирајуће студије сугеришу да је социјална когниција независна од негативних симптома (Rassovsky et al, 2010; Sergi et al, 2007), друге студије приказују повезаност негативних симптома са резултатима тестова социјалне когниције (Kohler et al,

2010). Односи са позитивним симптомима су слично некозистентни и нејасни (Corcoran et al, 2008; Woodward et al, 2009).

Донекле веће литературне доследности нађене су за асоцијације између атрибутивног стила и делузија или паранодиног веровања (Combs et al, 2007, 2009; Fornells-Ambrojo, Garety, 2009). Утврђени дефицити током периода симптоматске ремисије, потврђују независност дефицита од клиничког стања, док с друге стране постоје и налази који потврђују погоршање перформанси током акутизације болести (Drugy et al, 1998; Corcoran, 2003) и указују на парцијалну повезаност специфичних карактеристика болести као што су негативни симптоми (Corcoran et al, 1995; Mitchley et al, 1998) и дезорганизација (Sarfati et al, 1999; Mazza et al, 2001). Једна од студија која потврђује повезаност негативних симптома и дезорганизације налази умерену повезаност (Пирсонов коефицијент корелације између -0.2 и -0.3) (Ventura et al, 2011).

Абнормалности препознавања емоција повезани су и са позитивним (Shea et al, 2007) и са негативним симптомима (Chan et al, 2010). Резултати из недавне мета-анализе (Tseng et al, 2013) показују да вероватно постоји специфична повезаност између симптома и препознавања одређених емоција; конкретно, ови аутори износе инверзну корелацију између способности препознавања вокалне презентације среће и озбиљности психотичних симптома. Докази указују на то да је препознавање емоција у негативној корелацији са негативним симптомима, посебно међу негативним емоцијама; тако је изгледа најтеже идентификовати емоцију страха (Edwards et al, 2001; Tseng et al, 2013). Пронађено је да абнормалности у емоционалном препознавању продије могу да буду повезане са лошијом когницијом (Bozikas et al, 2004) и са тежим позитивним симптомима (Shea et al, 2007). Такође, дефицити препознавања емоција су присутни и код особа са високим ризиком за СХ, као и током продромалне фазе и раног почетка болести (Pinkham et al, 2007; Amminger et al, 2012). Особе које су у ризику за развој СХ и болесници са првом епизодом СХ имају проблем са препознавањем негативних емоција, као што су страх и туга, откривање беса у гласу. Занимљив је и налаз да болесници са СХ проводе мање времена гледајући очи и уста које су критичне области за доношење закључка о емоцијама (Streit et al, 1997; Loughland et al, 2002).

5.4.1.3. Атрибуциони стил

У оквиру истраживања атрибуционог стила истраживачи су углавном фокусирани на паранодину форму СХ. Генерално болесници са СХ имају већу пристрасност (Garety, Freeman, 1999), која може служити повећању сопственог самопоштовања (Bentall et al, 2001; Penn et al, 2008). Оваква измена атрибуционог стила може бити повезана са клиничким стањем (Акре et al, 2009; Lincoln et al, 2010), обзиром на то да није пронађена код особа са високим ризиком за настанак психозе (DeVylder et al, 2013). Досадашњи налази указују да је овакав поремећај присутан и у првој психотичној епизоди (Krstev et al, 1999). У том смислу је генеза персекуторних делузија повезана са немогућношћу модификовања иницијалних судова. Разлози могу бити многобројни, укључујући могућност да особе са персекуторним идејама имају јаку потребу за утврђивањем иницијалног стања (односно то је жеља да се добије одређени одговор на неку тему, радије него да се остане у дилеми са недовољно јасним, двосмисленим ситуацијама) (Bentall, Swarbrick, 2001). Могући разлог је и оштећена когнитивна флексибилност, која спречава ове особе да разматрају друге узрочне хипотезе (Freeman et al, 2004) или поремећај у ТоМ у смислу поремећаја могућности разумевања менталних стања других људи (Randall et al, 2003).

5.4.1.4. Однос неурокогниције и социјалне когниције у схизофренији

Схизофрени болесници показују значајне дефиците у више димензија социјалне когниције (Savla et al, 2013). Клинички значај уочених дефицита је у повезаности са психопатологијом (Corcoran et al, 1995; Ventura et al, 2013), функционалним исходом (Fett et al, 2011; Schmidt et al, 2012), као и потенцијално значајним ендофенотипним маркерима у објашњавању неуробиологије СХ (Meijer et al, 2012; Mehta et al, 2013). Особености социјалне когниције у односу на опште когнитивне процесе (неурокогниција) изучавана је кроз факторске анализе као и на основу поређења дефицита између схизофрених болесника и здравих испитаника (Mehta et al, 2013). Примећена је скромна корелација између неурокогнитивних и социокогнитивних способности (Ventura et al, 2013). Ово указује на могућност да постоје различити али и преклапајући неурални процеси који су

су у основи социјалне когниције и неурокогниције.

Док су различитости неурокогниције и социјалне когниције конзистентне, таква конзистентност није била примећена што се тиче факторске структуре социјалне когниције *per se* у СХ, односно прецизног утврђивања самог конструкта и извора варирања. Ове недоследности огледају се у броју примећених фактора као што су унитарност (Addington, Piskulic, 2011), бинарност (Williams et al, 2008; Lin et al, 2012) и мултифакторијалност (Mancuso et al, 2011). Штавише, димензионалност посматраних фактора се такође разликовала – когниција о себи наспрам других (Lysaker et al, 2013), когнитивни процеси нижег наспрам когнитивних процеса вишег реда (Mancuso et al, 2011) и когнитивни наспрам афективних процеса (Mehta, Thirthalli, 2013). Ове разлике могу проистацати из различитости у димензијама и свеобухватности социјално когнитивне процене, типова коришћених тестова, хетерогености посматраних група.

Према резултатима нашег истраживања није утврђен утицај хередиитарног оптерећења на социокогнитивни дефицит. Овакав налаз је само делимично контраинтуитиван, са друге стране је у сагласности са већ елаборисаном теоријом о недовољно јасном механизму наслеђивања СХ и заобилажења до сада установљених модела преношења генетског наслеђа.

Према резултатима нашег истраживања дефицити неурокогниције и социјалне когниције су блиско повезани код оба испитивана дијагностичка ентитета. Студије које се баве овом корелацијом налазе да неурокогнитивни дефицит објашњава око 10-20% социјалнокогнитивних дефицита. Изузетак је препознавање афекта који се умногоме више ослања на неурокогнитивну способност (око 34%) (Fanning et al, 2012).

Дакле, неурокогнитивни и социокогнитивни дефицити се умногоме преклапају, што потенцира питање разјашњавања базичних разлика између ова два когнитивна конструкта (Mehta et al, 2013). Истраживањима је утврђено и постојање социокогнитивних дефицита код интактне неурокогниције. Овакви налази имплицирају да неурокогниција може да буде очувана ако је социјална когниција оштећена, међутим, док су у случају неурокогнитивног оштећења социјална когниција мора бити оштећена, осим у малом броју случајева, мање од 1 %. (Ostrom, 1984; Penn et al, 1997). Постојање изузетака, објашњава се чињеницом да је неурокогнитивна способност потребна али не и довољна за социјално когнитивне способности (Penn et al, 1997). Овакав модел сагледавања познат је

под називом „*building block model*“ (Ostrom, 1984).

Lam и сарадници (2014) у истраживању односа неурокогниције и социјалне когниције у СХ покушали су да провере хипотезу да би ТоМ и емпатија могле посредовати између неурокогнитивних способности (извршног функционисања или перцепције) и клиничке симптоматологије (негативних, позитивних и општих симптома). У покушају разјашњавања односа између неурокогнитивних способности и негативних или позитивних симптома код СХ, утврђено је да је ТоМ пун посредник (Fett et al, 2011). Конкретно, налази истраживања указују на то да оштећења у перцепцији или извршном функционисању погоршавају тумачење и разумевање других менталних стања или намера. Овакав дефицит према Fett-у и сарадницима (2011) условљава настанак негативних симптома. Другим речима, дефицити у организацији, идентификацији и тумачењу сензорних информација у представљању и разумевању животне средине, као и вештине решавања проблема утичу на способност откривања друштвених назнака и „*Faux Pas*-ова“ у интериндивидуалним интеракцијама. Са друге стране, постоји повратни утицај на социјално функционисање, онемогућавајући задовољство у друштвеним интеракцијама. Поред тога, дефицит егзекутивних функција може да предиспонира настанак позитивних симптома кроз повећање дефицита ТоМ-а код СХ.

Генерално, закључак би био да недостатак контроле и регулације когнитивних процеса, као што су радна меморија, резоновање, флексибилност решавања задатака код особа оболелих од СХ погоршава способност да открију друштвене назнаке и „*Faux Pas*“. Ово даље доводи до више психопатолошких исхода као што су халуцинације, суманута веровања и бизарно понашање (Lam et al, 2014). Међутим, студија Лама и сарадника, није потврдила да ТоМ посредује у односу између неурокогниције и општих психопатолошких симптома, што није било очекивано. Један од разлога за овакав налаз је да општи психопатолошки симптоми обухватају разне симптоме, а могуће је да су неки од ових симптома блиско повезани са одређеним доменима неурокогниције и друштвене спознаје, али да други нису. Однос клиничке симптоматологије и когнитивних дефицита посебно су дискутовани у другим деловима ове докторске дисертације.

Узимајући у обзир претходно изнесене закључке досадашњих истраживања и у складу са резултатима ове студије, може сеуопштено закључити да постоји сложен комплементаран однос социјалне и неурокогниције. Ови когнитивни домени су у блиском

међузависном односу и показују повезаност са клиничком, односно према нашим налазима, супклиничком симптоматологијом код болесника у ремисији.

5.4.2. Социјална когниција у биполарном афективном поремећају

Према резултатима нашег истраживања болесници са БАП имају дефиците социјалне когниције мерено невербалним и вербалним тестовима ТоМ. Овакав налаз је у складу са већином других истраживања али и са опсервираним поремећајима друштвеног функционисања ових болесника пружајући објашњења за генезу социјално неадекватног понашања. Са друге стране, према нашим резултатима, степен изражености супклиничке депресивне и маничне симптоматологије код болесника у ремисији показује повезаност са дефицитима социјалне когниције мереним тестом препознавања ума из очију, не и са вербалним аспектом ТоМ. Овакав налаз имплицира могућу повезаност степена изражености супклиничке „резидуалне“ патологије на свеукупно социјално функционисање болесника и има импликације у клиничкој пракси.

Према нашим резултатима показана је повезаност између тестова ТоМ са неурокогнитивним статусом, што указује на то да би у основи ових функционалних дефицита могао да буде заједнички неуробиолошки супстрат. Заправо, разумевање социјалних назнака, процена социјалних ситуација, разумевање сопственог и туђег менталног стања регрутује шире неуронске кругове и захтева укључивање пажње, извршних функција, планирање, стратегије, контролне механизме. За разумевање сложених вербалних концепата, који су укључени у вербални аспект ТоМ, потребне су функције фронталног режња, односно шире функције Брокине арее, што је у резултатима нашег истраживања уочено кроз повезаност са тестовима Faux Pas/ TMT B/ Go/No-Go. Са друге стране визуелни аспект ТоМ такође је повезан са општим когнитивним статусом. Визуелна пажња укључује фронтопаријетални систем пажње па у складу са тим и постоји повезаност невербалних аспеката ТоМ и префронталних функција, што је и наш закључак.

Актуелна студија доприноси промовисању истраживања у области процесирања емоција и ТоМ. Питања присуства социјално-когнитивних дефицита код БАП и да ли су у

корелацији са дијагностичким стањем или са фактором вулнерабилности, актуелна сутоком последње деценије (Goldberg, Narrow, 2004; Vingo et al, 2010). Ипак, досадашње студије нису успеле да обезбеде конзистентне резултате, што није искључиво последица хетерогене презентације поремећаја, већ и методолошких недостатака.

Дефицит социјалне когниције у БАП сматра се „*trait*“ маркером, а не дефицитом стања (Ioannidiet al, 2015). Обзиром да структурне неуроанатомске абнормалности повезане са БАП укључују регионе кључне за посредовање ТоМ, нпр. медијални префронтални кортекс (Savitz et al, 2014), оваква повезаност није изненађујућа. Генетичке студије налазе повезаност између локуса ZNF804A за који је познато да повећава осетљивост на БАП и фенотип за нормално функционално повезивање током развоја ТоМ (Gurung, Prata, 2015). Надаље, постоје докази о јаким детерминистичким везама током неуроразвојних процеса између ТоМ и егзекутивних функција (Devine, Hughes, 2014) што условљава међузависност ових перформанси, а према резултатима нашег истраживања она је и потврђена.

Већина студија које су користиле вербалне задатке (као што је *Faux Pas*) за процену еутимичних испитаника, забележило је дисфункције умереног или већег интензитета, док су код процене извршавања задатака читања емоција из очију забележене благе и мање значајне дисфункције. Такве разлике се могу приписати, бар делимично, чињеници да ТоМ није монолитна функција, већ скуп процеса који могу јасно утицати на БАП. Заправо, доказано је да се афективни и когнитивни аспекти ТоМ у бихејвиоралном смислу могу разликовати и могу да инволвирају различите неуронске мреже како је потврђено на основу доказа који сведоче о селективном погоршању у различитим клиничким условима - поремећаји аутистичног спектра, СХ, социопатија, префронтално оштећење мозга - као и на основу резултата имиџинг студија и закључака психофизиолошких испитивања код здравих испитаника контролне групе (Vollm et al, 2006; Shamay-Tsoori, Aharon-Peretz, 2007; Kalbe et al, 2010). Постављена је и хипотеза (Abu-Akel, Shamay-Tsoori, 2011) да поремећаји унутар мреже за ментализацију, на неурохемијским или анатомским нивоима, доводе до различитих степена поремећаја способности „читања туђих мисли“, што указује на то да ТоМ, не треба посматрати у дихотомним условима као што је капацитет све-или-ништа. Нажалост, покушаји да се изоловано проуче компоненте способности ментализације били су врло оскудни када је у питању БАП. Код болесника у ремисији

питање дефицита у способности ментализације, специфично или секундарно у односу на не-социјално-когнитивне поремећаје, као и питање штетних ефеката примене медикаментне терапије и симптома промене расположења испод прага детекције и даље остају отворена.

Резултати Корела и сарадника указују на то да се социјално когнитивна оштећења повезана БАП могу појавити пре почетка маније, често у складу са дугим продромалним периодом који млади доживљавају пре прве маничне епизоде (Correll et al, 2007). Међутим, није јасно да ли је ово социјално оштећење настало због поремећаја у нормалном социокогнитивном развоју услед психијатријског поремећаја или због основних неуронских развојних абнормалности који је у основи почетка испољавања симптома (Whitney et al, 2013).

Студије које су се бавиле процењивањем депресивних болеснике употребом RMET пријавиле су хетерогене резултате. Ванг и сарадници (Wang et al, 2008) пријавили су постојање разлике између депресивних болесника у односу на контролне субјекте, док са друге стране Волкенштејн и сарадници нису пронашли разлике (Wolkenstein et al, 2011). Wang и сарадници (2008) упоређујући перформансе на RMET депресивних болесника са и без психотичних симптома нису потврдили разлике у перформансама између група, иако су обе депресивне групе биле оштећене у односу на контролу.

Студије емоционалног препознавања код депресивних болесника сугеришу да депресивни болесници теже идентификују неутралне изразе лица, као и да имају дуже реакционо време за препознавање депресивног израза (Gollan et al, 2010). Недавна студија Kohler-а и сарадника (2011) фокусирана на перцепцију емоција лица код великог депресивног поремећајаи БАП пријавила је умерену величину ефекта за оштећење у овим поремећајима, без статистички значајне разлике између депресије и БАП.

Неколико других група испитало је такозвано социјално когнитивно функционисање "вишег реда" у депресији. Досадашњи докази сугеришу да болесници са актуелним депресивним поремећајем показују оштећења на таквим задацима (Ladegaard et al, 2014). Uekermann и сарадници (2008) известили су да су ови болесници лошији на задацима који мере разумевање и процену хумора, сугеришући корелацију дефицита на овим тестовима са дефицитима у извршном функционисању. Слична студија показала је да депресивни болесници имају ниже перформансе на тесту детектовања „*Faux Pas*“. Иста

студија налази даје социокогнитивно функционисање депресивних болесника са психотичним карактеристикама лошије у односу на депресивне болеснике без психотичних карактеристика (Wang et al, 2008). Декаде истраживања генерално су подржавале концепцију да особе са рекурентним депресивним поремећајем имају већу вероватноћу атрибутивног стила у којем се догађаји тумаче као негативни због унутрашњих и стабилних фактора (Alloy et al, 1992; Sweeney et al, 1986; Rubenstein et al, 2016). Недавни рад Бала и сарадника налази да депресивни атрибутивни стил има карактер и „state” и „trait” маркера, а да је степен дефицита мање изражен током ремисије поремећаја расположења (Ball et al, 2008).

За разлику од већине студија социјалне когниције код великог депресивног поремећаја које углавном укључују болеснике у акутној фази, студије БАП углавном су укључивале болеснике током еутимичне фазе. Досадашњи докази сугеришу да, чак и у одсуству симптома поремећаја расположења, многи болесници са БАП показују дискретне и перзистентне дефиците у социјалној когницији (Samamé et al, 2012). Као и студије у депресији, фокус истраживања друштвене спознаје у БАП био је на препознавању/перцепцији емоција и ТоМ, са мање студија које су истраживале друштвено знање и перцепцију.

Недавна мета-аналитичка студија социјалне когниције еутимичних БАП болесника показала је малу, али значајну величину ефекта ($d=.35$) за оштећења у перцепцији емоција лица (Samamé et al, 2012). Овакав налаз је у складу са претходним налазима студије која је објавила сличне резултате (Kohler et al, 2011). Није било значајних разлика за величину ефекта између било које од шест најчешће представљених емоција у овим задацима (срећа, страх, гађење, бес, туга и изненађење) (Samamé et al, 2012). Релативно мали број студија и велики степен хетерогености унутар и кроз студије отежава извођење чврстих закључака у вези са овим потенцијалним оштећењима.

Поред тога, расположење вероватно утиче на перцепцију емоција лица; неки налази указују на то да манични болесници показују дефиците у овој области у односу на контролу и еутимичне болеснике (Lembke, Ketter, 2002). Постоје докази да еутимични БАП болесници показују хипоментализацију (Bora et al, 2009) и да степен оштећења може бити повезан са бројем претходних (хипо) маничних епизода (Montag et al, 2010). Једна студија је открила да, иако су болесници са БАП били лошији од контрола на задацима

социјалне когниције (Happé, 1994), није било разлика између болесника са и без историје психозе (Lahera et al, 2008).

Стање расположења вероватно има улогу у функцији ТоМ. Wolf и колеге (2010) нису забележили разлике између болесника са еутимичним, маничним и депресивним БАП-ом на батерији неурокогнитивних и ТоМ тестова, иако је група болесника у целини показала дефиците у поређењу са контролама (Wolf et al, 2010). Резултати актуелног истраживања подржавају резултате Волфа и колега када се социјална когниција мери употребом *Faux Pas* теста, али се на тесту RMET уочава утицај депресивне, односно маничне симптоматологије. Имплицитно, овакав налаз је у складу са поремећајем перцепције емоција, чија веза са тестом RMET није довољно јасна. Студије које су фокусиране на перцепцију емоција код болесника са поремећајима расположења истичу постојање повезаности дисбаланса емоционалног тона и перцепције емоција. Такође, постоје налази да су екстремно негативне или позитивне атрибуције, без обзира на валенцу, повезане са афективним епизодама у БАП (Strange et al, 2013). Недавни рад је такође показао да депресивни болесници са БАП имају већу вероватноћу да формирају предрасуде о неутралним догађајима. Ове приписане предрасуде су повезане са смањеним социјалним функционисањем (Lahera et al, 2008). Студијама функционалне магнетне резонанце код болесника са БАП показана је хиперактивација појединих можданих региона у одговору на срећу или тугу и повећани неуронски одговор на емоцију страха (Salovey, Grewal, 2005). Сматра се да је перцепција емоција први корак у адаптивном реаговању на емоције других (Salovey, Grewal, 2005). Неки истраживачи су документовали смањену тачност и продужавање реакционог времена за одговор на емоцију препознавање страха и гађења код особа оболелих од БАП (Yurgelun-Todd et al, 2000). Међутим, неки други истраживачи нису успели да утврде такве дефиците (Lee et al, 2013). Овакви налази сугеришу да постоји значајна интериндивидуална варијабилост. Међу адолесцентима са БАП, нађено је да су потешкоће са препознавањем емоционалних израза лица у корелацији са дефицитима друштвеног реципроцитета (Rich et al, 2008). Тачно препознавање срећних израза лица повезано је са вишим квалитетом живота међу одраслима са БАП (Hoerth et al, 2011).

Велики недостатак неуропсихолошких истраживања огледа се у занемаривању хетерогености унутар БАП, обзиром на чињеницу да је већина студија испитивала БАП

као хомогену категорију или су фокусиране искључиво на БАП тип 1. Само неколико студија упоређује социјалнокогнитивне перформансе код БАП тип 1 са оним код БАП тип 2. Најновија истраживања нису забележила значајније разлике између две биполарне подгрупе које би утицале на препознавање емоција и ТоМ (Martino et al, 2011). За разлику од наведених, други аутори утврдили су да су еутимични болесници који пате од БАП тип 2 испољавали боље перформансе у односу на маничне или еутимичне болеснике који пате од БАП тип 1 на тесту способности препознавања страха (Lembke, Ketter, 2002). Слично томе, Derntl и сарадници (2009) дошли су до закључка да су испитаници који пате од субсиндромалног БАП 2 испољавали очуване перформансе током извршавања задатака, док су код болесника који пате од БАП 1 забележени дефекти у смислу неефикасне способности процесуирања емоција (Derntl et al, 2009). Супротно томе, Summers и сарадници (2006) утврдили су боље перформансе у корист депресивних болесника којима је дијагностификован БАП 1. Међутим, било је значајних разлика у IQ које су можда допринеле оваквим резултатима (Summers et al, 2006),

Према нама доступним информацијама у овом тренутку, нема доказа за постојање значајних асоцијација између дефицита ТоМ и трајања болести (Inoue et al, 2004; Martino et al, 2011), историје психотичних симптома (Lahera et al, 2008; Martino et al, 2011), броја претходних епизода (Martino et al, 2011) или субсиндромалне симптоматологије (Montag et al, 2010, Martino et al, 2011). Једна мања студија утврдила је да су дефекти у погледу ТоМ повезани са субсиндромалним симптомима и трајањем болести (McKinnon et al, 2010). Наши резултати показују да постоји повезаност са супклиничком патологијом, али повезаност између трајања болести и степена социокогнитивног дефицита није потвђена нашим истраживањем. Овакви налази су у складу са претходним налазима, али потврда резултата студије McKinnon из 2010.године захтева репликацију оваквих налаза другим, прецизно методолошки дефинисаним студијама којим би се разјаснила ова повезаност.

Према резултатима нашег истраживања не постоји утицај херeditарног оптерећења на социокогнитивни дефицит. Овакав налаз је највероватније резултат ефекта узорка. Bella и сарадници (2011) налазе да је социјално когнитивно оштећење значајније код особа са херeditарним оптерећењем. Такође, студије потврђују да потомци без психопатологије захтевају већи интензитет емоција како би правилно идентификовали емоционалне изразе лица у поређењу са здравим контролним субјектима (Brotman et al, 2008), што истиче

утицај генетичког оптерећења за овај дефицит. Међутим, резултати актуелног истраживања у делу који се бави проценом општег функционисања јасно маркира утицај херeditарног фактора, што укључује и социјалну когницију као основу за успешно функционисање.

5.4.2.1. Однос неурокогниције и социјалне когниције у биполарном афективном поремећају

У оквиру овог истраживања пронађена је значајана повезаност између неурокогниције и социјалне когниције код болесника са БАП.

Врло мали број студија БАП је контролисано за опште, не-социјално неурокогнитивно оштећење. Једна студија је пронашла да разлике у препознавању емоција лица (чији је концепт близак концепту читања ума из очију), између болесника и контрола нису биле статистички значајне након што су контролисани општи неурокогнитивни недостаци (Martino et al, 2011). Друга студија која је истраживала разлике у перцепцији емоција лица, налази да дефицити корелишу са ширим неуропсихолошким дефицитима (Bora et al, 2009,) што поново указује да утврђено оштећење можда није социјално у својој основи, већ више мера општег когнитивног погоршања.

Иако још увек није разјашњено у потпуности да ли су дефицити социјалне когниције код БАП резултат неурокогнитивних поремећаја, веома је мали број покушаја који су предузети у циљу процене утицаја неурокогнитивних варијабли на социјално-когнитивне способности. До сада, познато је само неколико студија (Inoue et al, 2004; Bora et al, 2005; Lahera et al, 2008; Montag et al, 2010; Wolf et al, 2010; Martino et al, 2011) које су покушале да испитају утицај неурокогнитивних варијабли на перформансе када је у питању способност ментализације. Према студијама које су спровели Bora и сарадници (2017), Lahera и сарадници (2008), и Martino и сарадници (2011), Olley и сарадници (2005) неурокогнитивне дисфункције објашњавају, барем делимично, разлике између болесника и испитаника контролне групе у погледу ТоМ перформанси. Насупрот томе, Montag и сарадници (2010) и Wolf и сарадници (2010) приметили су поремећаје у перформансама

читања мисли чак и када се ради о коваријацијама ефеката неурокогнитивних функција, које се могу сматрати аргументом одговорним за прилично специфичну природу социјалнокогнитивног дефицита.

Тренутно, постоји само неколико студија које су се бавиле истраживањем утицаја неурокогнитивних функција на перформансе читања ума, дајући разнолике резултате (Olley et al, 2005; Montag et al, 2010; Wolf et al, 2010; Martino et al, 2011). Без обзира на то, предложено је да је очувано егзекутивно функционисање неопходно за постизање успеха барем у неким варијантама задатака за процену ТоМ-а као што су они који захтевају атрибуирање уверења и знања, а не оних који захтевају емпатизацију и углавном су заснивани на симулационим процесима (Kalbe et al, 2010). У складу са тим, неопходно је вршење детаљнијих испитивањаразличитих димензија у оквиру социјалнокогнитивног функционисања, заједно са традиционалним неуропсихолошким проценама, имајући у виду да могу допринети бољем разумевању потенцијалног утицаја на опште когнитивне способности у склопу социјалнокогнитивних перформанси код биполарних болесника.

Однос клиничке симптоматологије и когнитивних дефицита посебно су дискутовани у другим деловима ове докторске дисертације.

5.4.3. Однос социјалне когниције схизофреније и биполарног афективног поремећаја

Према резултатима нашег истраживања код болесника са СХ и БАП утврђени су дефицити социјалне когниције без статистички значајних међугрупних разлика. Обзиром да су у истраживању коришћени тестови ТоМ, можемо прецизније закључити да у испитиваним групама болесника постоје дефицити ТоМ, чијим упливом на понашање настаје феноменолошка експресија препозната као поремећај у ширем друштвеном функционисању. Уколико се у разматрање уведе појам неуронских кола која се налазе у основи ТоМ, то би значило даје поремећај у готово истим неуронским колима заједнички за оба ентитета. Поремећај ментализације може бити у основи патологије која је препозната у форми суманутих веровања, избегавања контаката, неповерљивости, дисфункционалност у различитим сферама живота. Непостојање дистинктивне разлике приближава СХ и БАП, односно захтева даље истраживачке напоре у трагању за круцијалним разликама ових менталних поремећаја. Међутим, налази других истраживача постављају БАП између СХ и здравих испитаника на континууму социокогнитивног дефицита (Bora, Pantelis, 2016). Обзиром на то да социјална когниција има више аспеката, резултате актуелног истраживања треба узимати са опрезом у смислу непостојања разлика у степену дефицита, имајући у виду да је тестиран један аспект социјалне когниције. Истраживањима социјалне когниције схизофрених болесника утврђено је постојање поремећаја социјалне когниције, међутим, са друге стране, болесници су способни да идентификују кршење друштвених норми (Mazza et al, 2006). Такође, болесници са БАП не могу прецизно да процене друштвене интеракције, али показују познавање друштвених норми (Goldstein et al., 2006). Резултати досада спроведених студија указују на дефиците у неколико аспеката социјалне когниције код схизофрених и биполарних болесника, укључујући емоционалну обраду, емпатију и размевање друштвених норми, са тенденцијом вишег нивоа оштећења код болесника са СХ (Torralva et al, 2012). Међутим, и налази ових студија добијени су коришћењем тестова за чије се решавање могу користити

универзална правила која су део експлицитног знања. Насупрот томе, задаци социјалне когниције захтевају имплицитно укључивање контекста и стављање у фокус одређене социјално релеватне чињенице. Недавна студија споведена код болесника са БАП идентификовала је дефиците извршних функција који нису били детектабилни досадашњим тестовима без укључивања социјалног контекста и реално животних ситуација (Torralva et al, 2012). У односу на социјални контекст болесници са СХ показују већи дефицит у односу на БАП (Torralva et al, 2012).

Досадашње студије подржавају недавно предложени контекстуално социјални мрежни модел, који описује утицај контекста информације на когнитивну обраду, који је неуроанатомски подржан фронтотемпоралном неуронском мрежом која 1) ажурира контекстуалне назнаке и користи их за предвиђање (фронтална подручја) и 2) консолидује контекстуално социјално асоцијативно учење (темпорални региони). Функционална оштећења код СХ највише су изражена у фронтотемпоралним подручјима. Код болесника са БАП израженија оштећења нађена су у префронталним регионима, док је дисфункција на нивоу темпоралних режњева изгледа значајнија код СХ. Ове разлике у степену функционалног дисконективитета фронтотемпоралне неуралне мреже могу бити у основи уочених разлика социјалног функционисања СХ и БАП (Baez et al, 2017; Harrison et al, 1995).

Према актуелним сазнањима дефиците социјалне когниције у извесној мери може да побољша интраназална примена окситоцина. Окситоцин има просоцијалне ефекте и модулише више аспеката социјалне когниције (Shamay-Tsoory, Abu-Akel, 2016), емоционалног препознавања нарочито емоција страха (Averbeck et al, 2012), социјалну перцепцију (Fischer-Shofty et al, 2013) и социјалну когницију вишег реда (Pedersen et al, 2011). Такође, регистрована су извесна побољшања у смислу побољшања ТоМ, у смањењу пристрасности и непријатељског понашања (Bartz et al, 2011; Gumley et al, 2014).

Генерално, на основу закључака до сада споведних студија, могу се извести уопштени закључци да поремећаји социјалне когниције:

- 1) перзистирају и у време симптоматске ремисије афективних или психотичних епизода (Inoue et al, 2006; Montag et al, 2010);
- 2) повезани су са већим стопама релапса болести (Inoue et al, 2006);
- 3) могу да изазову већи инвалидитет него психоза (Door and Park, 2009; Malaspina, Coleman, 2003);
- 4) кључни су за социјално функционисање и

интерперсоналне релације (Tomasello et al, 2005; Inoue et al, 2006); 5) ограничавају функционални оправак (Brune et al, 2007); 6) важни су предиктори успешности психолошких интервенција (Inoue et al, 2004).

Међутим, у литератури постоје подаци да се ови дефити могу срести и код поремећаја изван психотичног спектра, код перзвазивних развојних поремећаја, поремећаја личности, депресије. (Bartz et al, 2011).

Узимајући у обзир претходно изнесене закључке досадашњих истраживања и у складу са резултатима ове студије, може су уопштено закључити да су социјално когнитивни дефицити заједничка одлика БАП и СХ, да постоји сложен комплементаран однос социјалне и неурокогниције; ови когнитивни домени су у блиском међузависном односу и показују повезаност са клиничком, односно према нашим налазима, супклиничком симптоматологијом код болесника у ремисији, али и да свакако нису патогномонична одлика психотичних поремећаја.

5.5. Утицај неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на функционални исход и квалитет живота код шизофреније и биполарног афективног поремећаја

Резултати нашег истраживања указују да болесници са БАП имају бољи функционални исход у односу на шизофрене болеснике. Ови резултати су презентовани кроз боље резултате на скали процене глобалног функционисања (GAF), док се на упитнику за процену квалитета живота клиничке групе се међусобно не разликују. Овакав

результат се може објаснити пре свега објективноћу процене скалом GAF, у односу на субјективне процене испитаника које из много разлога могу бити у дискрепанци са објективним показатељима. Овакав налаз потврђују и друге студије које упитник Светске здравствене организације сматрају недовољно поузданим за процену афективних поремећаја (Ferrans, Powers, 1992; Atkinson et al, 1995).

Анализом утицаја тежине клиничке слике СХ утврдили смо већи утицај позитивне симптоматологије мерен кроз оба мерна инструмента, док је скала опште психопатологије добар предиктор квалитета живота. Утицај клиничке симптоматологије потврдиле су и друге студије (Caletti et al, 2013; Suttajit, Pilakanta, 2015).

Аналогна анализа код групе болесника са БАП указује на већи утицај супклиничке депресивне симптоматологије на процену квалитета живота и на опште функционисање, ови налази су у складу са налазима студије Wingo и сарадника (2010).

Такође, нашли смо да је степен изражености супклиничке маничне симптоматологије у позитивној корелацији са скоровима упитника квалитета живота, док је у негативном реципроцитету са глобалном проценом функционисања. Овакви наизглед контраинтуитивни резултати су у складу са клиничким карактеристикама болесника. Већи степен изражености супклиничких маничних карактеристика, условљавају и нерееалне субјективне процене које се потврђују овим резултатима, а са друге стране објективно компромитују глобално функционисање што наши резултати недвосмислено потврђују. Дакле, субсиндромска симптоматологија може да утиче на квалитет живота што клиничаре обавезује на укључивање процене ових димензија као саставног дела свеукупног терапијског плана (Wingo et al, 2010). Додатно, унутар-групним поређењем болесника са доминантно маничним и доминантно депресивним декомпензацијама резултати нашег истраживања не указују на разлике у функционалном исходу мереним задатим тестовима процене.

Код болесника са СХ нађено је да већи степен очуваности општег когнитивног функционисања доприноси бољој субјективној оцени квалитета живота, док код болесника са БАП овакав закључак не стоји. Компаративна процена општег когнитивног статуса са скалом глобалног функционисања указује на њихову високу корелацију код болесника са БАП, док је код болесника са СХ корелација на нивоу тренда. Свеукупно, очуваност неурокогнитивних функција, према резултатима наше студије, значајан је предиктор

функционалног исхода, са одступањима у корелационим карактеристикама зависно од врсте процене. Контраинтуитиван резултат за процену квалитета живота код БАП може бити повезан са очуваношћу увида код ових болесника. Међутим, када се ове процене објективизују скалама објективне процене овакав контраинтуитиван тренд се неутралише.

Robertson и сарадници (2013) доводе у питање сензитивност GAF скале за социокогнитивни дефицит, предлажући да процену треба употпунити другим параметрима. Међутим друга студија која се бавила утицајима на неурокогницију и социјалну когницију ипак потврђује постојање повезаности чак и са тестовима који мере шире контекстуалне карактеристике (Caletti et al, 2013).

Важан резултат наше студије је уочена повезаност очуваности егзекутивних функција и функционалног исхода код оба испитивана клиничка ентитета. Такође, наши резултати показују да степен социјално когнитивног дефицита значајно утиче на квалитет живота код испитаника.

У подгрупи СХ болесника нађено је да су сви тестови социјалне и неурокогниције добри предиктори функционалног исхода и квалитета живота. Такође иста повезаност је уочена и групи болесника са БАП, са поново уоченом дискрепанцом између субјективне и објективне процене што потврђује претходно изнету констатацију. Хередитарна оптерећеност показала се значајном у погледу глобалног функционисања код болесника са БАП. Односно, хередитарна оптерећеност условљава лошије глобално функционисање потомака са биполарним поремећајем. Студије које су фокусиране на проблем квалитета живота и функционалног исхода дају сличне резултате, процењујући бољи исход код болесника са БАП у односу на СХ групу (Caletti et al, 2013)

Према закључцима ранијих студија схизофрени болесници имају смањене перформансе самосталног функционисања, без обзира на ремисију акутне симптоматологије, што негативно утиче на социјално и радно функционисање (Sanet al, 2007; Tuulio-Henriksson et al, 2011). Ограничене способности за обављање свакодневних активности услед неурокогнитивног дефицита доприносе потенцирању лоших околности у свакодневном животу, претерано негативном ставу, доприносећи на тај начин смањењу мотивације, интересовања и ангажовања (Sanet al, 2007; Tuulio-Henriksson et al, 2011). Метааналитичка студија Fetta и сарадника (2011) налази да постоји јачи однос социјалне когниције и функционалног исхода код болесника са СХу односу на утицај

неурокогнитивних перформанси. Ова студија је известила на основу анализе 52 студије да неурокогнитивни фактори доприносе 15% у варијанси социјалног исхода, док је 23% варијансе функционалног исхода условљено социокогнитивним факторима (Fett et al, 2011). Наши резултати потврђују да постоји утицај когнитивних дисфункција на функционални исход, прецизније постоји утицај неурокогнитивне дисфункције и оштећења ТоМ, што не искључује могућност потврђивања изнете претпоставке о снажнијем социокогнитивном утицају укључивањем других тестова социјалне когниције. Овакав закључак о ТоМ је у складу са закључцима Konstantakopoulos и сарадника (2016) који у студији биполарних болесника наглашавају да поремећај ТоМ може играти централну улогу у функционисању болесника, а овај закључак се аналогно може односити и на читав спектар ендегених психоза. ТоМ се сматра посредником односа између клиничких или когнитивних варијабли и функционисања, а исто тако има значајан утицај на друштвене вештине независно од других фактора (Konstantakopoulos et al, 2016).

Више студија схизофрених болесника налази да постоји већа тенденца окривљавању других са непријатељском настројеношћу у различитим социјалним ситуацијама које се значајно повезују са позитивним симптомима (An et al, 2010; Combs et al, 2009; Janssen et al, 2006) што је у складу са резултатима нашег истраживања да позитивна симптоматологија условљава нижи степен квалитета живота. Такође, Craig и сарадници (1999) налазе да су позитивни симптоми снажније повезани са општим функционисањем (GAF), док други аутори налазе да депресивни симптоми имају јачу повезаност са квалитетом живота (Tomotake, 2011).

Gard и сарадници (2009) у свом истраживању функционалног исхода налазе да су мотивациони дефицити у СХ условљени неурокогнитивним и социокогнитивним процесима. Такође, Foussias and Remington (2010) истичу да су мотивациони дефицити представљају круцијални поремећај који утиче на функционални исход, а да су мотивациони дефицити условљени вишим социокогнитивним способностима, атрибуционим стилем и неурокогницијом. Наупрот томе, Erickson и сарадници (2011) као пресудне предикторе функционалног исхода наводе негативне симптоме и увид у болест и предлажу препознавање когнитивних компоненти које су у вези са овим клиничким детерминантама као фокус рехабилитационих приступа (Erickson et al, 2011).

У студији Mehta -е и сарадника (2013) је применом регресионе анализе пронађено да

су неурокогнитивне перформансе најјачи предиктори увида. Ово није изненађујуће обзиром на то да и велики број других аутора сматра да су неурокогнитивни дефицити повезани са лошим увидом (Boyer et al, 2012).

Изучавањем неурокогнитивних дефицита, Lerag и сарадници истичу да је поремећај вербалне меморије најјачи маркер функционалног исхода (Lepage et al, 2014). Показано је да оштећења у радној меморији и егзекутивном функционисању значајно ограничавају способност стицања знања и употребу вештина које су неопходне за функционисање, као што су интерперсонални односи и запошљавање (Lasser et al, 2007), што је у складу са закључцима наше студије. Међутим, интересантно је нагласити да највећи број студија о когницији и функционалном исходу не одговарају на питање да ли болесници са добрим функционалним исходом показују боље когнитивно функционисање, или да ли болесници са вишим нивоом когнитивних перформанси имају већу вероватноћу за бољу прогнозу (Lambert et al, 2010). Наша студија је покушала да делом допинесе опонирању оваквог критичког става из Лепаргове студије.

На овом месту сматрамо да је важно нагласити да је деинституционализација болесника праћена недовољним радом на промовисању самосталног живота особа са СХ што су учили и други аутори (Friedman et al, 2001). Парадоксално је да главни критеријум за отпуст са болничког лечења, смањење психотичних симптома, слабо повезан са самосталним животним вештинама и статусом (Heinrichs et al, 2010; Keefe et al, 2006). У занимљивој студији Carlana и сарадика (2006) која указује на реципрочну природу односа когниције и самосталног живота, установљено је су да су бескућници са СХ демонстрирали побољшану „опрезну“ пажњу и вербално памћење након преласка у организоване стамбене јединице. Даље, закључак ове студије је био и да су болесници који су укључени у програм заштићеног становања имали боље егзекутивне функције од болесника у независним стамбеним јединицама. Ове закључке подржала је недавна студија Gupta-е и сарадника (2012). Ове студије наглашавају потребу давања динамичке веза између когниције и функционалног статуса, индивидуалних персоналних карактеристика за болеснике код којих се предузимају мере из домена социјалне заштите.

Истраживањем функционалног исхода у БАП Gitlin и сарадници (2017) закључују да се дуготрајно функционално оштећење само делимично може објаснити бројем маничних/

хипоманичних епизода. Депресија (укључујући и субсиндромална стања) и перзистентно неурокогнитивно оштећење, према овим ауторима, представљају најјаче корелате функционалног оштећења код БАП, при чему личност и психосоцијални стресори играју секундарне улоге (Gitlin et al, 2017). Многе студије наводе да заостали симптоми депресије у значајној мери компромитују потпуни повратак на преморбидни нивое функционисања (Altshuler, 2006; Kauer, 2009). Једно од могућих објашњења је да су депресивне епизоде често повезане са когнитивним оштећењем, што може погоршати глобално функционисање током БАП. Алтернативно, могуће је да функционално оштећење може имати улогу у развоју депресивних релапса (Soni et al, 2017). Наши закључци су у складу са претходним констатацијама, обзиром да нисмо уочили разлике у функционалном исходу према доминантном поларитету афективних декомпензација и потврдили смо да субсиндромска депресивна стања имају значајан утицај на функционални исход. Неурокогнитивно оштећење је препознато какоу нашој тако и у другим студијама болесника са БАП као важан предиктор функционалног исхода.

Посматрано према типу БАП данас доступни подаци указују да је функционални опоравак чешћи код БАП тип 1, у односу на БАП типа 2 (Mantere et al, 2008). Осим тога, болесници са типом 2 имају значаније поремећаје целокупног здравственог стања, исхрану, радне активности, рекреацију, дисфункцију у породичним и друштвеним односима (Robb, 1997). Функционални исход и степен опоравка код БАП према студији Wingo и сарадника (2010) повезан је са три фактора: 1) вишим социоекономским статусом, базираном на едукацији и запослености; 2) брачним статусом, сматра се да емоционалне и партнерске везе доприносе емоционалном опоравку и стабилизацији, бољим социјалним вештинама, финансијској подршци; 3) дужином трајања болести.

Скорашња студија Soni и сарадника (2017) налази да је већи број афективних дестабилизација повезан са лошијим функционалним исходом. Објашњење за овакав налаз је могућност да више епизода проузрокује дуготрајне биохемијске промене у мозгу које могу утицати на лош психосоцијални исход. Додатно, могуће је да поновљене афективне дестабилизације и дужа активна фаза болести резултују прекинутим образовним и стручним едукацијама и ометањем интерперсоналних релација. Значајан закључак ове студије је да је дужина ремисије, односно период између дестабилизација, позитивно повезана са GAF. У односу на период еутимичне фазе високо функционални

биполарни болесници имали су период ремисије 43,8 месеци, наспрам ниско функционалних чија је ремисија трајала просечно 13,8 месеци. Намеће се закључак да терапијске интервенције треба усмерити на спречавање релапса чиме се омогућава и бољи психосоцијални исход.

Утицај броја афективних дестабилизација у овој студији није испитиван а разлог истовремено представља и један од закључака студије. Непостојање јединственог здравственог информационог система потврдило се као значајан ограничавајући фактор у истраживачком раду. Обзиром на то да су болесници у овој студији највећим делом укључивани из установе која се бави најтежом патологијом остаје могућност да су у периодима мање клинички проминентних фаза болесници нису обраћали за помоћ те су тако фазе остале препознате, а као друго, кретање болесника од институције до институције такође онемогућава стварање јасног увида у број афективних дестабилизација.

Наш закључак је у складу са једним од предлога стратегије за побољшање менталног здравља у Републици Србији, који јасно указује на неразвијеност свеобухватног информационог система за регистровање и праћење менталних поремећаја, што проузрокује проблем континуираног надгледања типова и преваленције менталних поремећаја у друштву.

Досадашњим истраживањима уочено је да социјална когниција посредује између неурокогниције и функционалног исхода код СХ, док су код БАП закључци мање конзистентни (Schmidt et al, 2011; Van Rheenen et al, 2014). Идентификација предиктивних фактора функционалног исхода доприноси бољем планирању социорехабилитационих и когнитивних ремедијационих програма. Стога, клинички напори треба да буду усмерени ка идентификацији дефицита и фокусирани на специфичне терапеутске интервенције које могу побољшати функционални исход ендеогених психоза.

У складу са Стратегијом развоја заштите менталног здравља (2007) наши закључци подржавају једну од дефинисаних стратегија, да лечење треба индивидуализовати примењујући психијатрију оријентисану на личност, у складу са Институцијским програмом Светске психијатријске асоцијације. Конвенционални приступ заснован на лечењу болести треба да буде проширен на свеобухватни, мултидимензионални приступ менталном здрављу и менталним поремећајима, а у рехабилитационе програме треба

укључити и неуропсихолошку рехабилитацију.

5.6. Утицај лекова на когнитивни дефицит и функционални исход код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем

Способност антипсихотика за побољшање и редуцију когнитивних поремећаја представља главни фокус модерне психофармакологије (Kertzman et al, 2008), а когнитивни напредак је део општег третмана и у вези је са унапређењем функционалног исхода (Keefe et al, 2007). Резултати нашег истраживања на целом клиничком узорку указују да тип фармака значајно предвиђа скорове на скали за процену опште функционалности, док предикторске варијабле објашњавају 29,5% варијансе. У односу на тип психофармака уочили смо да терапија психостабилизаторима праћена већим скоровима процене опште функционалности.

Болесници са БАП на терапији типичним антипсихотикима показивали су веће дефиците на тесту ТМТ В, што се може објаснити пре свега успоравањем моторке услед развоја екстрапирамидних нежељених ефеката, са друге стране дефицитом егзекутивних функција као интегралним делом клиничке слике не искључујући и могућност да типични антипсихотици сами по себи погоршавају дефицит. Терапија психостабилизаторима и атипичним антипсихотикима, према нашим резултатима, омогућава боље резултате на тестовима афективне ТоМ. Код болесника са СХ нисмо уочили значајан повезаност између психофармака и показатеља когнитивног функционисања и функционалног исхода, с тим да се не искључује могућност неисправног одбацивања хипотезе услед ефекта узорка.

Неколико мета-аналитичких студија које су укључивале студије испитивања болесника са СХ износе закључке да су новији антипсихотици ефикаснији

одконвенционалних неуролептика у ефектима когнитивних побољшања (Bowie, Harvey, 2006; Keefe, 2007). Међутим, ове студије не дају одговор на питање о механизмима побољшања. Нејасно је да ли су претпостављена когнитивна побољшања директни ефекти или индиректни ефекти посредовани кроз смањење екстрапирамидне симптоматологије (Carpenter, Gold, 2002). Студије поређења болесника лечених са конвенционалним и атипичним антипсихотицима су показале недоследан налаз (Kertzman et al, 2008). На пример, резултати из CATIE студије истичу да су конвенционални лекови, као што је перфеназин, показали највећи утицај на когницију после 18 месеци лечења, али да је степен побољшања изузетно мали (Keefe et al, 2003). Поставља се питање да ли је приметно когнитивно побољшање представљало право когнитивно побољшање по себи, или је реч о једноставно ефикаснијем коришћењу когнитивних ресурса услед резолуције акутних психотичних поремећаја. Обично, резултати неуропсихолошке процене одражавају "коначни заједнички пут" неколико различитих патолошких процеса у мозгу. Стога се сматра да побољшање секундарних негативних симптома (редукција психомоторне успорености, повезане са афективним симптомима, побољшање брадипсихије и брадикинезије) и мотивације могу да доведу до побољшања когнитивних перформанси. Тако према Kertzman и сарадницима, третман антипсихотицима може имати позитивне утицаје на когнитивни дефицит путем нормализације можданих структура и смањењем "секундарних" когнитивних оштећења (Kertzman et al, 2008).

Студије које потврђују прокогнитивни ефекат лекова друге генерације антипсихотика, у поређењу са лековима прве генерације, указују на групне разлике у распону од 0,2 до 0,4 СД (Harvey et al, 2001; Woodward et al, 2005). Неколико недавних студија показало је мање разлике између лекова прве и друге генерације (Bilder et al, 2002; Keefe et al, 2006; Green et al, 2002). Разлог је можда у чињеници да новије студије вероватно процењују утицај мањих доза лекова прве генерације. Стога, величина разлике између лекова прве и друге генерације може делом зависити и од дозе лекова (Keefe et al, 2007). Новији докази истичу чињеницу да антипсихотици са снажним антагонистичким дејством на D2 рецепторе могу утицати на неуроваскуларну јединицу и мале крвне судове у фронталном кортексу (Udris̆toiu et al, 2016). Услед оваквих оштећења долази до смањења протока крви, метаболичких дисбаланса и настанка структурних микроваскуларних промена. Функционални интегритет допаминергичког система у фронталном кортексу, са друге

стране, зависи од васкуларне подршке, те свака дисфункција повећава губитак неурона узрокујући клинички значајне промене (Udriștoiu et al, 2016).

Мали број студија се бавило истраживањем утицаја антипсихотика на социокогнитивне перформансе схизофрених болесника. Кее и сарадници (1998) су пријавили побољшање перцепције емоција применом рисперидона у поређењу са халоперидолом у малом узорку (N= 20) у двоструко слепој пилот студији са случајним додељивањем лекова. Littrell и сарадници. (2003) су на већем броју испитаника (N = 52), утврдили предност оланзапина у поређењу са различитим лековима прве генерације на мерама социјалне перцепције. Herbener и сарадници (2005) нису пронашли позитивне утицаје рисперидона на перцепцију емоција у малој (N = 13) унакрсној студији болесника са првом епизодом. У највећој студији до сада, Harvey и сарадници (2006) су открили да болесници који су насумично добијали рисперидон (N = 142) или кветиапин (N = 124) нису показали значајна побољшања на појединачној мери перцепције емоција током осмогодишњег периода праћења, са ефективним величинама од 0,11 и 0,14. Такође, лекови друге генерације се нису међусобно разликовали према утицају на перцепцију емоција. Дакле, досадашње студије су укључивале или мале узорке, или различите мере социокогнитивне спознаје, или неподесне дизајне, не дозвољавајући коначне закључке о утицају антипсихотичних лекова на социјалну когницију или релативну корист лекова прве и друге генерације.

Студија Torrenta и сарадника (2011) бавила се упоредном анализом БАП болесника у односу на тип медикације и степен когнитивног дефицита. Истраживање је укључило укупно 119 еутмичних биполарних болесника, од којих је 68 испитаника било на терапији атипичним антипсихотиком, кветиапином (N=12), оланзапином (N= 26), или рисперидоном (N= 30). Без терапије је било 16 болесника. Четири групе болесника су упоређене са узорком болесника који нису били на фармакотерапији и здравим испитаницима (N= 35) и праћено је неколико клиничких и неуропсихолошких варијабли (пажња, вербална меморија и егзекутивне функције). Болесници са БАП су били лошији на већини неуропсихолошких мера у односу на здраве контроле. Резултати студије показали су да су болесници на терапији кветиапином имали боље перформансе у задацима учења, краткотрајној меморији, тесту вербалног учења и вербалној флуентности (Torrent et al, 2011).

Ефекти медикамената на социјалнокогнитивне способности код болесника са БАП проучавани су у малом броју истраживања. На основу резултата студије болесника са БАП, Jogia и сарадници (2008) документовали су да болесници који нису на медикаментозној терапији испољавају сличне перформансе као и испитаници контролне групе на тестовима процене способности извршавања задатака, препознавања туге. Међутим, биполарни болесници су показивали ослабљени неуронски одговор у неколико можданих регија које су укључене у процесуирање емоционалних стања. Након 12 недеља примене ламотригина, примећен је појачан неуронски одговор при процени способности извршавања задатака у дорзомедијалним и вентролатералним префронталним кортикалним регијама и супкортикалним регијама (базалне ганглије, таламус, инсула, мождано стабло). Ови закључци поткрепљују идеју да укључивање ламотригина у терапију може довести до "нормализације" у кључним префронталним регијама које се повезују са емоционалном саморегулацијом (Jogia et al, 2008). Наши резултати су у складу са хипотезом „нормализације префронталних региона“, односно значају терапије психостабилизаторима.

Друге студије не налазе повезаности фармакотерапије и процеса ментализације. Бора и сарадници (2005), Хармер и сарадници (2002) на основу неуропсихолошких резултата код болесника са БАП нису пронашли везу између ТоМ и дозе литијума. Venn и сарадници. (2004) нису утврдили разлике између болесника са и без антидепресивне терапије. Слично, Лахера и сарадници (2008) нису пронашли повезаност између перформанси ментализације и фармакотерапијског статуса (антидепресив/антипсихотик/стабилизатор расположења). Насупрот томе, Мартино и сарадници (2011) су утврдили да се примена бензодиазефина може довести у везу са slabим перформансама на *Faux Pas* тесту. Поменута студија је такође забележила да је изложеност антипсихотицима и бензодиазепинима обрнуто повезана са способношћу препознавања страха.

У светлу претходних налаза резултати наше студије доприносе повећавању знања о утицају лекова на неурокогнитивне и социокогнитивне перформансе, посебно у делу изучавања утицаја лекова на социјалну когницију којих има мало у доступној литератури. Посебно значајан закључак о негативном утицају типичних антипсихотика на когнитивне перформансе болесника са БАП значајан је за свакодневни клинички рад. Кроз наше резултате потенциран је значај терапије психостабилизаторима у обе групе испитаника

због позитивних прокогнитивних ефеката. Студија Gualtieri-a и Johnson-a (2006) потвђује закључке о позитивним утицајима психостабилизатора на неурокогнитивни дефицит, конкретно ламотригина и оксикарбамазепина на визуелну меморију, психомоторну брзину, време реакције, когнитивну флексибилности и продужену пажњу. Постоје налази који указују на то да валпроати могу да имају негативне когнитивне ефекте у различитим димензијама (учење, памћење, пажња и психомоторна брзина).

На крају, резултати ове дисертације пружајући увид у сложене аспекте когнитивног функционисања, сличности и разлике између СХ и БАП имплицирају да, у основи ова два дијагностичка ентитета имају много тога заједничког. Сумирајући закључке овог истраживања остаје питање да ли је удаљавање од Крепелиновог модела и трагање за одговорима заправо приближавање концепту психотичног континуума?

6. Закључци

- Српске адаптације тестова социјалне когниције „*Reading the Mind in the Eyes*“ и „*Faux Pas*“ имају добру поузданост и представљају корисне инструменте у клиничком раду.
- Кратка верзија српске адаптације RMET са 18 задатака показала је задовољавајућу дијагностичку валидност у диференцијацији између испитаника код којих се претпостављало да имају специфичне дефиците у ТоМ.
- Према резултатима нашег истраживања жене у просеку постижу више скорове на тестовима социјалне когницијеу општој популацији на оба теста социјалне когниције. Међутим, разлике између мушкараца и жена нису значајне у клиничкој групи у целини, као ни гледано по појединачним клиничким групама.
- Болесници са СХ и БАП имају неурокогнитивне и социкогнитивне дефиците и у фази клиничке ремисије.
- Према резултатима нашег истраживања дефицити неурокогниције и социјалне когниције су блиско повезани код оба испитивана дијагностичка ентитета.
- Степен неуропсихолошког/неурокогнитивног дефицита је већи у групи схизофрених болесника, док у погледу социкогнитивних дефицита нема статистички значајне разлике.
- Најпроминентнији неуропсихолошки дефицити СХ и БАП, према резултатима нашег истраживања, су у домену пажње, концентрације, егзекутивних функција, визуелног комплексног концептуалног праћења, психомоторне брзине, способности промене когнитивног сета, као и у контроли инхибиције одговора.
- Анализом постигнућа на неурокогнитивним тестовима и компарацијом постигнућа дистинктивна разлика између ове две групе је уочена код дефицита пажње и краткорочног памћења који показују већу компромитованост у групи схизофрених болесника.

- Резултати нашег истраживања указују на постојање болесника са „нормалним неуропсихолошким налазом“ у оба дијагностичка ентитета, у групи схизофрених болесника у 6,6% случајева, а у групи са БАП код 29,1% .
- Степен образовања схизофрених болесника условљавао је боље резултате на MMSE, TMT B и Faux Pas. Са друге стране, старосна доб је такође била повезана са успешношћу на неурокогнитивним тестовима, односно млађи испитаници су показивали боље резултате.
- Уочена је повезаност између дужине трајања болести и степена неурокогнитивног дефицита код болесника са СХ.
- Степен изражености негативне симптоматологије код схизофрених болесника условљава значајнији неурокогнитивни дефицит и социокогнитивни дефицит.
- Степен изражености негативне симптоматологије је значајно повезан са дефицитима у тестовима који у функционално локализационом смислу указују на префронтални дефицит у СХ.
- Супклиничка депресивна симптоматологија код БАП асоцирана је са дефицитима мереним задацима TMT B и RMET, док је степен супклиничке маничне симптоматологије повезан са дефицитима на MMSE и RMET.
- Нисмо утврдили утицај херeditарног оптерећења на когнитивне перформансе.
- Неурокогнитивни и социокогнитивни дефицити су значајни предиктори функционалног исхода и квалитета живота код оба ментална поремећаја.
- Уочена је повезаност очуваности егзекутивних функција и функционалног исхода код оба испитивана клиничка ентитета.
- Резултати нашег истраживања указују да болесници са БАП имају бољи функционални исход у односу на схизофрене болеснике. Ови резултати су презентовани кроз боље резултате на скали процене глобалног функционисања (GAF), док се на упитнику за процену квалитета живота клиничке групе се међусобно не разликују.
- Анализом утицаја тежине клиничке слике СХ утврдили смо већи утицај позитивне симптоматологије на функционалност болесника мерено кроз оба мерна инструмента (GAF, WHQLL), док је скала опште психопатологије добар предиктор квалитета живота. Аналогна анализа код групе болесника са БАП указује на већи утицај

супклиничке депресивне симптоматологије на процену квалитета живота и на опште функционисање. Такође, нашли смо да је степен изражености супклиничке маничне симптоматологије у позитивној корелацији са скоровима упитника квалитета живота, док је у негативном реципроцитету са глобалном проценом функционисања.

- Резултати нашег истраживања на целом клиничком узорку указују на то да тип фармака значајно предвиђа скорове са скали за процену опште функционалности, док предикторске варијабле објашњавају 29,5% варијансе. У односу на тип психофармака уочили смо да је терапија психостабилизаторима праћена већим скоровима процене опште функционалности, тј. психостабилизатори су се показали знатно ефикаснијим у односу на друге лекове у смислу омогућавања ефикаснијег функционисања болесника.
- Болесници са БАП на терапији типичним антипсихотицима супоказивали веће дефиците на тесту ТМТ В, односно терапија типичним антипсихотицима додатно компромитије већ нарушено функционисање БАП болесника.

7. Ограничења студије

Ову студију треба сагледати и у светлу њених ограничења која се односе на недостатак стратификације узорка болесника у складу са субдијагностичким категоријама. Хетерогеност узорка онемогућава сагледавање специфичних дефицита у оквиру дијагностичких категорија, те прецизнију демаркацију степена когнитивног оштећења. Такође, употреба селектованих неуропсихолошких и социокогнитивних тестова не даје могућност комплексног сагледавања неуропсихолошких перформанси, посебно когнитивних функција код којих контекстуално сагледавање може да допиринесе бољој идентификацији дефицита. Будуће студије би требало да комплементарним приступом дају одговоре на бројне неразрешене дилеме.

8. Референце

- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:417-28.
- Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011;49(11):2971-84.
- Adolphs R. Investigating the cognitive neuroscience of social behavior. *Neuropsychologia* 2003;41:119-26.
- Akhondzadeh S. The 5-HT hypothesis of schizophrenia. *IDrugs* 2001;(3):295-300.
- Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999;37(1):97-106.
- Allen P, Larøi F, McGuire PK, Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(1):175-91.
- Alloy LB, Lipman AJ, Abramson LY. Attributional style as a vulnerability factor for depression: Validation by past history of mood disorders. *Cognitive Therapy and Research* 1992;16(4):391-407.
- Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE, et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):313-5.
- American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.) Arlington: American Psychiatric Publishing 2013;123-54.
- An SK, Kang JI, Park JY, Kim KR, Lee SY, Lee E. Attribution bias in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):54-61.
- Anderson IM, Haddad PM, Scott J. "Bipolar disorder". *BMJ* (Clinical research ed.) 2012;345:e8508.

- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-58.
- Antonova E, Sharma T, Morris R, et al. The relationship between structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004;70:117-45.
- Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Rinaldi O, Daneluzzo E, Rossi A. Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Can J Psychiatry* 2003;48(5):338-41.
- Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:595–620.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38(6):771-85.
- Astington JW, Harris PL, Olson DR. *Developing theories of mind.* Press Syndicate of the University of Cambridge, Pitt Building, New York, 1990.
- Atkinson M, Zibin S, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 1997;154:99-105.
- Avasthi A, Sarkar S, Grover S. Approaches to psychiatric nosology: A viewpoint. *Indian J Psychiatry* 2014;56(3):301-4.
- Baez S, García AM, Ibanez A. The Social Context Network Model in Psychiatric and Neurological Diseases. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;30:379-96.
- Bagney A, Dompablo M, Santabárbara J, Moreno-Ortega M, Lobo A, Jimenez-Arriero MA, et al. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res* 2015;230:377-82.
- Ball HA, McGuffin P, Farmer AE. Attributional style and depression. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192:275-8.
- Barbosa IG, Huguet RB, Mendonca VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:139-43.
- Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, Abreu MNS, Rocha NP, Bauer ME, et al. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neuroscience letters* 2011;502(2):103-6.

- Baron-Cohen S, Bowen DC, Holt RJ, Allison C, Auyeung, B, Lombardo MV, Lai M. The “Reading the Mind in the Eyes” test: complete absence of typical sex difference in ~400 men and women with autism. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0136521.
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38(7):813-22.
- Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 2005;310:819-23.
- Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a ‘theory of mind’? *Cognition* 1985;21:37-46.
- Baron-Cohen S, O’Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999;29(5):407-18.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “reading the mind in the eyes” test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high functioning autism. *J Child Psychol Psychiatr* 2001;42:241-51.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147(11):1457-62.
- Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci* 2011;15:301-9.
- Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Jair CS. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2014;56:18-27.
- Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(6):279-92.
- Bella T, Goldstein T, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, et al. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2011;133:204-11.
- Bentall RP, Swarbrick R. The best laid schemas of paranoid patients: Sociotropy, autonomy and need for closure. *Psychol Psychother* 2003;76(Pt 2):163-71.

- Berk M, Conus P, Kapczinski F, Andreazza AC, Yücel M, Wood SJ, et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010;193(4 Suppl):S36-40.
- Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;25:1-10.
- Berman KF, Weinberger D. The prefrontal cortex in schizophrenia and other neuropsychiatric diseases: In vivo physiological correlates of cognitive deficits. *Prog Brain Res* 1990;85:521-38.
- Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1018-28.
- Blank T, Prinz M. Microglia as modulators of cognition and neuropsychiatric disorders. *Glia* 2013;61(1):62-70.
- Blomberg O. "Concepts of cognition for cognitive engineering". *International Journal of Aviation Psychology* 2011;21(1):85-104.
- Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46(2):253-64.
- Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(4):293-300.
- Bora E, Pantelis C. Domains of cognitive impairment in bipolar disorder: commentary on "The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)". *Bipolar Disord* 2011;13(2):217-8.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009;113(1-2):1-20.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010a;127(1-3):1-9.

- Bora E, Yucel M, Pantelis, C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia research* 2009a;109:1-9.
- Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70(10):424-33.
- Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:3111-25.
- Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2(4):531-6.
- Bowie CR, Harvey PD. Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:608-13.
- Boyer L, Richieri R, Faget C, Padovani R, Vaillant F, Mundler O, et al. Functional involvement of superior temporal sulcus in quality of life of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;202(2):155-60.
- Brothers L. The social brain:a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci* 1990;1:27-51.
- Brotman MA, Skup M, Rich B, Blair KS, Pine DS, Blair JR, Leibenluft E. Risk for Bipolar Disorder Is Associated with Face Processing Deficits Across Emotions *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(12):1455-61.
- Brune M, Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology:what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res* 2007;92:151-9.
- Brüne M. Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:135-47.
- Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990;156:216-27.
- Buckley PF. Neuroimaging of schizophrenia:structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1(3):193-204.
- Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965;75:483.

- Buoli M, Bertino V, Caldiroli A, Dobrea C, Serati M, Ciappolino V, Altamura AC. Are obstetrical complications really involved in the etiology and course of schizophrenia and mood disorders? *Psychiatry Res* 2016;241:297-301.
- Burdick KE, Braga RJ, Goldberg JF, Malhotra AK. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: future place of pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007;21(12):971-81.
- Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, Malhotra AK. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* 2014;44(14):3083-96.
- Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci* 2013;17(7):661.
- Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, Huttunen MO, Keshavan MS, Seidman LJ, Tsuang MT. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull* 2003;29(4):653-69.
- Caplan B, Schutt RK, Turner WM, Goldfinger SM, Seidman LJ. Change in neurocognition by housing type and substance abuse among formerly homeless seriously mentally ill persons. *Schizophr Res* 2006;83(1):77-86.
- Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 2003;17(1):119-24.
- Cardinal RN, Winstanley CA, Robbins TW, Everitt BJ. Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:33-50.
- Cardno AG, Sham PC, Farmer AE, Murray RM, McGuffin P. Heritability of Schneider's first-rank symptoms. *Br J Psychiatry* 2002;180:35-8.
- Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:969-71.
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(1):15-22.
- Chikazoe J. Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(3):267-72.

- Cho RY, Konecky RO, Carter CS. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19878-83.
- Clement EM, Grahame-Smith DG, Elliott JM. Investigation of the presynaptic effects of quinine and quinidine on the release and uptake of monoamines in rat brain tissue. *Neuropharmacology* 1998;37(7):945-51.
- Collado NE, García M. Disexecutive syndrome in psychopathy. *Rev Neurol* 2004;16-31;38(6):582-90.
- Combs DR, Penn DL, Michael CO, Basso MR, Wiedeman R, Siebenmorgan M, et al. Perceptions of hostility by persons with and without persecutory delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 2009;14(1):30-52.
- Combs DR, Penn DL, Michael CO, Basso MR, Wiedeman R, Siebenmorgan M, et al. Perceptions of hostility by persons with and without persecutory delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 2009;14(1):30-52.
- Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry* 2007;12(2):128-43.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:413-7.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967;113,1237-64.
- Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference:investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17(1):5-13.
- Corigliano V, Carolis A, Trovini G, Dehning J, Pietro S, Curto M, Donato N, Pisa E, Girardi P, Comparelli A. Neurocognition in schizophrenia:From prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Research* 2014;220(1-2):129-34.
- Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:31-46.
- Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, Kane JM, Cornblatt BA. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9(4):324-38.

- Costello AB, Osborne JW. Exploratory Factor Analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research, and Evaluation* 2005;10(7):1-9.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:837-44.
- Craig T, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Bromet EJ. Six-month clinical status as a predictor of 24-month clinical outcome in first-admission patients with schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:197-203.
- Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47(6):433-7.
- Daniel DG, Goldberg TE, Gibbons RD, Weinberger DR. Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia:a Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biol Psychiatry* 1991;30(9):887-903.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24.
- Davis K, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1992;148:1474-86.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
- De Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009;43:1171-4.
- Dean L. Schizophrenia. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet] Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) 2012 [updated 2017].
- DeLisi LE, Shaw SH, Crow TJ, Shields G, Smith AB, Larach VW et al. A genome-wide scan from linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(5):803-12.
- Delvecchio G1, Altamura AC2, Soares JC3, Brambilla P4. Pituitary gland in Bipolar Disorder and Major Depression: Evidence from structural MRI studies:Special Section on

- "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders". *J Affect Disord* 2017;218:446-50.
- Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci* 1999;22(3):491-517.
- Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol* 2009;48(Pt4):363-75.
- Devine RT, Hughes C. Relations between false belief understanding and executive function in early childhood:a meta-analysis. *Child Dev* 2014;85:1777-94.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition American Psychiatric Association, 2000.
- Djordjevic JR, Pavlovic DM, Mihajlovic G, Pavlovic A. Specialization of cerebral hemispheres in human. *Engrami* 2013;35(3-4),63-70.
- Doop ML, Park S. Facial expression and face orientation processing in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;170:103-7.
- Downhill JE, Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, Silverman J, Siever LJ. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2000;42(3):193-208.
- Drury VM1, Robinson EJ, Birchwood M. 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med* 1998;28(5):1101-12.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
- Duffy A, Lewitzka U, Doucette S, Andreazza A, Grof P. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry* 2012;6(2):128-37.
- Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 2013;25:55-61.
- Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, Poznanovic ST, Jovanovic A, Nikolic T, Petronijevic ND. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2013;25(1):55-61.

- Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev* 2002;22:789-832.
- Eichenbaum H, Yonelinas AR, Ranganath C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:123-52.
- Eimer M, Holmes A. Event-related brain potential correlates of emotional face processing. *Neuropsychologia* 2007;45:15-31.
- Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000;24:581-604.
- Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2011;189:161-5.
- Escamilla MA. Genetics of bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(2):141-52.
- Esslen M, Pascual-Marqui RD, Hell D, Kochi K, Lehmann D. Brain areas and time course of emotional processing. *Neuroimage* 2004;21(4):1189-203.
- Faísca L, Afonseca S, Brüne M, Gonçalves G, Gomes A, Martins AT. Portuguese Adaptation of a Faux Pas Test and a Theory of Mind Picture Stories Task. *Psychopathology* 2016;49(3):143-52.
- Fanning JR, Bell MD, Fiszdonb JM. Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr Res* 2012;135(1-3):68-71.
- Fatemi SH, Folsom TD. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. Revisited *Schizophr Bull* 2009;35(3):528-48.
- Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:72-93.
- Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:315-27.
- Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009;43:1200-4.
- Fernández-Abascal EG, Cabello R, Fernández-Berrocal P, Baron-Cohen S. Test-retest reliability of the "Reading the Mind in the Eyes" test: a one-year follow-up study. *Molecular autism* 2013;4:33.

- Ferrans CE, Powers MJ. Psychometric assessment of the Quality of Life Index. *Res Nurs Health* 1992;15:29-38.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):573-58.
- Fischer-Shofty M, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y. Characterization of the effects of oxytocin on fear recognition in patients with schizophrenia and in healthy controls. *Front Neurosci* 2013;7:127. Published online 2013.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-98.
- Fornells-Ambrojo M, Garety PA. Attributional biases in paranoia: the development and validation of the Achievement and Relationships Attributions Task (ARAT). *Cogn Neuropsychiatry* 2009;14(2):87-109.
- Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: Avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull* 2010;36(2):359-69.
- Freeman D, Garety PA, Fowler D, Kuipers E, Bebbington PE, Dunn G. Why do people with delusions fail to choose more realistic explanations for their experiences? An empirical investigation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72:671-80.
- Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 2001;158(9):1441-8.
- Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AVC, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Current psychiatry reports* 2012;14(6):667-75.
- Frischen A, Bayliss AP, Tipper SP. Gaze cueing of attention: visual attention, social cognition, and individual differences. *Psychological bulletin* 2007;133(4):694.
- Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1431):459-73.
- Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(6):449-59.

- Gaebel W, Zielasek J. Integrative Etiopathogenetic Models of Psychotic Disorders: Methods, Evidence and Concepts. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(suppl. 2):S5-12.
- Gainotti G, Cappa A, Perri R, Silveri MC. Disorders of verbal and pictorial memory in right and left brain-damaged patients. *Int J Neurosci* 1994;78(1-2):9-20.
- Gama CS, Kunz M, Magalhaes PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35:70-4.
- Ganev K. Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35:389-95.
- Gard DE, Fisher M, Garrett C, Genevsky A, Vinogradov S. Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115(1):74-81.
- Genius J, Geiger J, Dölzer AL, Benninghoff J, Giegling I, Hartmann AM, et al. Glutamatergic dysbalance and oxidative stress in in vivo and in vitro models of psychosis based on chronic NMDA receptor antagonism. *PLoS ONE* 2013;8:e59395.
- Gershon ES. Genetics. In F. K. Goodwin & K. R. Jamison (Eds.). *Manic-depressive illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990;369-401.
- Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological medicine* 2009;39(3):413.
- Girard C, Simard M. Clinical characterization of late- and very late-onset first psychotic episode in psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:478-87.
- Girli A. Psychometric properties of the Turkish child and adult form of “Reading the Mind in the Eyes Test”. *Psychology* 5 2014;1321–1337.
- Gitlin M, Miklowitz D. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord* 2017;209:147-54.
- Goff DC. Drug development in schizophrenia: are glutamatergic targets still worth aiming at? *Curr Opin Psychiatry* 2015;28, 207–15.
- Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004;81(2):123-31.
- Goldstein TR, Miklowitz DJ, Mullen KL. Social skills knowledge and performance among adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:350-61.

- Gollan JK, McCloskey M, Hoxha D, Coccaro EF. How do depressed and healthy adults interpret nuanced facial expressions? *Journal of Abnormal Psychology* 2010;119,804-10.
- Gordon, R. "Folk psychology as simulation". *Mind and Language* 1986;1:158-71.
- Gorwood P, Richard-Devantoy S, Baylé F, Cléry-Melin ML. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24(10):1630-40.
- Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:366-73.
- Grahame-Smith DG. Serotonin function in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:7-12.
- Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinsk F. The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig* 2010;7(4):243-50.
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002;51:972-78.
- Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1211-20.
- Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125(4):752-64.
- Greist JH, Jefferson JW. *Depression and Its Treatment*. American Psychiatric Publishing, 2nd Revised Edition, 1992.
- Gualtieri CT, Johnson, L. Comparative Neurocognitive Effects of 5 Psychotropic Anticonvulsants and Lithium. *MedGenMed* 2006;8(3):46.
- Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with Autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010;67:692-4.

- Gumley A, Braehler C, Macbeth A. A meta-analysis and theoretical critique of oxytocin and psychosis: Prospects for attachment and compassion in promoting recovery. *Br J Clin Psychol* 2014;53:42-61.
- Gupta M, Bassett E, Iftene F, Bowie CR. Functional outcomes in schizophrenia: understanding the competence-performance discrepancy. *J Psychiatr Res* 2012;46(2):205-11.
- Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* 2010;52(1):21-7.
- Gurung R, Prata DP. What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychol Med* 2015;45(12):2461-80.
- Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruhé HG, Klein HC, et al. Neuroinflammation in bipolar disorder - A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* 2014;40:219-25.
- Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 1995;36(3):267-75.
- Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. [Meta-Analysis] *Biological Psychiatry* 2011;69(4):326-35.
- Hallerbäck MU, Lugnegård T, Hjärthag F, Gillberg C. The reading the mind in the eyes test: test-retest reliability of a Swedish version. *Cogn Neuropsychiatry* 2009;14:127-43.
- Hamdani N, Doukhan R, Kurtlucan O, Tamouza R, Leboyer M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:387.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Hanwella R, de Silva VA. Signs and symptoms of acute mania: a factor analysis *BMC Psychiatry* 2011;11:137.
- Happe FGE. Communicative competence and theory of mind in autism: a test of relevance theory. *Cognition* 1993;48:101-19.
- Harkness K, Sabbagh M, Jacobson J, Chowdrey N, Chen T. Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cognition & emotion* 2005;19:999-1025.

- Harkness KL, Jacobson JA, Duong D, Sabbagh MA. Mental state decoding in past major depression: effect of sad versus happy mood induction. *Cognition & emotion* 2010;24:497-513.
- Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002;40(9):1586-90.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 2005;10(1):40-68.
- Harrison PJ. On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? *Neurodegen* 1995;4:1-12.
- Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvåg R, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;1;35(4):1122-30.
- Harvey PD, Keefe RS: Studies of the cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-84.
- Hatcher LA. Step-by-step approach to using the SAS system for factor analysis and structural equation modeling. SAS Institute, Inc., Cary, 1994.
- Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* 2003;160:460.
- Hawken ER, Harkness KL, Lazowski LK, et al. The manic phase of bipolar disorder significantly impairs theory of mind decoding. *Psychiatry Res* 2016;239, 275-80.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 2002;51(1):59-67.
- Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci* 1994;14(11Pt1):6336-53.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, et al. Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res* 2000;43:33-46.

- Heinrichs RW, Ammari N, Miles AA, McDermid Vaz S. Cognitive performance and functional competence as predictors of community independence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36(2):381-7.
- Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;9(1):49-58.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12(3), 426-45.
- Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M, Aleman A. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:135-45.
- Hoertnagl CM, Muehlbacher M, Biedermann F, Yalcin N, Baumgartner S, Schwitzer G, Hofer A. Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:537-44.
- Holt RJ, Chura LR, Lai MC, Suckling J, von dem Hagen E, Calder AJ, et al. 'Reading the Mind in the Eyes': an fMRI study of adolescents with autism and siblings. *Psychol Med* 2014;44:3215-27.
- Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2015;165(2-3):188-94.
- Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24(4_supplement):81-90.
- Hu R, Eskandar E, Williams Z. Role of deep brain stimulation in modulating memory formation and recall. *Neurosurg Focus* 2009;27(1):E3.
- Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004;82(3):403-9.
- Inoue Y, Yamada K, Kanba S. Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *J Affect Disord* 2006;95:125-7.
- Ioannidi N, Konstantakopoulos G, Sakkas D, Oulis P. The relationship of theory of mind with symptoms and cognitive impairment in bipolar disorder: a prospective study. *Psychiatriki* 2015;26:17-27.

- Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, Schachter M, Gur RE, Gur RC. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):151-60.
- Janssen I, Versmissen D, Campo JA, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L. Attributional style and psychosis: Evidence for an externalizing bias in patients but not in individuals at high risk. *Psychol Med* 2006;36:771-8.
- Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(5):846-58.
- Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008;192(3):197-201.
- Jones EG. *The thalamus*, 2nd ed, New York: Cambridge University Press, 2007.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psych* 2003;60(3):261-9.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-7.
- Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, Brand M, Shamay-Tsoory S, Onur OA, Kessler J. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 2010;46(6):769-80.
- Kallmann FJ. *The genetics of schizophrenia: A study of heredity and reproduction in the families of 1,087 schizophrenics*. New York, NY: Augustin JJ, 1938.
- Kanchanatawan B, Thika S, Anderson G, Galecki P, Maes M. Affective symptoms in schizophrenia are strongly associated with neurocognitive deficits indicating disorders in executive functions, visual memory, attention and social cognition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80(Pt C):168-76.
- Karlsgodt K H, Sun D, Cannon TD. Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia *Curr Dir Psychol Sci* 2010;19(4):226-31.

- Kato M, Kato Y. Mirror neuron system dysfunction in schizophrenia and its clinical implication. *Brain Nerve* 2014;66(6):665-72.
- Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder:a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry* 2009;50(1):1-8.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447-58.
- Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1986;13:261-76.
- Kay SR. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Kee KS, Kern RS, Marshall BD, Green MF:Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia:preliminary findings. *Schizophr Res* 1998;31:159-65.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-47.
- Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, Gold JM, Sano M. Neurocognitive Assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial:Development, methodology, and rationale. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:45-55.
- Keefe RS, Poe M, Walker TM, et al. The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(2):260-9.
- Keller MC, Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders:which evolutionary genetic models work best? *Behav Brain Sci* 2006;29:385.
- Kertzman S, Reznik I, Grinspan H, Weizman A, Kotler M. Antipsychotic Treatment inSchizophrenia:The Role of Computerized Neuropsychological Assessment. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45 (2):114-20.

- Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, Diwadkar V, Prasad K, Sweeney JA. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: Relationship to premorbid impairments. *Schizophrenia Research* 2008;103:114-20.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1662-6.
- Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997;27:1079-89.
- Khorashad BS, Baron-Cohen S, Roshan GM, Kazemian M, Khazai L, Aghili Z, Afkhamizadeh, M. The “Reading the Mind in the Eyes” test: investigation of psychometric properties and test–retest reliability of the Persian version. *Journal of autism and developmental disorders* 2015;45:2651-66.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32(2):214-9.
- Kitchen H, Rofail D, Heron L, Sacco P. Cognitive impairment associated with schizophrenia: a review of the humanistic burden. *Adv Ther* 2012;29(2):148-62.
- Knežević G, Momirović K. RTT9G i RTT10G: dva programa za analizu metrijskih karakteristika kompozitnih mernih instrumenata: [Two programs for the analysis of metric properties of composite measuring instruments]. In: P. Kostić (Ed.), *Merenje u psihologiji, 2* [Measurement in Psychology, 2] Belgrade: Institute for Criminological and Sociological Research 1996;35-56.
- Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Research* 2011;188,303-9.
- Kolur US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:453-8.
- Konrath S, Corneille O, Bushman BJ, Luminet O. The relationship between narcissistic exploitativeness, dispositional empathy, and emotion recognition abilities. *Journal of Nonverbal Behavior* 2014;38:129-43.
- Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Typaldou M, Sakkas D, Oulis P. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatriki* 2016;27(3):182-91.

- Korpi ER, Kleinman JE, Goodman SI, Phillips I, DeLisi LE, Linnoila M, Wyatt RJ. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of suicide victims. Comparison in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(6):594-600.
- Kraepelin E. *Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*. Canton, Watson Publishing International, 1899/1990.
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology* 2000;109(4),743-52.
- Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust* 2017;206(2):91-5.
- Krstev H, Jackson H, Maude D. An investigation of attributional style in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol* 1999;38 (Pt2):181-94.
- Kumar S, Soren S, Chaudhury S. Hallucinations: Etiology and clinical implications *Ind Psychiatry J* 2009;18(2):119-26.
- Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2011;33(3):268-74.
- Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:205-10.
- Ladegaard N, Larsen ER, Videbech P, Lysaker PH. Higher-order social cognition in first-episode major depression. *Psychiatry Res* 2014;30;216(1):37-4.
- Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, Sáiz-Ruiz J. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 2008;161(3):309-17.
- Lai MC, Lombardo MV, Ruigrok AN, Chakrabarti B, Wheelwright SJ, Auyeung B, Baron-Cohen S. Cognition in males and females with autism: similarities and differences. *PLoS ONE* 2012;7(10):e47198.
- Lam BYH, Raine A, MC Lee T. The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry* 2014;14:138.

- Larson MK, Walker EF, Compton MT Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother* 2010;10(8):1347-59.
- Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, et al. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophr Res* 2007;96(1-3):223-31.
- Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF. Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry* 2013;170:334-41.
- Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42(2):152-62.
- Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:302-4.
- Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2014;59(1):5-12.
- Leslie AM, Xu F, Tremoulet PD, Scholl BJ. Indexing and the object concept: developing 'what' and 'where' systems. *Trends Cogn Sci* 1998;2(1):10-8.
- Levenson JM, Roth TL, Lubin FD, Miller CA, Huang I, Desai P, Malone LM, Sweatt JD. Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:15763-73.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011;41(2):225-41.
- Lewis DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:270-6.
- Liao C, Feng Z, Zhou D, Dai Q, Xie B, Ji B, Wang X, Wang X. Dysfunction of fronto-limbic brain circuitry in depression. *Neuroscience* 2012;201:231-8.
- Lieberman J, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50(11):884-97.
- Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(4):361-70.

- Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Crochowski S. Five factor model of schizophrenia: initial validation. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:631-8.
- Lindström E, Von Knorring L. Principal component analysis of the Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 1993;47:257-64.
- Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox Res* 2002;4(5-6):469-75.
- Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2011;13(4):396-405.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Kirshner CD, Johnson CG: Improvement in social cognition in patients with schizophrenia associated with treatment with olanzapine. *Schizophr Res* 2003;66:201-2.
- Lombardo MV, Barnes JL, Wheelwright SJ, Baron-Cohen S. Self-referential cognition and empathy in autism. *PLoS ONE* 2007;2(9):e883.
- Losh M, Adolphs R, Poe MD, Couture S, Penn D, Baranek GT, Piven J. Neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype. *Archives of general psychiatry* 2009;66(5):518-26.
- MacDonald AW, Thermenos HW, Barch DM, Seidman LJ. Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophr Bull* 2009;35(6):1142-62.
- Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007;61:142-4.
- Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:664-75.
- Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;66(1):1-11.
- Malaspina D, Coleman E. Olfaction and social drive in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:578-84.

- Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Smith LM, Gorun A, Prudent V, Antonius D, Tremeau F. Negative symptoms, past and present:a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:710-24.
- Maletic V, Raison C. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry* 2014;5:98.
- Mamah D, Wang L, Barch D, de Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG. Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;89(1-3):59-71.
- Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011;13(4):334-42.
- Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(2):141-52.
- Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsala HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:584-93.
- Marchand WR, Bennett PJ, Dilda DV. Evidence for Frontal-Subcortical Circuit Abnormalities in Bipolar Affective Disorder. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2(4):26-33.
- Marder SR, Daniel DG, Alphas L, Awad AG, Keefe RSE. Methodological Issues in Negative Symptom Trials. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(2):250-4.
- Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;737-43.
- Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):233-9.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005;74(5):295-302.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients:implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6(3):224-32.

- Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):103-13.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res* 2011;189(3):379-84.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;109(1-2):149-56.
- Maurage P, Grynberg D, Noël X, Joassin F, Hanak C, Verbanck P, Philippot P. “Reading the Mind in the Eyes” test as a new way to explore complex emotions decoding in alcohol dependence. *Psychiatry research* 2011;190:375-8.
- Mazza M, Costagliola C, Di Michele V, Magliani V, Pollice R, et al. Deficit of social cognition in subjects with surgically treated frontal lobe lesions and in subjects affected by schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:12-22.
- McDonald C, Zanelli J, Murray RM, Kennedy N. Structural magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder: a meta analysis. In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M, eds. *Bipolar disorder: The upswing in research and treatment*. London: Taylor & Francis, 2005;27-35.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(5):497-502.
- McKinnon MC, Cusi AM, Macqueen GM. Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: Moderating effect of cognitive load. *Psychiatry Res* 2010;177(1-2):261-2.
- McQuader R, Young AHY. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *The British Journal of Psychiatry* 2000;177(5)390-5;

- Mehta UM, Thirthalli J, Subbakrishna DK, Gangadhar BN, Eack SM, Keshavan MS. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;148:3-11.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23(3):315-36.
- Meyer-Lindenberg A, Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2012;15;15(5):663-8.
- Mialet JP, Pope HG, Yurgelun-Todd D. Impaired attention in depressive states: a non-specific deficit? *Psychol Med* 1996;26(5):1009-20.
- Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2006;2:199-235.
- Milev P. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506.
- Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004;6(6):530-9.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobson LK, Rapport JL, Sewdo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997;159:2994-9.
- Miu AC, Pana SE, Avram J. Emotional face processing in neurotypicals with autistic traits: implications for the broad autism phenotype. *Psychiatry research* 2012;198:489-94.
- Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010;123:264-9.
- Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:456-67.
- Müller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm (Suppl. 72)* 2007;269-80.
- Muneer A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investig* 2016;13(1):18-33.
- Munkholm K, Vinberg M, Vedel kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;144:16-27.

- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008;e1-e8.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
- Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metabolic brain disease* 2009;24(1):55-68.
- Narr KL, Cannon TD, Woods RP, et al. Genetic contributions to altered callosal morphology in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22:3720-9.
- National Institute of Mental Health. Schizophrenia. National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, 2016.
- Naudin J, Capo C, Giusano B, Mčge JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997;26:227-33.
- Nguimfack M. Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetiopathogenesis provide a new enlightenment to links between: genome, environment and biology in the determinism of that disorder? *Encephale* 2002;28(2):147-53.
- Nunnally JC, *Psychometric theory*, 2nd Edition, McGraw-Hill, New York, 1978.
- Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.
- Oldani F, Sullivan PF, Pedersen NL. Mania in the Swedish Twin Registry: criterion validity and prevalence. *Aust NZJ Psychiatry* 2005;39:235-43.
- Olderbak S, Wilhelm O, Olaru G, Geiger M, Brennehan MW, Roberts RD. A psychometric analysis of the 'Reading the Mind in the Eyes' test: toward a brief form for research and applied settings. *Frontiers in psychology* 2015;6:1503.
- Olijslagers JE, Werkman TR, McCreary AC, Kruse CG, Wadman WJ. Modulation of Midbrain Dopamine Neurotransmission by Serotonin, a Versatile Interaction Between Neurotransmitters and Significance for Antipsychotic Drug Action. *Curr Neuropharmacol* 2006;4(1):59-68.
- Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl 5):43-52.

- Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 2007;9:596-602.
- Ostrom TM. The sovereignty of social cognition. In: Wyer RS, Srull TK, editors. *Handbook of Social Cognition*, I. Lawrence Erlbaum Associates; Hillsdale, NJ. 1984;1-38.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. *Schizophrenia Lancet* 2016;388(10039):86-97.
- Oxford Handbook of Psychiatry 3rd Edition, 2013.
- Palermo R, Rhodes G. Are you always on my mind? A review of how face perception and attention interact. *Neuropsychologia* 2007;45(1):75-92.
- Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev* 2009;19(3):365-84.
- Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry* 2015;57(Suppl 2):S252-63.
- Parker G, Brotchie H. Psychomotor change as a feature of depressive disorders: a historical overview. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26(2):146-55.
- Pavlović D. *Neuropsihologija, bihevioralna neurologija i neuropsihijatrija*, Beograd: Orion Art, 2013.
- Pavlović D. *Neuropsihološka dijagnostika i neurobihevioralna procena*. Beograd: Elit Medica, 1996.
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:50-3.
- Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin* 1997;121(1):114-32.
- Penn DL, Ritchie M, Francis J, Combs D, Martin J. Social perception in schizophrenia: the role of context. *Psychiatry Res* 2002;109:149-59.
- Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* 2008;34(3):408-11.
- Pentarakis AD, Stefanis NC, Stahl D, Theleritis C, Touloupoulou T, Roukas D, Kaliora SC, Chatzimanolis I, Smyrnis N, Russell T, Kravariti E, Murray RM. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. *Cogn Neuropsychiatry* 2012;17(1):64-89.

- Perianez JA, Rios-Lago M, Rodriguez-Sanchez JM, Adrover-Roig D, Sanchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, Quemada JI, Barcelo F. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22(4):433-47.
- Peuskens J, Demily C, Thibaut F. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther* 2005;27(suppl 1):S25-37.
- Pfaltz MC, McAleese S, Saladin A, Meyer AH, Stoecklin M, Opwis K, Martin-Soelch C. The Reading the Mind in the Eyes Test: Test-retest reliability and preliminary psychometric properties of the German version. *International Journal of Advances in Psychology* 2013;2(1):1-9.
- Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):815-24.
- Pladdy H. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 2007;31(3):119-27.
- Poeppel TD, Krause BJ. Functional imaging of memory processes in humans: positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Methods* 2008;44(4):315-28.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003;64:680-90.
- Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, Ongür D, Cohen BM. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Compr Psychiatry*, Author manuscript; available in PMC 2013. Published in final edited form as: *Compr Psychiatry* 2012;53(8):1118-29.
- Prabhakar D, Balon R. Late-onset bipolar disorder: a case for careful appraisal. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(1):34-7.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* 1978;1(4):515-26.
- Prevost M, Carrier ME, Chowne G, Zelkowitz P, Joseph L, Gold I. Reading the Mind in the Eyes test: validation of a French version and exploration of cultural variations in a multi-ethnic city. *Cognitive neuropsychiatry* 2014;19,189-204.

- Puce A, Allison T, Gore JC, McCarthy G. Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *J Neurophysiol* 1995;74(3):1192-9.
- Raedler TJ, Knable MB, Weinberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:157-61.
- Ragsdale G, Foley RA. A maternal influence on Reading the Mind in the Eyes mediated by executive function: differential parental influences on full and half-siblings. *PLoS ONE* 2011;6:e23236.
- Ramsay IS, Fryer S, Boos A, Roach BJ, Fisher M, Loewy R, et al. Response to Targeted Cognitive Training Correlates with Change in Thalamic Volume in a Randomized Trial for Early Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2017 Sep 6. doi:10.1038/npp.2017.213.
- Randall F, Corcoran R, Day JC, Bentall RP. Attention, theory of mind, and causal attribution in people with persecutory delusions: a preliminary investigation. *Cogn Neuropsychiatry* 2003;8:287-94.
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17(12):1228-38.
- Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009;35(5):1022-9.
- Rich BA, Grimley ME, Schmajuk M, Blair KS, Blair RJR, Leibenluft E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev Psychopathol* 2008;20:529-46.
- Robb JC, Cooke RG, Devins GM, Young LT, Joffe RT. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 1997;31(5):509-17.
- Robertson DA, Hargreaves A, Kelleher EB, Morris D, Gill M, Corvin A, Donohoe G. Social dysfunction in schizophrenia: an investigation of the GAF scale's sensitivity to deficits in social cognition. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):363-5.
- Rodriguez-Jimenez R, Bagny A, Mezquita L, Martínez-Gras I, Sanchez-Morla E-M, Mesa N, et al. Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:77-83.

- Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010;127(1-3):71-6.
- Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2008;77(6):390-2.
- Rosen WG, Mohs RC, Johns CA, Small NS, Kendler KS, Horvath TB, Davis KL. Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1984;13(4):277-84.
- Roth BL, Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (Bloom FE and Kupfer DJ eds) pp Raven Press, New York 1995:1215-28.
- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings J, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:377-405.
- Rubenstein LM, Freed RD, Shapero BG, Fauber RL, Alloy LB Cognitive Attributions in Depression: Bridging the Gap between Research and Clinical Practice. *J Psychother Integr* 2016;26(2):103-15.
- Rund BR, Landro NI. Information processing: a new model for understanding cognitive disturbances in psychiatric patients, *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:305-16.
- Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry* 2009;63(3):196-201.
- Ryding E, Ahnlide JA, Lindstrom M, Rosen I, Traskman-Bendz L. Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatry Res* 2006;148 195-203.
- Salleh MR. The Genetics of Schizophrenia. *Malays J Med Sci* 2004;11(2):3-11.
- Salovey P, Grewal D. The science of emotional intelligence. *Curr Dir Psychol Sci* 2005;14:281-5.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:266-80.

- San L, Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, Gilaberte I. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry* 2007;22:490-8.
- Savilla K, Kettler L, Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42(6):496-504.
- Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:132-47.
- Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39(5):979-92.
- Schiffer B, Pawliczek C, Muller BW, Gizewski ER, Walter H. Why don't men understand women? Altered neural networks for reading the language of male and female eyes. *PLoS One* 2013;8(4):e60278.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509.
- Schmidt JZ, Zachariae R. PTSD and impaired eye expression recognition: a preliminary study. *J Loss Trauma* 2009;14:46-56.
- Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl 2):S41-54.
- Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, Aufl Thieme, Stuttgart, New York, 1987:13.
- Schulze TG, Akula N, Breuer R, Steele J, Nalls MA, Singleton AB, et al. Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2014;15(3):200-8.
- Schwartz T, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia *Front Pharmacol* 2012;3:195.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:805-18.

- Serap ME, Soares CJ. Brain abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they change? In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M, eds. *Bipolar disorder: The upswing in research and treatment*, London:Taylor & Francis, 2005;21-5.
- Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A. The social salience hypothesis of oxytocin. *Biol Psychiatry* 2016;79(3):194-202.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind:a lesion study. *Neuropsychologia* 2007;45(13):3054-67.
- Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex* 2010;46(5):668-77.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):22-33.
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(11):1033-8.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008;10(2):245-55.
- Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences* 2009;13:334-40.
- Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004;13(2):299-310.
- Slokar G, Hasler G. Human Endogenous Retroviruses as Pathogenic Factors in the Development of Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2016;6:183.

- Söderstrand P, Almkvist A. Psychometric data on the Eyes Test, the Faux Pas Test, and the Dewey Social Stories Test in a population-based Swedish adult sample. *Nordic Psychology* 2012;64:30-43.
- Soni A, Singh P, Shah R, Bagotia S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch Psychiatry* 2017;27:26-34.
- Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation* 2008;15:323-30.
- Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2181-9.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2013.
- Stange JP, Sylvia LG, da Magalhães PVS, Frank E, Otto MW, Miklowitz DJ, Deckersbach T. Extreme attributions predict transition from depression to mania or hypomania in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2013;47:1329-36.
- Stefanovics EA, Elkis H, Zhening L, Zhang XY, Rosenheck RA. A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;219:283-9.
- Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev* 1993;45:309-79.
- Stone V, Baron-Cohen S, Knight R. T. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640-56.
- Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012;14(4):313-25.
- Strategija razvoja zaštite mentalnog zdravlja, Beograd, 2007.
- Strejilevich SA, Martino DJ, Murru A, Teitelbaum J, Fassi G, Marengo E, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(3):194-202.
- Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three-to-four-year prospective follow-up investigation. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:549-55.

- Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Faldrowicz A, Sharma T. Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2005;57(8):947-50.
- Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder:cognition and emotion processing. *Psychol Med* 2006;36(12):1799-809.
- Suslow T, Junghanns K, Weitzsch C, Arolt V. Relations between neuropsychological vulnerability markers and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 1998;31:178-87.
- Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, et al. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia:a three generation perspective. *Schizophr Res* 2007;91:238.
- Sweeney PD, Anderson K, Bailey S. Attributional style in depression: A meta-analytic review. *Journal of Personality and Social Psychology* 1986;50(5):974-91.
- Tam WC, Sewell KW, Deng HC. Information processing in schizophrenia and bipolar disorder:a discriminant analysis. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(10):597-603.
- Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(8):745-53.
- Thara R, Srinivasan TN. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997;32:416-20.
- Tidemalm D, Haglund A, Karanti A, Landén M, Runeson B. Attempted suicide in bipolar disorder:risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One* 2014;4;9(4):e94097.
- Tobe RH, Corcoran CM, Breland M, MacKay-Brandt A, Klim C, Colcombe SJ, et al. Differential profiles in auditory social cognition deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: A preliminary analysis. *J Psychiatr Res* 2016;79:21-7.
- Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2099-107.
- Tomasello M, Carpenter M, Call J, Behne T, Moll H. Understanding and sharing intentions:the origins of cultural cognition. *Behav Brain Sci* 2005;28:675-91. discussion 691-735.
- Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Investig* 2011;58:167-74.

- Toomey R, Schuldberg D, Corrigan P, Green MF. Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;53:83-91.
- Torralva T, Strejilevich S, Gleichgerrcht E, Roca M, Martino D, Cetkovich M, Manes F. Deficits in tasks of executive functioning that mimic real-life scenarios in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14:118-25.
- Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, Cruz N, Franco C, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2011;52(6):613-22.
- Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-9. Erratum in: *Br J Psychiatry* 2006;189:569.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(434):17-26.
- Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16(2):159-71.
- Totić-Poznanović S, Pavlović DM, Djordjević JR, Pavlović AM, Marinković D. Social cognition in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(11-12):828-33.
- Townsend JD, Bookheimer SY, Folland-Ross LC, Moody TD, Eisenberger NI, Fischer JS, Cohen MS, Sugar CA, Altshuler LL. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. *Bipolar Disord* 2012;14(4):442-50.
- Tramontina J, Frey BN, Andreazza AC, Zandona M, Santin A, Kapczinski F. Val66met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2007;12:230-31.
- Tseng HH, Chen SH, Liu CM, Howes O, Huang YL, Hsieh MH, Hwu HG. Facial and prosodic emotion recognition deficits associate with specific clusters of psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS One* 2013;8(6),e66571.
- Tsitsipa E, Fountoulakis KN. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:42.

- Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s18-s24.
- Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W (eds) *Organization of memory*, New York: Academic Press 1972;381-403.
- Tuulio-Henriksson A, Perälä J, Saarni SI, Isometsä E, Koskinen S, Lönngvist J, et al. Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: a general population study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:447-56.
- Tuulio-Henriksson A. *Cognitive dysfunction in schizophrenia: a familial and genetic approach*. Publications of the National Public Health Institute A7/ 2005.
- Udriștoiu I, Marinescu I, Pîrllog MC, Militaru F, Udriștoiu T, Marinescu D, Mutică M. The microvascular alterations in frontal cortex during treatment with antipsychotics: a post-mortem study. *Rom J Morphol Embryol* 2016;57(2):501-6.
- Udriștoiu II, Marinescu I, Pîrllog MC, Militaru F, Udriștoiu T, Marinescu D, Mutică M. The microvascular alterations in frontal cortex during treatment with antipsychotics: a post-mortem study. *Morphol Embryol* 2016;57(2):501-6.
- Uekermann J, Channon S, Lehmkämpfer C, Abdel-Hamid M, Vollmoeller W, Daum I. Executive function, mentalizing and humor in major depression. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14(1):55-62.
- Van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, à Campo J, Mengelers R, van Os J, Krabbendam L. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res* 2008;103:257-65.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia *Lancet* 2009; 22;374(9690):635-45.
- Van Rheenen TE, Meyer D, Rossell SL. Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(5):397-405.
- Vellante M, Baron-Cohen S, Melis M, Marrone M, Petretto DR, Masala C, Preti A. The “Reading the Mind in the Eyes” test: systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cognitive neuropsychiatry* 2013;18:326-54.
- Venn HR, Gray JM, Montagne B, Murray LK, Michael Burt D, Frigerio E, et al. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:286-93.

- Ventura J, Wood RC, Hellemann G. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39(1):102-11.
- Veselinović T, Vernaleken I, Janouschek H, Kellermann T, Paulzen M, Cumming P, Gründer G. Effects of anticholinergic challenge on psychopathology and cognition in drug-free patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(9):1607-17.
- Voracek M, Dressler SG. Lack of correlation between digit ratio (2D:4D) and Baron-Cohen's "Reading the Mind in the Eyes" test, empathy, systemising, and autism-spectrum quotients in a general population sample. *Personality and individual differences* 2006;41:1481-91.
- Wang YG, Wang YQ, Chen SL, Zhu CY, Wang K. Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: a componential view. *Psychiatry Res* 2008;161:153-61.
- Weickert TW, Goldberg TE. First-and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7(4):304-10.
- Weinberger DR, Marenco S. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia* 2nd edn. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2003;326-48.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(7):660-9.
- Wellman HM, Cross D, Watson J. Meta-analysis of theory of mind development: The truth about false belief. *Child Development* 2001;72:655-84.
- Whitford TJ, Kubicki M, Schneiderman JS, O'Donnell LJ, King R, Alvarado JL, Khan U, Markant D, Nestor PG, Niznikiewicz M, McCarley RW, Westin CF, Shenton ME. Corpus callosum abnormalities and their association with psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68(1):707.
- Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li S, Sanders E M, Dijamco C, et al. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;148(1):112-7.
- Whoqol Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine* 1998;28(3):551-8.

- Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;12(3):319-26.
- Woldorff MG, Hazlett CJ, Fichtenholtz HM, Weissman DH, Dale AM, Song AW. Functional parcellation of attentional control regions of the brain. *J Cogn Neurosci* 2004;16:149-65
- Wolf F, Brüne M, Assion HJ. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12(6):657-66.
- Wolkenstein L, Schönenberg M, Schirm E, Hautzinger M. I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Affect Disord* 2011;132(1-2):104-11.
- Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacology* 2005;8:457-72.
- Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia:a voxel-based morphometric study *Neuroimage* 2007;35(1):292-8.
- Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(5):913-22.
- Yildirim EA, Kasar M, Güdük M, Ates E, Küçüparlak I, Ozalmete EO. Investigation of the reliability of the “Reading the Mind in the Eyes Test” in a Turkish population. *Turkish journal of psychiatry* 2011;22:1-8.
- Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2016;15:1.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania:reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133(5):429-35.
- Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:237-48.
- Zalla T, Stopin A, Ahade S, Sav AM, Leboyer M. Faux pas detection and intentional action in Asperger syndrome. A replication on a French sample. *J Autism Dev Disord* 2009;39:373-82.

- Zhang H, Chen Z, Jia Z, Gong Q. Dysfunction of neural circuitry in depressive patients with suicidal behaviors: a review of structural and functional neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53():61-6.
- Zhang T, Cui H, Tang Y, Xu L, Li H, Wei Y, Liu X, Chow A, Li C, Jiang K, Xiao Z, Wang J. Correlation of social cognition and neurocognition on psychotic outcome: a naturalistic follow-up study of subjects with attenuated psychosis syndrome. *Sci Rep* 2016;10;6:35017.
- Zhu Y, Stornetta RL, Zhu JJ. Chandelier cells control excessive cortical excitation: characteristics of whisker-evoked synaptic responses of layer 2/3 nonpyramidal and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2004;24:5101-08.

9. Прилози

Прилог 1.

Психометријске карактеристике појединачних ајтема Теста очију израчунате макроом RTT10g (Кнежевић & Момировић, 1996)

	репрезентативност	поузданост	интерна ваљаност	
			<i>H</i>	<i>B</i>
i1	0.6055	0.1567	0.2027	-0.0407
i2	0.7028	0.1695	0.3078	0.3199
i3	0.2766	0.1207	0.0539	0.1329
i4	0.8753	0.2909	0.5376	0.4576
i5	0.6304	0.1642	0.2882	0.3031
i6	0.6707	0.1377	0.2555	0.3008
i7	0.7371	0.1323	0.3000	0.3071
i8	0.7123	0.3152	0.4420	0.4005
i9	0.7659	0.1364	0.3040	0.3302
i10	0.7671	0.1907	0.3577	0.3378
i11	0.7317	0.2563	0.3693	0.3111
i12	0.8171	0.2192	0.4448	0.3999
i13	0.7971	0.1656	0.3812	0.3828
i14	0.6710	0.1492	0.2998	0.3258
i15	0.8161	0.1710	0.4013	0.3829
i16	0.7859	0.1794	0.3701	0.3621
i17	0.8272	0.2679	0.4571	0.4009
i18	0.8302	0.1932	0.4108	0.4174
i19	0.8051	0.1669	0.3651	0.3375
i20	0.7247	0.1568	0.2662	0.3173

i21	0.5887	0.2120	0.2851	0.3053
i22	0.8432	0.2090	0.4524	0.4299
i23	0.4881	0.2231	0.1994	0.2040
i24	0.5257	0.1858	0.2564	0.2592
i25	0.2801	0.1409	0.0443	0.0856
i26	0.3841	0.1442	0.1822	0.2123
i27	0.7687	0.2361	0.4108	0.3709
i28	0.7778	0.2253	0.4223	0.3777
i29	0.7189	0.1478	0.3113	0.3238
i30	0.6840	0.1722	0.3353	0.3504
i31	0.7014	0.2332	0.3362	0.3647
i32	0.3743	0.1737	0.2040	0.2784
i33	0.6672	0.0868	0.2245	0.2634
i34	0.7950	0.1556	0.3593	0.3515
i35	0.4802	0.1066	0.2058	0.2284
i36	0.7205	0.1310	0.2873	0.2915

Прилог 2
Факторска засићења за седам тестираних модела

	комплетна скала једнофакторск и модел	комплетна скала двофакторски модел		Harkenss et al, (2005)			Konrath et al, (2014)		Konrath et al, (2014)	Olderbak et al, (2015)
		Ф1	Ф2	позит иван	неутра лан	негат иван	позит иван	негати ван	једнофакторск и редуковани модел	једнофакторски редуковани модел
и1	-0.183	-0.252		-0.139			-0.262		-0.227	
и2	0.261		0.334			0.243		0.194	0.214	
и3	0.046	0.052			0.052		0.045		0.067	
и4	0.501	0.54			0.505		0.629		0.570	
и5	0.253	0.272				0.281		0.288	0.292	
и6	0.213		0.274	0.259					0.173	
и7	0.261	0.283			0.266			0.242	0.24	
и8	0.397	0.439			0.399				0.412	0.491
и9	0.260		0.311		0.261					0.233
и10	0.318	0.356			0.318					
и11	0.329	0.393				0.345		0.343	0.333	
и12	0.402	0.403			0.404			0.391	0.394	0.345
и13	0.330		0.373		0.328		0.296		0.292	
и14	0.259		0.285			0.252		0.230	0.224	0.231
и15	0.357		0.353		0.359				0.363	0.387
и16	0.323		0.379	0.361			0.266		0.275	
и17	0.418	0.471				0.465		0.478	0.436	
и18	0.359		0.396		0.361					
и19	0.322	0.351			0.323					0.386
и20	0.221		0.304	0.333						
и21	0.239		0.315	0.339			0.156			
и22	0.402	0.401				0.422		0.356	0.391	0.363
и23	0.174	0.172				0.18				
и24	0.221	0.218			0.221					0.211
и25	-0.044	-0.103		0.022						
и26	0.156		0.189			0.172				
и27	0.372		0.371			0.381		0.396	0.398	

и28	0.38	0.376	0.382		
и29	0.273	0.27	0.279		
и30	0.286	0.307	0.353		
и31	0.28	0.4	0.392		
и32	0.171	0.237	0.176		0.124
и33	0.19	0.179	0.191		
и34	0.317	0.324	0.33		
и35	0.175	0.193	0.169		
и36	0.243	0.267	0.229		0.23
