

ISPITIVANJE DOMENA RADNE MEMORIJE I EGZEKUTIVNIH FUNKCIJA U OKVIRU KOGNITIVNOG FUNKCIONISANJA PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM – PILOT STUDIJA

Stefan Jerotić¹, Đurđa Jovanović¹, Željko Jovandić¹, Ana Munjiza²,
Goran Knežević³, Čedo Miljević^{1,2}

¹Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Institut za mentalno zdravlje, Beograd

³Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Apstrakt: Uvod: Shizofrenija je teško mentalno oboljenje koje podrazumeva poremećaje gotovo svih psihičkih funkcija. Mnoga ispitivanja kognitivnog funkcionisanja pokazala su da se kod obolelih javlja generalizovana kognitivna disfunkcija. Kognitivni deficiti se odnose na pažnju, egzekutivne funkcije, radnu i vizuospacijalnu memoriju. Ciljevi ove studije obuhvatali su procenu egzekutivne funkcije i radne memorije pacijenata sa shizofrenijom, kao i ispitivanje potencijalne povezanost i sa postojećom simptomatologijom. **Metod:** U istraživanju je učestvovalo 18 pacijenata sa dijagnozom shizofrenije, prema MKB-10 kriterijumima. Instrumenti procene kognicije bili su testovi koji su merili egzekutivne funkcije: premeštanja (zadatak „broj-slovo“), inhibicije (zadatak „kontinuirano izvođenje“) i ažuriranja, odnosno radnu memoriju („prostorni zadatak 2-unazad“ i „budi u toku“). Skala pozitivnog i negativnog sindroma (PANSS) korišćena je za procenu težine simptoma bolesti. Postignuća pacijenata sa shizofrenijom upoređena su sa postignućima 132 zdrava ispitanika. **Rezultati:** Utvrđena je pozitivna korelacija za odnos između ukupnog skora PANSS i postignuća na testu „prostorni zadatak 2-unazad“ ($r=0,62$), kao i između negativnog PANSS klastera i postignuća na istom testu ($r=0,53$). Negativna korelacija je pokazana između negativnog PANSS klastera i niskog postignuća na testu „kontinuirano izvođenje“ ($r=-0,77$). Pacijenti oboleli od shizofrenije su imali značajno slabije postignuće u odnosu na kontrolnu grupu u testovima „budi u toku“ ($M=17,89$, $SD=4,70$ prema $M=24,17$ $SD=4,18$; $p=0,000$) i „prostorni zadatak 2-unazad“ ($M=7,93$, $SD=3,97$ prema $M=10,67$ $SD=4,48$; $p=0,025$). **Diskusija i zaključak:** Danas se smatra da su kognitivna oštećenja podjednako značajna u proceni stanja ali i tretmana pacijenta kao i klasični pozitivni ili negativni simptomi. Neke studije pokazuju da čak i do 98% obolelih pokazuje slabija postignuća na kognitivnim testovima u odnosu na očekivane vrednosti. Sumarno, naše istraživanje pokazuje da pacijente sa dijagnozom shizofrenije odlikuje značajna deterioracija radne memorije. Postignuća na ispitivanim kognitivnim funkcijama pacijenata obolelih od shizofrenije treba posmatrati kao krajnji produkt složene međugre premorbidnog kognitivnog funkcionisanja ali i opisane kognitivne deterioracije tokom same bolesti. Na taj način kognitivni simptomi obolelih od shizofrenije se mogu posmatrati kao jedan od pokazatelj postojanja i poremećaja ranog razvoja (neurorazvojna komponenta) ali i kasnijeg neuroprogresivnog procesa (neuroprogresivna komponenta) u shizofreniji.

Ključne reči: shizofrenija, kognitivno funkcionisanje, egzekutivne funkcije, radna memorija

Uvod

Shizofrenija je klinički sindrom koga karakteriše varijabilna, duboko oštećujuća psihopatologija. Epidemiološki podaci nam ukazuju da u svetskoj populaciji preko 50 miliona osoba boluje od shizofrenije (što odgovara prevalenci od oko 1%) [1]. Bolest je povezana sa ogromnom ličnom, ekonomskom i socijalnom deterioracijom i podrazumeva poremećaje gotovo svih psihičkih funkcija, sa velikim stepenom varijabiliteta u manifestaciji istih [2]. Na taj način shizofrenija predstavlja heterogeni poremećaj, čiji tok i klinička slika može značajno varirati od pacijenta do pacijenta. U pogledu prognoze, između 10 i 20% pacijenata ima dobar ishod nakon prve epizode, 20-30% osoba nastavlja da funkcionise sa umerenim simptomima, dok 40-60% pacijenta imaju progresivni deteorirajući tok [3].

Iako je još Krepelin akcentovao kognitivna oštećenja u shizofreniji (*dementia praecox*), tek su ispitivanja poslednjih decenija nedvosmisleno pokazala da u shizofreniji postoji generalizovno oštećenje kognitivnih funkcija [4]. Kognitivni deficit u shizofreniji smatra se teškim i dugotrajnim, prisutnim u svim fazama bolesti i relativno nezavisnim u odnosu na antipsihotičnu terapiju. Kognitivno oštećenje ima ogroman uticaj na svakodnevno funkcionisanje osoba sa shizofrenijom. Oboleli imaju ograničene socijalne veštine, poteškoće u organizaciji života, kao i smanjenu verovatnoću uspostavljanja radnog odnosa [5,6]. Smatra se da je stepen kognitivnog funkcionisanja važan prognostički pokazatelj. Naime, pokazano je da su oštećenja kognicije imala veći uticaj na funkcionalnu sposobnost obolelih nego prisustvo pozitivnih i negativnih simptoma [7,8,9].

Individualno funkcionisanje svake osobe na ličnom i socijalnom polju direktno je povezano sa njenim kognitivnim sposobnostima. Same kognitivne sposobnosti odnose se na pažnju, egzekutivne funkcije, vizuelnu, spacijalnu i radnu memoriju. Fokus ovog istraživanja bili su specifični domeni kognitivnog funkcionisanja – egzekutivne funkcije i radna memorija. Egzekutivne funkcije su sposobnosti koje se odnose na formiranje ličnih ciljeva, planiranje, efikasno izvođenje planova i regulaciju sopstvenih aktivnosti u odnosu na povratnu informaciju spoljašnje sredine. Kao takve one su neophodne za kognitivnu kontrolu ponašanja i praćenje ponašanja što facilitira ostvarivanje odabranih ciljeva [10].

Dosadašnja istraživanja egzekutivnih funkcija kod obolelih od shizofrenije su pokazala deficite u nekoliko aspekata poput radne memorije, inhibicije, te formiranja strategije i planiranja [11,12]. Radna memorija se definiše kao privremeno zadržavanje i manipulacija određenom informacijom [13]. Danas je jasno da je radna memorija daleko složeniji sistem nego što se ranije verovalo i da se sastoji najmanje od četiri komponente, npr. centralnog egzekutivnog dela (koji se povezuje sa funkcijom dorzolateralnog prefrontalnog korteksa), skladišnog dela (koji se povezuje sa funkcijom inferiornog frontalnog i posteriornog parijetalnog dela). Studije pokazuju prisustvo centralne egzekutivne disfunkcije kod obolelih od shizofrenije. U

prilog tome govore nalazi da oboleli imaju defekte na zadacima radne memorije sa različitim tipovima materijala pri čemu pokazuju skromne ispade u smislu selektivnog deficita prema određenoj vrsti testovnog materijala [14]. Disfunkcije centralne egzekutivne funkcije radne memorije uključuju ispade na zadacima koji mere manipulaciju, kontrolu ometanja i/ili koordinaciju dvostrukog zadatka [14,15].

Cilj ove studije je bio da se ispita da li postoji značajni deficit u kognitivnim domenima radne memorije i egzekutivnih funkcija kod pacijenata sa shizofrenijom, kao i kakva je povezanost između ispitivanih parametara kognicije sa negativnom, pozitivnom i opštom psihopatološkom simptomatologijom pacijenata sa shizofrenijom.

Metod

Istraživanje predstavlja pilot studiju preseka, kao deo istraživanja „Poremećaji kognicije kod shizofrenih pacijenata“ koje se izvodi u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu od 2013. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za Mentalno zdravlje. U istraživanje je uključeno 18 pacijenata. Kriterijumi uključivanja bili su bazirani na sličnim studijama (studije su analizirane na sajtu clinicaltrials.gov). Kriterijumi uključivanja su bili: starost između 18 i 59 godina, sposobnost shvatanja ispitivanja i davanja informisanog pristanka, dijagnoza shizofrenije zasnovana na MKB-10 kriterijumima [16]. Pacijenti su bili u stabilnoj fazi bolesti (bazirano na proceni kliničara), pri čemu su primali stabilne, nepromenjene doze antipsihotika najmanje tri meseca pre istraživanja. Pacijenti su bili pušači (najmanje 15 cigareta dnevno u cilju izbegavanja efekta pušenja na kognitivna postignuća obolelih), nisu bili zavisni od alkohola ili drugih psihoaktivnih supstanci 6 meseci unazad. Ukupan IQ je iznosio najmanje 80 (IQ je procenjen od psihologa koji su radili na ostalim neuropsihološkim testovima koji nisu ušli u ovaj rad). Kriterijumi isključenja bili su: nedavanje informisanog pristanka, prisustvo bilo kog drugog oboljenja sa I ose psihijatrijskih poremećaja, starost veća od 59 i manja od 18 godina, sveukupan IQ manji od 80, trajanje psihotičnih simptoma kraće od 5 godina (ovaj kriterijum je upotrebljen u cilju isključivanja pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije), komorbidno neurološko oboljenje, te značajnije povrede glave u toku života. Simptomi oboljenja su procenjeni korišćenjem skale pozitivnih i negativnih simptoma u shizofreniji (PANSS), koja se smatra zlatnim standardom u proceni izraženosti simptoma shizofrenije [17].

Kontrolna grupa se sastojala od 132 aktivna radnika jednog velikog sistema državne uprave u Srbiji. U pitanju su osobe muškog pola, prosečne starosti $M=38,7\pm 5,4$, pretežno srednjoškolskog nivoa obrazovanja. Iako se radi o prigodnom uzorku, njegov efektiv nam omogućuje relativno pouzdanu procenu nivoa relevantnog kognitivnog funkcionisanja intaktne grupe muškaraca čije su sposobnosti u granicama populacionog proseka. Iako ne predstavlja idealnu kontrolnu grupu, ona je u ovakvom tipu pilot studije

zadovoljavajući početni orijentir za poređenje kognitivnog postignuća naše grupe pacijenata.

Instrumenti procene kognicije

Zadatak „broj-slovo“ („nummber-letter“)

Zadatak broj-slovo je preuzet od Miyake i sar. [18] i Friedman i sar. [19] i neznatno adaptiran. Namenjen je proceni egzekutivne funkcije premeštanja (shifting). Sastoji se iz tri bloka. Ispitaniku se uvek prikazuje par broj-slovo. U prvom bloku ispitanik treba da označi da li je prikazani broj iz para broj-slovo neparan ili paran, a u drugom da li je prikazano slovo iz para samoglasnik ili suglasnik (pritiskom na odgovarajuću dirku na tastaturi). Ekran je u ovom zadatku uvek jednom horizontalnom linijom podeljen na gornji i donji deo. U prvom bloku stimulusi se pojavljuju u gornjoj polovini ekrana, a u drugom bloku u donjoj. U trećem bloku stimulusi se pojavljuju u obe polovine ekrana, nasumično, a od ispitanika se traži da naizmenično reaguje na slova i brojeve, u zavisnosti od položaja para broj-slovo na ekranu. Ukoliko se par broj-slovo nalazi u gornjoj polovini ekrana, zadatak ispitanika je da odredi da li je broj neparan ili paran, a ukoliko se par broj-slovo nalazi u donjoj polovini ekrana ispitanik treba da odredi da li je prikazano slovo samoglasnik ili suglasnik. Broj stimulusa u prva dva homogena bloka je po 32, dok u trećem, heterogenom bloku ima 128 stimulusa. Interstimulusni interval je 150ms. Usporeenje u trećem bloku predstavlja meru troška premeštanja i računa se kao razlika prosečnih vremena reakcije za prva dva bloka uzeta zajedno i prosečnog vremena reakcije trećeg bloka.

Zadatak „kontinuirano izvođenje“ („continuous performance test“)

Zadatak je namenjen proceni egzekutivne funkcije inhibicije. Od ispitanika se zahteva da pritisne odgovarajući taster odmah pošto bude prezentovano bilo koje od slova izuzev slova X, kada treba da se uzdrži od bilo kakvog odgovora. U ovoj, neznatno adaptiranoj verziji [20], test se sastoji iz tri bloka od po 120 slova (ukupno u zadatku ima 360 slova), a blokovi se među sobom razlikuju po dužini prezentacije stimulusa (500 ms, 1000 ms i 2000 ms). Interstimulusni interval je 250 ms. U svakom bloku se nalazi 12 znakova X (ukupan broj slova X je 36, tj. 10% od ukupnog broja slova). Svaki blok je izdvojen u šest podblokova od po 20 slova, gde se slovo X javilo jedanput u dva podbloka, dva puta u dva podbloka i tri puta u tri podbloka. Prezentacija ovih 18 podblokova je randomizovana, tako da su se dvadesetoslovne kombinacije različitih brzina prezentacija stimulusa i različitih „gustina“ zastupljenosti slova X, smenjivale na slučajan način. Ovako je zadatak donekle otežan, pošto ispitanik mora da bude dodatno pripremljen na nepredvidivo smenjivanje brzina prezentacija i „gustina“ slova X. Skor je računat kao proporcija neinhibiranih reakcija (comission error), tj. broj aktiviranja tastera nakon prezentacije slova X.

Zadatak „budi u toku“ („keep track“)

Zadatak „budi u toku“ je adaptiran od Miyake i sar. [18]. Namenjen je proceni radne memorije. Ispitanicima se na ekranu računara sekvencijalno prikazuju liste reči. Sve reči iz liste pripadaju nekoj od šest definisanih kategorija – boje, voće, države, metali, rođaci i životinje. Svaka lista sadrži ukupno 15 reči, i to po dve, odnosno tri reči iz svake od pomenutih kategorija. Za svaku listu definisane su dve do četiri kategorije-mete, odnosno kategorije na koje ispitanici treba da obraćaju posebnu pažnju. Zadatak ispitanika je da zapamte poslednju prikazanu reč iz svake od kategorija-meta. Tako npr. ukoliko su kategorije-mete bile boje, metali i životinje, na kraju liste ispitanici su imali zadatak da se sete poslednje boje, metala i životinje koji su im bili prikazani. Ispitanicima su uvek pre izlaganja same liste bile prikazane kategorije-mete koje treba pamtit, a zatim su ostajale ispisane u dnu ekrana i tokom prikazivanja reči. Svaka reč bila je prikazana u trajanju od 1500ms, i neposredno joj je sledila naredna reč sa liste. Nakon prikazivanja cele liste ispitanici su se prisećali poslednje prikazane reči iz svake od kategorija i svoj odgovor davali biranjem jednog od ponuđenih pet odgovora. Bile su prikazane četiri liste sa dve, tri i četiri kategorije-mete, čiji je redosled bio randomizovan i unapred fiksiran za sve ispitanike. Ukupan broj reči koje treba zapamtiti je 36, a mera ažuriranja dobija se kao proporcija tačnih sećanja za sve kategorije na svim listama.

„Prostorni zadatak 2-unazad“ („N-back“)

Prostorni zadatak 2-unazad je takođe namenjen proceni radne memorije. Adaptiran je prema Jaegi i sar. [21] i u njemu se ispitanicima prikazuje kvadrat izdijeljen na 9 (3x3) manjih kvadrata, odnosno polja. Po jedno polje postaje obojeno u crno u trajanju od 500ms. Između dva zatamnjenja kvadrata postoji interstimulusni interval od 1500ms, tokom kojeg je svih 9 prikazanih polja nezatamnjeno. Polja se zatamnjuju po unapred definisanom pseudo-nasumičnom redosledu, a zadatak ispitanika je da odreaguje, pritiskom na dirku na tastaturi, svaki put kada je zatamnjeno polje na istom položaju kao i polje koje je bilo zatamnjeno pre dva pojavljivanja. Pored jednog bloka za vežbu, zadatak sadrži četiri bloka sa po 24 pojavljivanja zatamnjenog polja, od kojih se u svakom nalazi po šest kritičnih stimulusa, čiji je redosled pojavljivanja unapred randomizovan. Ukupan broj stimulusa na koje treba dati odgovor je 24. Mera ažuriranja je proporcija tačnih odgovora, odnosno proporcija tačnih reakcija na zatamnjena polja.

Skala pozitivnog i negativnog sindroma

Skala pozitivnog i negativnog sindroma u shizofreniji (PANSS) sastavljena je iz ukupno 30 stavki koje su raspoređene u tri podskale [22]. Pozitivna podskala sadrži sedam stavki koje se, kao i sve druge u ovoj skali, skoruju vrednostima od 1 (odsutno) do 7 (ekstremno). Negativna podskala

sadrži takođe sedam stavki i konačno, podskala opšte psihopatologije sadrži 16 stavki i opisuje strukturu kliničke slike. Skala je primenjiva i za istraživače i za potrebe rutinske kliničke prakse. Za potrebe samog intervjua razvijen je strukturisani klinički intervju koji uključuje nedirektivna, semistrukturisana, strukturisana i direktivna pitanja u cilju evaluacije funkcionalnih oštećenja tokom različitih uslova ispitivanja [23]. PANSS skala je i kod nas prevedena i primenjuje se u rutinskoj kličkoj praksi [22]. PANSS skalu su primenjivali sertifikovani psihijatri Instituta za mentalno zdravlje.

Sve zadatke je konstruisala Danka Purić [24] i implementirala u okviru programskog paketa PSIHO [25]. Kad je reč o hardverskim zahtevima za rad programa PSIHO treba imati u vidu da količina potrebnih resursa direktno zavisi od veličine testovnih baterija, tj. od broja testova i pitanja u njima, kao i broja dostupnih jezičkih varijacija. Da bi aplikacija radila udobno i bez ograničenja, potrebno je da budu ispunjeni sledeći sistemski zahtevi: a) operativni sistem – sve verzije program Windows od XP® do Windows 8; b) procesor: Intel Pentium ili kompatibilni procesor; c) HDD (hard disk drive): minimum 1 GB prostora za trenutne verzije test baterija, optimalno 2 GB (zavisno od veličine baterije); d) RAM: minimum 1 GB, optimalno 2 GB; e) grafička karta: minimum 32MB.

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o aktuelnoj terapiji antipsihoticima pacijenata-ispitanika, zatim su proračunate vrednosti srednje ekvivalentne doze hlorpromazina [26,27,28]. Takođe je određeno prosečno trajanje bolesti pacijenata-ispitanika.

Podaci su statistički obrađivani uz pomoć statističkog softvera SPSS, T testom i testom linearne i multiple regresije.

Rezultati

U pilot studiji je učestvovalo 18 pacijenata (12 muškog pola i 6 ženskog pola). Prosečna starost pacijenata je bila $37,2 \pm 10,3$. Srednja ekvivalentna doza hlorpromazina bila je 989,58 (opseg = 200–1.600mg) [28]. Pacijenti su bili na monoterapiji antipsihoticima. Jedina dozvoljena dodatna terapija, po potrebi bili su benzodiazepini. U skladu sa uobičajnim standardima za ovakva istraživanja pacijenti nisu smeli da primaju benzodiazepine 12 sati pre ispitivanja.

Bolest je prosečno trajala 14 godina. Početak bolesti je utvrđen na osnovu dostupne medicinske dokumentacije (tj. svi pacijenti su morali da imaju pouzdano dokumentovan tok bolesti i terapijske intervencije). Ostale karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 1. Skorovi na PANSS skali prikazani su u tabeli 2.

Tabela 1. Karakteristike ispitivane grupe pacijenata

		%
Zaposlen	Da	16.7%
	Ne	83.3%
Bračni status	Neoženjen/Neudata	83.3%
	Oženjen/Udata	0.0%
	Razveden	16.7%
Porodično opterećenje	Ne	50.0%
	Da	50.0%

Tabela 2. Vrednosti PANSS skale

	Srednja vrednost	SD
PANSS ukupan rezultat	74.00	11.68
PANSS pozitivan rezultat	15.39	4.17
PANSS negativan rezultat	21.56	4,6
PANSS rezultat opšte psihopatologije	37.00	7.70

T-test za nezavisne uzorke pokazao je visoku statističku značajnost ($p < 0.01$) u postignućima dve grupe na testovima „budi u toku“ i „prostorni zadatak 2-unazad“, u smislu značajno slabijeg postignuća pacijenata obolelih od shizofrenije. U tabeli 3 prikazani su rezultati dve ispitivane grupe na testovima „budi u toku“, „prostorni zadatak 2-unazad“ i „zadatak broj-slovo“.

Tabela 3. Rezultati dve ispitivane grupe na testovima „budi u toku“, „2 unazad“ i „broj slovo“

		Srednja vrednost	SD	Std. Error Mean	Sig. (2-tailed)
Budi u toku (Keep track)	Sch	17.8889	4.70155	1.10817	0.000
	Kontrolna grupa	48.3333	8.35534	0.72724	
2 Unazad (N-back)	Sch	7.9333	3.97252	1.02570	0.000
	Kontrolna grupa	36.5303	12.94701	1.12689	
Broj-slovo (Number-letter)	Sch	0.6370	0.46922	0.11060	0.087
	Kontrolna grupa	0.4720	0.36766	0.03200	

Koeficijent korelacije između postignuća na kognitivnim testovima obolelih i skorova na klasterima PANSS skale pokazao je statistički značajnu ($p=0,05$) pozitivnu korelaciju za odnos između ukupnog skora PANSS i postignuća na testu „prostorni zadatak 2-unazad“, zatim skora na klasteru negativne simptomatologije i postignuća na istom testu ($p=0,05$), kao i statistički značajnu negativnu korelaciju između skora na klasteru negativne simptomatologije i postignuća na testu „kontinuirano izvođenje“ ($p<0,01$). Rezultati korelacija između različitih skorova sa PANSS skale i postignuća na pojedinim kognitivnim testovima prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4. Korelacije između rezultata PANSS skale i postignuća na kognitivnim testovima

	Budi u toku (broj tačnih)	2 U n a z a d (broj tačnih)	Broj-slovo (sporije premeštanje)	Kontinuirano izvođenje (broj grešaka)
PANSS Ukupni rezultat	$r = 0.077$ $p = 0.761$	$r = 0.621^*$ $p = 0.013$	$r = -0.192$ $p = 0.446$	$r = 0.007$ $p = 0.983$
PANSS rezultat pozitivne psihopatologije	$r = -0.177$ $p = 0.481$	$r = 0.297$ $p = 0.283$	$r = 0.268$ $p = 0.283$	$r = 0.556$ $p = 0.076$
PANSS rezultat negativne psihopatologije	$r = 0.339$ $p = 0.169$	$r = 0.532^*$ $p = 0.041$	$r = -0.450$ $p = 0.061$	$r = -0.770$ $p = 0.006^{**}$
PANSS rezultat opšte psihopatologije	$r = 0.008$ $p = 0.974$	$r = 0.457$ $p = 0.087$	$r = -0.162$ $p = 0.520$	$r = -0.014$ $p = 0.967$

* korelacija je značajna na nivou 0.05

** korelacija je značajna na nivou 0.01

Konačno, koeficijent korelacije između postignuća na pojedinim kognitivnim testovima obolelih pokazala je da postoji statistički značajna ($p<0,01$) pozitivna korelacija između postignuća na testovima „prostorni zadatak 2-unazad“ i „budi u toku“ (tabela 4).

Diskusija

Poslednjih decenija se iskristalisalo mišljenje da su neurokognitivna oštećenja jezgrovni simptomi shizofrenije. Danas se smatra da su kognitivna oštećenja podjednako značajna u proceni stanja ali i tretmana pacijenta kao i klasični pozitivni ili negativni simptomi.

Neke studije pokazuju da čak i do 98% obolelih pokazuje slabija postignuća na kognitivnim testovima u odnosu na očekivane vrednosti [29]. Pored toga, ispitivanja na monozigotnim blizancima su pokazala da oboleli bliznac skoro uniformno pokazuje slabija postignuća na kognitivnim

testovima od zdravog blizanca [30]. Na osnovu navedenih istraživanja smatra se da skoro svi oboleli pokazuju slabije kognitivno funkcionisanje od onog koje bi postigli da su zdravi.

Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa navedenim nalazima. Statistička analiza je pokazala značajno ($p < 0.01$) slabije postignuće obolelih na testovima „budi u toku“ i „prostorni zadatak 2-unazad“, koji mere efikasnost radne memorije. Radna memorija je od strane različitih autora opisana kao ključna komponenta kognitivne disfunkcionalnosti pacijenata obolelih od shizofrenije [31]. Oštećenja radne memorije su povezana sa negativnim funkcionalnim ishodom poput nezaposlenosti [32]. Nadalje, oštećenja radne memorije su u jakoj korelaciji sa oštećenjima drugih kognitivnih domena u shizofreniji poput pažnje, planiranja, pamćenja i inteligencije [33,34]. U ovom istraživanju pokazane su statistički značajne korelacije između postignuća na testovima „budi u toku“ i „prostorni zadatak 2-unazad“, što je i razumljivo budući da ova dva testa mere isti kognitivni domen – efikasnost radne memorije. Iako analiza nije pokazala statistički značajnu korelaciju između postignuća na ostalim ispitivanim testovima, na statističkim pokazateljima korelacije može se uočiti pozitivna korelacija između testova „budi u toku“ i „broj-slovo“ testa kao i „broj-slovo“ testa i testa „kontinuirano izvođenje“, što znači da postignuća pacijenata na jednim testovima prate slična postignuća na drugim testovima. Sa druge strane, može se uočiti negativna korelacija između postignuća na testovima „budi u toku“ i „kontinuirano izvođenje“, testa „prostorni zadatak 2-unazad“ i „broj-slovo“, te „prostorni zadatak 2-unazad“ testa i testa „kontinuirano izvođenje“, što znači da su bolja postignuća pacijenata na jednim testovima povezana sa lošijim postignućima na drugim testovima. Za ovakav nalaz odsustva statistički značajnih korelacija, najverovatniji uzrok je mali uzorak, što će biti provereno u sledećem istraživanju na većoj grupi ispitanika. Naime, budući da se radi o delikatnim i osetljivim ispitivanjima na malom broju ispitanika, čak i dva pacijenta sa visokim skorovima dovode do značajnih efekata, kako u smeru korelacije, tako i u samoj njenoj statističkoj značajnosti.

Posebno interesantan rezultat ovog istraživanja odnosi se na korelacije između postignuća na pojedinim testovima i skorova na klasterima PANSS skale. Novija istraživanja govore o nepostojanju korelacije između postignuća na neurokognitivnim testovima koji mere domene radne memorije i egzekutivnih funkcija, i izraženosti pozitivnih psihotičnih simptoma [34]. Ovo je pokazano kod različitih pacijenata uključujući pacijente sa prvom epizodom bolesti [35], hroničnim tokom bolesti [36], te gerijatrijske pacijente [37]. U našem istraživanju ustanovljeno je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija između ukupnog skora PANSS skale i postignuća na „prostorni zadatak 2-unazad“ testu, kao i skora na klasteru negativne simptomatologije i postignuća na istom testu. Ovo bi praktično značilo da bolje funkcionisanje radne memorije imaju pacijenti koji imaju izraženiju simptomatologiju, kako pozitivnu, tako i negativnu. Takođe, registrovana je

pozitivna povezanost između efikasnosti na testu „kontinuirano izvođenje“ i skora na klasteru negativne simptomatologije (tj. negativna korelacija između broja grešaka na testu „kontinuiranog izvođenja“ i negativnih simptoma, tabela 4). Pozitivna korelacija između efikasnosti premeštanja i negativnih simptoma (tj. negativna korelacija između sporijeg premeštanja i negativnih simptoma, tabela 4) je bila marginalno značajna. U duhu sadašnjih saznanja o kognitivnim disfunkcijama u shizofreniji bilo bi očekivano da globalna kognitivna disfunkcija ali i disfunkcionalnost na specifičnim neuropsihološkim testovima značajno pozitivno koreliraju sa negativnim simptomima [39]. Inicijalno se smatralo da poremećaj funkcije frontalnog korteksa leži u pozadini ove veze između negativnih simptoma i loših postignuća na kognitivnim testovima [40]. Negativni i kognitivni simptomi dele mnoge zajedničke karakteristike, uključujući prevalencu, tok, prognostički značaj i korelacije sa različitim aspektima svakodnevnog funkcionisanja. Nadalje, pokazano je da postoji korelacija između izraženosti negativnih i kognitivnih simptoma tokom trajanja bolesti. Istovremeno, ni jedan od njih nije u korelaciji sa izraženošću pozitivnih simptoma [41].

U objašnjenju ovog nalaza može se spekulirati da su ispitanici kod kojih je registrovana izraženija simptomatologija imali bolje premorbidno funkcionisanje. U našem istraživanju nismo ispitivali premorbidno funkcionisanje, pa nismo ispitivali ni korelaciju između premorbidnog funkcionisanja i izraženosti simptoma shizofrenije. Zna se da je radna memorija kao takva je u velikoj meri povezana sa fluidnom inteligencijom [38]. Na taj način naši rezultati bi ukazivali da povezanost kognitivnog funkcionisanja i shizofrenije najverovatnije treba razumeti u kontekstu premorbidnog kognitivnog funkcionisanja i kasnijeg kognitivnog propadanja. U tom smislu, kognitivni deficit ne predstavlja puku posledicu simptomatologije shizofrenije, koja bi mogla putem deterioracije pažnje i egzekutivnih funkcija da utiče na globalno kognitivno funkcionisanje (pošto te razlike u našem istraživanju nismo pokazali). U svakom slučaju, ovakav nalaz zahteva dodatna ispitivanja na većem uzorku, što je upravo i osnovna ideja za buduća istraživanja. Ovu pilot studiju trebalo nastaviti sa fokusom na selektivnost neuropsiholoških testova (koristiti više različitih testova koji mere posebne delove radne memorije), povećanje broja ispitanika, kao i nastojanjem da se smanji selektivnost uzorka, naime u prikazivanju rezultata koristili smo samo podatke dobijene od pacijenata koji su u potpunosti završili ispitivanje. Nismo uključili pacijente koji nisu mogli uraditi ispitivanje i njihova postignuća u statističkim analizama. Smatramo da bi uključivanje ovih pacijenata i njihovih rezultata doprinelo upotpunjavanju slike kognitivne disfunkcije kod pacijenata sa shizofrenijom.

Sumarno, naša pilot studija pokazuje da pacijente sa dijagnozom shizofrenije odlikuje značajna deterioracija radne memorije. Značaj ovog istraživanja može biti višestruk. Kliničarima su u svakodnevnom radu potrebni čvrsti pokazatelji toka i prognoze same bolesti, a sva dosadašnja

ispitivanja ukazuju da je upravo kognitivna disfunkcija najtešnje povezana sa prognozom i funkcionalnošću obolelog. S druge strane, neuropsihološka ispitivanja obolelih, kao i međusobnih odnosa kognitivnih funkcija ali i odnosa sa drugim shizofrenim simptomima mogla bi dati odgovor na još uvek otvoreno pitanje patofiziologije shizofrenije, ali i mesta i uloge kognitivne disfunkcije kao endofenotipa bolesti. Pri svemu tome kada je naše ispitivanje u pitanju neophodno je imati u vidu da u ovom radu nisu prikazani rezultati drugih domena neurokognicije (*obrada rezultata je u toku npr, "Speed of Processing, Verbal Learning, Visual Learning, Reasoning and Problem Solving" kao i "Social Cognition"*), a za koje je pokazano da su značajno oštećeni kod pacijenata sa shizofrenijom. Na taj način, imajući u vidu da su egzekutivne funkcije i radna memorija samo deo neurokognicije i zaključivanje na osnovu samo ova dva pod-domena o nivou ukupnog neuropsihološkog funkcionisanja individue zahteva posebnu pažnju i opreznost.

Zahvalnica

Zahvaljujemo se Nataliji Ignjatović, studentkinji psihologije Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na proveru statističkog metoda i tehničkoj korekciji teksta rada.

TESTING THE DOMAIN OF WORKING MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTION IN THE CONTEXT OF COGNITIVE FUNCTIONING IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA – A PILOT STUDY

Stefan Jerotic¹, Djurdja Jovanovic¹, Zeljko Jovandic¹, Ana Munjiza², Goran Knezevic³, Cedo Miljevic^{1,2}

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade Serbia

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

³University of Belgrade Faculty of Philosophy

Abstract: Introduction: Schizophrenia is a severe mental disorder that includes alterations of almost all mental functions. Numerous tests of cognitive functioning have demonstrated that generalized cognitive dysfunction exists in patients with schizophrenia. These deficits are related to attention, executive functions, working memory and visuospatial memory. The aim of the study was to assess executive functioning and working memory of people with schizophrenia, as well as to examine the potential link between cognition and existing symptomatology. **Method:** The study included 18 patients diagnosed with schizophrenia, according to the ICD-10 criteria. Instruments of cognitive assessment were tests that measured the executive functions: shifting (number-letter task), inhibition (continuous performance task), updating and working memory (N-back and keep track). Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to assess the severity of symptoms. Data was statistically analyzed and the correlation coefficients were determined between PANSS scores and achievements on cognitive tests. Achievements of the patients were compared with those of the healthy control group. **Results:** Positive correlation has been determined between the total PANSS score and achievements on the N-back test ($r=0,62$), as well as between the negative PANSS cluster and achievements on the N-back ($r=0,53$). Negative correlation was determined between the negative PANSS cluster and achievements on the continuous performance test ($r=-0,77$). Patients suffering from schizophrenia had significantly lower achievement in comparison to the control group in tests keep track ($M=17,89$, $SD=4,70$ corresponding to $M=24,17$ $SD=4,18$; $p=0.000$) and N-back ($M=7,93$, $SD=3,97$ corresponding to $M=10,67$ $SD=4,48$; $p=0.025$). **Discussion and conclusion:** Today, cognitive dysfunction in schizophrenia has the same importance as classical positive or negative symptoms in assessment of disease severity as well as in efficacy of treatment. Some studies estimate that almost 98% of patients demonstrates poor achievements on various cognitive tests compared to healthy subjects. In summary, our study has found that schizophrenic patients show strong deterioration of working memory. Correlation between cognitive functioning and schizophrenia is likely to be understood in the context of premorbid cognitive functioning and subsequent cognitive decline and thus schizophrenia can be understood as both neurodevelopmental and neuroprogressive disorder.

Key words: schizophrenia, cognitive functioning, executive functions, working memory

Reference:

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):141.
2. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30:279-93.
3. Jašović Gašić M, Marić N. Shizofrenija. U: Jašović Gašić M, Toševski Lečić D urednici. *Psihijatrija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID* 2010;112-27.
4. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: ameta-analytic comparison of digit symbolcoding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:532-42.
5. 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;35:573-88.
6. Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;113:189-99.
7. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996;21:75-83.
8. Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1080-86.
9. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;25:21-31.
10. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-68.
11. Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 1998; 12(3):414-25.
12. Morris RG, Rushe T, Woodruffe PW, Murray RM. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr Res* 1995; 14(3):235-46.
13. Baddeley AD. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 2000;4:417-23.
14. Smith EE, Eich TS, Cebenoyan D, Malapani C. Intact and impaired cognitive-control processes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011; 126(1-3),132-7.
15. Galletly CA, MacFarlane AC, Clark CR. Impaired updating of working memory in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 2007;63:265-74.
16. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems. 1992; Tenth revision, Geneva.

17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
18. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000;41:49-100.
19. Friedman NP, Miyake A, Young SE, DeFries JC, Corley RP, Hewitt JK. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen.* 2008;137:201-25.
20. Kahn PV, Walker TM, Williams TS, Cornblatt BA, Mohs RC, Keefe RS. Standardizing the use of the Continuous Performance Test in schizophrenia research: a validation study. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):153-8.
21. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Perrig WJ, Meier B. The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory.* 2010;18:394-12.
22. Timotijević I, Paunović VR. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Naučna knjiga, Beograd; 1992.
23. Opler LA, Kay SR, Lindenmayer JP, Fiszbein A. Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). NY: Multi-Health Systems; 1986.
24. Purić D. Odnos egzekutivnih funkcija i crta ličnosti. Doktorska teza. Filozofski fakultet u Beogradu. 2013.
25. Knežević G. Profesionalna selekcija: elementi, izazovi, i jedno praktično rešenje. Knjiga II: Ličnost. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju (CPP). 2014.
26. Owen RR, Fischer EP, Kirchner JE, Thrush CR, Williams DK, Cuffel BJ et al.
27. Clinical practice variations in prescribing antipsychotics for patients with schizophrenia. *Am J Med Qual.* 2003;18(4):140-6.
28. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher, JP, Goren J, Salvatore P. Inpatient Antipsychotic Drug Use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1932-5.
29. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:663-7.
30. Keefe RSE, Easley CE, Poe M. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005;57:688-91.
31. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:1066-72.
32. Keefe RSE. Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD editors. *Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment.* Oxford University Press, Oxford; 2000. p. 16-49.

33. Gold JM, Wilk CM, McMahon RP, Buchanan RW, Luck SJ. Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2003;112:61-1.
34. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1809-16.
35. Keefe RSE, Harvey PD. Implementation considerations for multi-site clinical trials with cognitive neuroscience tasks. *Schizophr Bull.* 2008;34:656-63.
36. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:749-54.
37. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;5:123-34.
38. Davidson M, Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Knobler HY. et al. Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1995;152:197-207.
39. Morris RG, Rushe T, Woodruffe PW et al. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr Res.* 1995;14:235-46.
40. Dang CP, Braeken J, Colom R, Ferrer E, Liu C. Why is working memory related to intelligence? Different contributions from storage and processing. *Memory.* 2014;22(4):426-41.
41. 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):1-10.
42. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr Bull.* 2006;32(2):250-58.

Dr Čedo Miljević, psihijatar, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu,
Institut za Mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

Dr Cedo Miljevic, MD, psychiatrist, Belgrade University School of Medicine,
Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

E-mail: cedo.miljevic@yahoo.com