

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dina Bošnjak Kuharić

**PREPOZNAVANJE EMOCIJA IZ IZRAZA LICA U OSOBA S PRVOM EPIZODOM
PSIHOZE**

Doktorska disertacija

Split, 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dina Bošnjak Kuharić

**PREPOZNAVANJE EMOCIJA IZ IZRAZA LICA U OSOBA S PRVOM EPIZODOM
PSIHOZE**

Doktorska disertacija

Split, 2020.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Klinici za psihijatriju Vrapče u Zagrebu.

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Martini Rojnić Kuzman na potpori, uloženom vremenu i trudu, kao i na stručnim i znanstvenim savjetima u provedbi istraživanja i pisanju disertacije. Hvala svim kolegama koji su sudjelovali i pridonijeli istraživanju, uz osobite zahvale kolegici Ivani Kekin i kolegi Porinu Makariću.

Hvala Jošku, mojoj obitelji i prijateljima na vjeri, strpljenju i podršci.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	8
1.1. Shizofrenija	8
1.1.1. <i>Epidemiologija</i>	9
1.1.2. <i>Etiologija i patogeneza</i>	10
1.1.2.1. Genetski pristup razumijevanju shizofrenije.....	10
1.1.2.2. Neurotransmitterske teorije u razvoju shizofrenije	11
1.1.2.3. Neurorazvojna i neurodegenerativna teorija shizofrenije	13
1.1.2.4. Dijateza-stres model.....	14
1.1.3. <i>Klinička slika</i>	15
1.1.4. <i>Tijek i faze bolesti</i>	18
1.1.5. <i>Dijagnoza shizofrenije</i>	21
1.1.6. <i>Liječenje shizofrenije</i>	24
1.2. Socijalna kognicija i prepoznavanje emocija	26
1.3. Prepoznavanje emocija iz izraza lica kod bolesnika sa shizofrenijom.....	27
1.4. Problematika istraživanja	30
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	31
2.1. Ciljevi	31
2.2. Hipoteze	31
3. METODE I MATERIJAL	32
3.1. Ustroj istraživanja	32
3.2. Etička načela	32
3.3. Ciljana populacija.....	32
3.4. Vrsta uzorka	33
3.5. Veličina uzorka	34
3.6. Glavni ishod	34
3.7. Sporedni ishodi.....	35
3.8. Postupci	35
3.9. Protokol prikupljanja podataka	37
3.10. Statistička raščlamba	38
4. REZULTATI.....	40
4.1. Opis uzoraka ispitanika u presječnom dijelu istraživanja	40
4.1.1. <i>Sociodemografske karakteristike</i>	40
4.1.2. <i>Kliničke karakteristike</i>	41
4.1.3. <i>Psihopatološke karakteristike i kvaliteta života</i>	42
4.2. Oštećenja prepoznavanja emocija iz izraza lica u bolesnika s PEP	43
4.2.1. <i>Sve emocije</i>	43
4.2.2. <i>Ljutnja</i>	48
4.2.3. <i>Strah</i>	52
4.2.4. <i>Sreća</i>	56
4.2.5. <i>Tuga</i>	60
4.2.6. <i>Neutralno</i>	63
4.3. Pogreške u prepoznavanju emocija	69
4.4. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s težinom psihotičnih simptoma	70
4.4.1. <i>Uvodna deskriptivna statistika</i>	70
4.4.2. <i>Sve emocije</i>	71

4.4.3.	<i>Ljutnja</i>	76
4.4.4.	<i>Strah</i>	79
4.4.5.	<i>Sreća</i>	82
4.4.6.	<i>Tuga</i>	85
4.4.7.	<i>Neutralno</i>	87
4.4.8.	<i>Nakon 18 mjeseci liječenja</i>	90
4.5.	Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s agresivnosti.....	91
4.6.	Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s impulzivnosti	92
4.7.	Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s depresijom	93
4.8.	Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s kvalitetom života	94
4.8.1.	<i>Nakon 18. mjeseci liječenja</i>	95
4.9.	Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s funkcioniranjem kod PEP.....	95
4.9.1.	<i>Nakon 18 mjeseci liječenja</i>	96
4.10.	Promjena prepoznavanja emocija iz izraza lica tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja PEP	96
4.10.1.	<i>Opis uzoraka ispitanika u longitudinalnom dijelu istraživanja</i>	96
4.10.2.	<i>Promjena prepoznavanja emocija iz izraza lica</i>	98
5.	RASPRAVA	101
5.1.	Kratki pregled najvažnijih rezultata	101
5.2.	Usporedba prepoznavanja emocija iz izraza lica između tri skupine ispitanika ..	101
5.3.	Emocionalno prepoznavanje u pacijenta s PEP nakon 18 mjeseci standardnog liječenja.....	103
5.4.	Povezanost emocionalnog prepoznavanja s psihopatologijom i kvalitetom života kod ispitanika sa shizofrenijom i PEP	105
5.4.1.	<i>Prepoznavanje emocija i psihopatologija</i>	105
5.4.2.	<i>Prepoznavanje emocija i kvaliteta života</i>	108
5.5.	Povezanost prepoznavanja emocija s funkcioniranjem kod pacijenata s PEP u akutnoj fazi i nakon 18 mjeseci liječenja.....	109
5.6.	Ograničenja istraživanja	110
6.	ZAKLJUČCI	111
7.	SAŽETAK	112
8.	SUMMARY	113
9.	LITERATURA	114
10.	ŽIVOTOPIS	139

Popis oznaka i kratica

AQ	The Aggression questionnaire
b	Nestandardizirani koeficijent linearne regresije
BIS-11	The Barratt Impulsiveness Scale-11
C	Koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena ciljanog kvantila uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za navedene kovarijate
CDSS	The Calgary Depression Scale for Schizophrenia
ER40	Penn Emotion Recognition Task
GAF	General Assessment of Functioning
IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
LOWESS	Krivulja lokalno otežane regresije (od engl. <i>Locally weighted scatter-plot smoothing</i>)
n	Broj ispitanika
p	Statistička značajnost
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
r_w	Standardizirana mjera veličine učinka uz Wicoxonov test ekvivalentnih parova
PEP	Prva epizoda psihoze, odnosno, u tablicama i na slikama, uzorak iz populacije bolesnika s prvom epizodom psihoze
R^2	Koeficijent višestruke determinacije
R^2_{prilag}	Koeficijent višestruke determinacije prilagođen za broj prediktora
r_{sp}	Koeficijent semi-parcijalne korelacije
SHI	Uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom
SLO	Stopa lažnih otkrića (od engl. <i>False discovery rate</i>)
ss	Stupnjevi slobode
WHOQOL-BREF	The World Health Organization Quality of Life Assessment

ZKP	Uzorak iz zdrave, kontrolne populacije
β	Standardizirani koeficijent linearne regresije
Δ	Apsolutna razlika između dva medijana
$m\Delta$	Medijan apsolutnih razlika
$\Delta\%$	Relativna razlika između dva medijana
ρ	Spearmanov koeficijent korelacije ranga

1. UVOD

1.1. Shizofrenija

Shizofrenija je oduvijek predstavljala paradigmu prave duševne bolesti uz koju su vezivana i brojna, uglavnom negativna, kriva uvjerenja koja dovode do značajne stigme same bolesti, oboljelih i njihovih obitelji (1). Sam termin shizofrenija obuhvaća skup relativno heterogenih kliničkih prezentacija, uz osnovne simptome koji se dijele u pet glavnih domena: pozitivnu, negativnu, afektivnu, agresivnu i neurokognitivnu (2). Poremećaj najčešće počinje u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi prvom akutnom epizodom psihoze kojoj obično prethodi prodromalna faza različitog trajanja (3). U većini se slučajeva radi o kroničnoj bolesti rekurentnog toka obilježenoj izmjenama perioda akutne psihoze i remisije (4). Tijekom razvoja bolesti, svakom novom epizodom akutne psihoze postupno dolazi do deterioracije psihičkog stanja koja uključuje osiromašenje na planu ličnosti uz oštećenja kognitivnog, emocionalnog i afektivnog funkcioniranja. Nastupom kronične faze obilježene dominantno negativnim i neurokognitivnim simptomima dolazi do značajnog smanjenja sposobnosti samostalnog življenja i radne produktivnosti jer oboljele osobe imaju značajne teškoće u započinjanju, organiziranju i završavanju aktivnosti koje su dio svakodnevnog funkcioniranja, kao i u različitim socijalnim interakcijama (5). Samim time shizofrenija predstavlja veliki teret za oboljele, njihovu okolinu, obitelj i skrbnike, ali i društvo općenito s obzirom na ekonomski aspekt koji uključuje visoke troškove i dugotrajnost liječenja koje može biti dodatno komplicirano razvojem različitih komorbiditeta (6–8). Naime, oboljeli od shizofrenije imaju čak do 10 do 25 godina kraći životni vijek od zdrave populacije (9). Izuzev visoke stope suicida, povećanoj smrtnosti svakako doprinose slabija dostupnost i smanjeno korištenje medicinske skrbi te prisutnost različitih rizičnih faktora poput ovisnosti o nikotinu i alkoholu, povećane tjelesne težine, smanjene tjelesne aktivnosti i nekvalitetne prehrane koji su povezani i s učestalim javljanjem kardiovaskularnih i drugih tjelesnih bolesti u ovoj skupini (10). Dodatno, i antipsihotici, koji predstavljaju osnovu liječenja shizofrenije, također imaju utjecaj na povećanje tjelesne težine te posljedično na razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (11). S druge strane, različite nuspojave antipsihotika doprinose i smanjenoj adherenciji koja u konačnici dovodi do relapsa bolesti (12,13).

Shizofrenija se smatra jednom od najtežih duševnih bolesti koja u značajnoj mjeri onemogućava oboljele osobe (14). Iako je s obzirom na težinu bolesti i njene komplikacije liječenje neophodno, prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije svaka druga oboljela osoba ne dobiva adekvatnu skrb (15). I sama stigma vezana uz shizofreniju predstavlja ozbiljnu prepreku u liječenju ovog poremećaja jer može odgoditi početak liječenja i dovesti do različitih (dodatnih) poteškoća u

socijalnim i profesionalnim odnosima (16). Prema svemu ranije navedenom, jasno je da shizofrenija i dalje predstavlja veliki javnozdravstveni, medicinski i društveni izazov. Svakako su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se postiglo bolje razumijevanje samog poremećaja i omogućilo učinkovito i pristupačno liječenje koje bi pridonijelo boljoj kvaliteti života oboljelih i njihovoj adekvatnijoj integraciji u društvo.

1.1.1. Epidemiologija

Procjenjuje se da u svijetu ima više od 21 milijun oboljelih od shizofrenije, a u Hrvatskoj oko 19 tisuća (15,17). Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi od 0,6 do 17 na 1000 stanovnika, uglavnom između 3 i 10 na 1 000 stanovnika u razdoblju od godine dana, dok u Hrvatskoj iznosi 3,94 na 1000 stanovnika (15,18–21). Procijenjena incidencija shizofrenije u svijetu kreće se između 10 do 40 na 100 tisuća ljudi u jednoj godini i smatra se nepromjenjivom tijekom duljeg razdoblja (1). Dio istraživanja pokazuje podjednaku incidenciju između muškaraca i žena, dok dio govori u prilog nešto višoj incidenciji u muškaraca (14). Prema podacima praćenja od 1965. do 1984. godine, dobno-standardizirana stopa bolničke incidencije shizofrenije i shizoafektivnih poremećaja ne pokazuje značajno odstupanje te prosječno iznosi 0,21 do 0,22 na 1000 stanovnika, to jest 0,26 do 0,29 na 1000 stanovnika starijih od 15 godina, a iako je uočena nešto viša stopa incidencije kod muškaraca nego kod žena ta razlika nije statistički značajna (18). Smatra se kako bolest počinje između 20. i 39. godine života, no postoje razlike u dobi javljanja bolesti između muškaraca i žena. Kod muškaraca, shizofrenija najčešće počinje u periodu između 15. i 24. godine života, a kod žena između 20. i 29. godine (1). Nadalje, kod žena postoji bimodalna distribucija; prvi vrh javljanja je od 25. do 35. godine, a drugi nakon 40. godine života (22). Općenito, shizofrenija se nakon četrdeset pete godine rjeđe javlja (i tada je riječ o shizofreniji s kasnim početkom), a pojavnost prije desete i nakon šezdesete godine je iznimno rijetka (22,23).

Prema podacima iz Registra za psihoze Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2017. godinu (24), psihoze su druga najčešća skupina dijagnoza koje u većoj mjeri ili u potpunosti invalidiziraju osobu. Iako su mentalni poremećaji bili na devetom mjestu ljestvice uzroka hospitalnih liječenja u Hrvatskoj 2017. godine s udjelom od 5,6%, prema broju dana trajanja hospitalizacije nalazili su se na prvom mjestu (15,4%). Gledano prema specifičnim dijagnozama, 25,2% ukupnog broja dana trajanja bolničkog liječenja bilo je radi shizofrenije. Ipak, podaci iz Registra govore o trendu učestalijih, ali kraćih liječenja, uz kraće ukupno vrijeme provedeno u bolnici.

1.1.2. Etiologija i patogeneza

Shizofrenija se smatra multifaktorijalno uzrokovanom bolešću u čijem nastanku i razvoju sudjeluju različiti biološki, psihološki i socijalni čimbenici. Točan uzrok i mehanizam nastanka shizofrenije zapravo još uvijek nisu poznati unatoč velikom broju istraživanja i teorija baziranih na različitim biologijskim, psihološkim (psihodinamskim, kognitivnim, bihevioralnim) i socijalnim pristupima, od kojih ću izdvojiti najznačajnije.

1.1.2.1. Genetski pristup razumijevanju shizofrenije

Shizofrenija je kompleksna, poligenetska bolest- smatra se kako ne postoji jedan gen odgovoran za nastanak shizofrenije niti ona slijedi klasične Mendelovske zakone nasljeđivanja (25). Shizofrenija pokazuje značajnu nasljednu komponentu koja je potvrđena brojnim istraživanjima koja su uključivala bliske srodnike ovih bolesnika, jednojajčane i dvojajčane blizance, ali i posvojenu djecu. Obiteljske su studije pokazale da se rizik za obolijevanje od shizofrenije povećava s blizinom i brojem srodnika koji imaju shizofreniju- za srodnike u trećem koljenu rizik se procjenjuje na oko 2%, kod prvih srodnika je oko 9%, a u slučaju da su oba roditelja oboljela, rizik se penje i na više od 45% (26). Studije koje su pratile djecu bolesnika sa shizofrenijom koja su posvojena ubrzo nakon rođenja pokazale su da ona zadržavaju svoj „rizik“ koji je 6 do 10 puta veći nego u općoj populaciji (26,27), dok je studija koja je pratila djecu zdravih roditelja koja su posvojena u obitelji u kojima je jedan od roditelja kasnije razvio shizofreniju pokazala da ta djeca nisu imala povećan rizik (28). U slučaju disfunkcionalnog okruženja u posvojiteljskim obiteljima, rizik je bio povećan kod djece čije su biološke majke bolovale od shizofrenije, ali ne i kod kontrolne skupine djece čiji biološki roditelji nisu bolovali od mentalnih poremećaja (29,30). Studije s blizancima su očekivano pokazale da je rizik obolijevanja veći kod jednojajčanih (oko 48%) nego kod dvojajčanih blizanaca (oko 17%) (27). Međutim, ako se uzme u obzir da su jednojajčani blizanci genetički identični pojedinci, očekivala bi se mnogo veća podudarnost. Ovi rezultati ukazuju na to da iako je genetska komponenta shizofrenije svakako važna, nikako nije i jedini čimbenik u razvoju shizofrenije te da treba uzeti u obzir i različite druge biološke, psihološke i socijalne čimbenike (26).

U skladu s tim, suvremena istraživanja o genetskoj podlozi shizofrenije predlažu različite rizične genotipove pojedinih gena koji u kombinaciji stvaraju predispoziciju za razvoj ovog poremećaja, a daljnji tijek određen je njihovom kompleksnom interakcijom s različitim čimbenicima rizika. Naime, paralelno s razvojem tehnologije, mijenjali su se i razvijali pristupi genetskih istraživanja kompleksnih genetskih poremećaja poput shizofrenije od studija povezanosti u obiteljima (engl.

linkage studies) preko asocijacijskih studija koje su istraživale gene kandidate i cjelogenomskih studija povezanosti (engl. genome wide association studies, GWAS) do sekvencioniranja egzoma ili cijelog genoma (26). Studije povezanosti prema kojima su rizični geni koji se unutar određenih obitelji nasljeđuju na potomstvo lokalizirani na u neposrednoj blizini na specifičnim kromosomima, istaknule su nekoliko regija kromosoma, npr. 8p, 5q, 5p14.1 i 10q26.12 koje bi mogle imati poveznicu s podložnosti za shizofreniju (31,32). Asocijacijske studije su istraživale gene kandidate koji kodiraju različite proteine za koje se pretpostavlja da su promijenjeni u shizofreniji. Najčešće spominjani geni kandidati su bili vezani uz dopaminergički sustav (npr. COMT, DRD2), serotoninergički sustav (npr. HTR2A, 5HTT) i glutamatni sustav (npr. DAOA, NRG-1, DISC-1) te različiti geni uključeni u razvoj neurona i njihove funkcije (npr. MTHFR, NPTN, BDNF) i imunološki sustav (npr. IL1B) (26,33). GWAS studije su pokušale premostiti neka od metodoloških ograničenja ranijih tipova studija te su ukazale i na mnogo drugih, potencijalno značajnih lokusa, poput ZNF804A, NRGRN, MHC, MIR137 (26,33). Najkonzistentniji su bili rezultati vezani za glavni kompleks tkivne podudarnosti, MHC, potvrđeni u različitim studijama (26,34–36), koji bi mogli ponuditi i potencijalno objašnjenje za ulogu imunološkog sustava u razvoju shizofrenije (37).

1.1.2.2. Neurotransmitterske teorije u razvoju shizofrenije

Neurotransmitterske hipoteze shizofrenije uključuju niz različitih sustava neurotransmitera koji su u međusobnoj interakciji, a čija se disregulacija povezuje s razvojem shizofrenije.

Dopamin, katekolamin sa značajnom ulogom u središnjem živčanom sustavu, proizvodi se u neuronima koji su smješteni u specifičnim dijelovima mozga kao što su npr. substantia nigra ili ventralno tegmentalno područje iz kojih se pruža pet dopaminskih puteva: mezolimbčki, mezokortikalni, tuberoinfundibularni, nigrostrijatalni i talamički dopaminski put (38). Prva četiri puta se smatraju važnima u razvoju shizofrenije, dok uloga talamičkog puta još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (2). Dopaminska hipoteza prema kojoj je osnova nastanka shizofrenije bila u prekomjernom oslobađanju dopamina dugi je niz godina bila glavna patoetiološka teorija razvoja shizofrenije. Nastala je iz dvije glavne postavke- prve, da dopaminski agonisti i stimulansi mogu pogoršati simptome psihoze u oboljelih od shizofrenije, ali i inducirati razvoj psihoze u prethodno zdravih osoba (39–41) i druge, da je klinički učinak antipsihotika vezan uz afinitet i blokadu dopaminskih receptora (41–43). Tijekom godina, ova hipoteza je na temelju brojnih istraživanja mijenjana i nadopunjavana. Revidirana dopaminska hipoteza govori o hiperaktivnosti dopaminske transmisije u mezolimbickom području s čim su povezani pozitivni simptomi shizofrenije, uz smanjenu aktivnost u prefrontalnom korteksu odnosno mezokortikalnom dopaminskom putu što ima

poveznicu s negativnim i kognitivnim simptomima shizofrenije (39,44). Abnormalnosti dopaminske transmisije u oba ova područja, uključujući i amigdale, smatra se važnom i za procesuiranje emocija (41,45). Uz uključivanje navedenih regionalnih specifičnosti, daljnja su istraživanja vezana uz važnost dopamina u razvoju shizofrenije ukazala i na disregulaciju dopaminskih receptora, hiperreaktivnost dopaminskog sustava u hipokampusu, pojačanu sintezu dopamina u strijatumu, pojačano oslobađanje dopamina prilikom stresa, ali i na utjecaj različitih gena i okolišnih čimbenika koji su smatrani rizičnim čimbenicima za shizofreniju (npr. komplikacije prilikom poroda, traume u djetinjstvu, socijalna izolacija) na sam dopaminski sustav (39,41,44). Iako se dopaminska hipoteza i dalje smatra važnom, neupitan je i utjecaj drugih neurotransmitterskih sustava kako direktno, tako i u interakciji s dopaminskim sustavom na razvoj shizofrenije i njenih specifičnih simptoma (46).

Serotonin (5-hidroksitriptamin) je monoaminski neurotransmitter s važnim ulogama u gastrointestinalnom i središnjem živčanom sustavu. Serotoninske jezgre mozga, nuclei raphes, smještene su u tegmentumu moždanog debla, a povezane s su različitim drugim neurotransmitterskim sustavima uključujući dopaminski, glutamatni, GABA i noradrenergički sustav (2,47,48). Prve poveznice serotonina i shizofrenije vezane su uz otkriće da agonisti serotoninskih receptora poput dietilamid lizergične kiseline (LSD) mogu svojim djelovanjem uzrokovati psihotične simptome (48–50), a sam serotonin ima neuromodulatornu ulogu na dopaminski sustav preko svojih specifičnih receptora (2). Nadalje, serotoninski receptori poput 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆ i 5HT₇ uključeni u mehanizam djelovanja različitih danas korištenih „atipičnih“ antipsihotika pokazali su značajnu ulogu u farmakologijskom liječenju shizofrenije (51,52).

Ipak, posljednjih je godina sve značajnija glutamatna hipoteza shizofrenije, koja se danas smatra neophodnom za razumijevanje patoetiologije ovog poremećaja (2,53). Glutamat, glavni ekscitatorni neurotransmitter središnjeg živčanog sustava, ima značajnu ulogu u modulaciji drugih neurotransmitterskih sustava te predstavlja važnu metu djelovanja novih metoda liječenja shizofrenije (54). Čini se da u razvoju shizofrenije ključnu ulogu ima abnormalan razvoj i funkcija glutamatnih NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora preko kojih glutamat direktno ili indirektno (putem GABA interneurona) utječe na dopaminski sustav i razvoj pozitivnih tj. negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije (53,55). Istraživanja koja su se bavila učincima antagonista NMDA receptora (npr. fenciklidin, ketamin) pokazala su da mogu izazvati simptome nalik onima u shizofreniji, uključujući ne samo pozitivne, već i negativne i kognitivne simptome, radi čega su često korišteni i kao „model“ shizofrenije (55). S druge strane, različiti lijekovi i tvari poput minociklina, serina, glicina ili sarkozina koji djeluju kao modulatori NMDA receptora istražuju se kao nove, potencijalne farmakološke metode liječenja shizofrenije, s većim ili manjim uspjehom (55–59).

Od ostalih neurotransmitterskih hipoteza, treba još spomenuti ulogu gama-aminomaslačne kiseline (GABA), noradrenalina i acetilkolina. Disregulacija sustava noradrenalina i acetilkolina se uglavnom povezuje s pogoršanjem pozitivnih simptoma, dok je GABA sustav usko povezan s djelovanjem dopamina i glutamata u razvoju shizofrenije (1,2,55,60).

1.1.2.3. Neurorazvojna i neurodegenerativna teorija shizofrenije

Neurorazvojna teorija shizofrenije počela se značajnije razvijati tijekom 40-ih godina prošlog stoljeća iz saznanja da oboljeli od shizofrenije već tijekom djetinjstva pokazuju određene biološke i neurološke abnormalnosti koje su ukazale na postojanje abnormalnog neuralnog razvoja kod ovih pacijenata (61,62). Prema ovoj teoriji, interakcija nepovoljnih genetskih i okolišnih čimbenika za vrijeme prenatalnog i perinatalnog razvoja ili rano tijekom djetinjstva i adolescencije uzrokuje alteracije u strukturi i funkcioniranju mozga zbog kojih posljedično dolazi do razvoja shizofrenije (63–66). Tijekom kortikalnog razvoja, djelovanjem ovih nepovoljnih čimbenika za vrijeme pruninga, arborizacije i mijenizacije neurona dolazi do redukcije sive moždane tvari, ekscitativnog pruninga ekscitatornog sustava uz redukciju mijelinizacije i veza među neuronima (67). Različiti neurokemijski i morfološki nalazi govore u prilog ovoj teoriji. Ranije post-mortem studije mozga pacijenata oboljelih od shizofrenije su pronašle poremećaj u ekspresiji relina, proteina koji ima ulogu u neuralnoj migraciji, sinaptogenezi interneurona i stvaranju inhibitornih moždanih krugova (68). Važni su i nalazi o poremećaju različitih neurotransmitera, prije svega dopamina, koji ima ulogu u različitim stadijima neurorazvojnog procesa, a čija pretjerana aktivnost zbog ekscitativne sinaptičke eliminacije može posljedično dovesti do psihoze (69). Istraživanja su pokazala i na smanjen kortikalni volumen, alteracije u procesu girifikacije korteksa i povećanje ventrikula i prije samog razvoja akutne psihoze u osoba koje su pod visokim rizikom (66,70). Mnogi geni koji se povezuju s razvojem shizofrenije zapravo imaju ulogu i u samom neurorazvojnog procesu, npr. DISC-1 ima ulogu u neuralnoj migraciji i sinaptičkoj organizaciji, a NRG-1 ima ulogu u neuralnoj migraciji i mijelinizaciji (71). Od drugih čimbenika spominju se npr. virusne infekcije (72,73), hipoksija mozga zbog abrupcije placentae i eklampsije (74), niska porođajna težina djeteta i malnutricija majke (75), stres, rana traumatska iskustva, zlostavljanje i zanemarivanje djeteta (76–80) te štetna uporaba kanabisa u adolescenciji (81). Međutim, ova teorija ne uspijeva objasniti kasniji progresivni tijek određenih skupina pacijenata, utjecaj antipsihotika na latenciju u javljanju simptoma. Na temelju saznanja da se unatoč postojanju ovih ranih promjena, simptomi javljaju tek kasnije, razvijena je „teorija dvostrukog udara“ koja pretpostavlja vulnerabilnost gena koji sudjeluju u neurorazvoju i utječu na stvaranje disfunkcionalnih neuralnih veza („prvi udarac“) na koju djeluju nepovoljni okolišni čimbenici

tijekom daljnjeg razvoja mozga i dovode do stvaranja prvih simptoma („drugi udarac“) (82–84). Latencija od samog početka bolesti do njenog javljanja u adolescenciji objašnjava se različitim kompenzatornim mehanizmima koji u jednom trenutku, uslijed pojačanog stresa, zahtjeva okoline i životnih promjena, više nisu dovoljni (82,85). S obzirom da prema ovoj teoriji bolest počinje još u prenatalnom i perinatalnom razdoblju, prva akutna epizoda bolesti nije početak, već kasnija faza u tijeku shizofrenije. Sukladno tome, sve je više istraživanja koja se bave ranim znakovima i simptomima koji u određenom intenzitetu postoje i prije same prve psihotične dekompenzacije, kao što su različiti neurokognitivni deficiti i oštećenja u emocionalnom prepoznavanju (86–90).

Unatoč velikoj prihvaćenosti neurorazvojne teorije shizofrenije, ne treba zanemariti ni neurodegenerativna teorija koja svoje začetke ima još vremena od Kraepelina i njegove definicije shizofrenije kao „dementie praecox“ koja je karakterizirana deteriorirajućim tijekom bez mogućnosti oporavka (91). Prema ovoj teoriji, shizofrenija nastaje postupnim i progresivnim gubitkom neurona, uz nalaze o smanjenju sive tvari i proširenju ventrikula u oboljelih osoba (92,93). Smatra se da bi važnu ulogu u ovom procesu imala i glutamatna ekscitotoksičnost (94). U prilog ovoj teoriji o patološkom, degenerativnom procesu govore i istraživanja koja povezuju dulje vrijeme neliječene psihoze s lošijim ishodom bolesti i većim rizikom od relapsa, a liječenje antipsihoticima s protektivnom ulogom (94,95), kao i istraživanja koja su pokazala da sukcesivne epizode psihoze pokazuju povezanost s duljim periodom potrebnim za oporavak, ali i nepotpunim oporavkom (94,96). Na kliničkoj pak razini, iako nemaju svi pacijenti jednak tijek bolesti, svakako postoji specifična subgrupa pacijenta koji imaju deteriorirajući tijek, ili specifičnije, kroničan tijek s brojnim egzacerbacijama bolesti (94,97). Ipak, kada bi razina i brzina degenerativnih promjena procijenjena u ranijim neuroimaging studijama bila točna, pacijenti sa shizofrenijom bi do svoje 60. godine života imali vrlo preostalog moždanog tkiva (91,98). Također, u postmortem studijama mozga pacijenta sa shizofrenijom nije pronađena gliozna, koja se smatra glavnim obilježjem neurodegeneracije (99). S obzirom na ranije spomenuta istraživanja koja govore u prilog obje teorije, ali i na njihove nedostatke, danas se sve više govori o novom teorijskom konceptu koji ističe jedinstvenu etiološku podlogu shizofrenije kao kombiniranog progresivnog neurorazvojnog poremećaja (94,100).

1.1.2.4. Dijateza-stres model

Ovaj model polazi od pretpostavke da neki pojedinci pokazuju preosjetljivost za shizofreniju koja može biti biološke, psihološke, okolinske ili kombinirane prirode. Specifičnije, određene karakteristike pojedinca mogu predstavljati čimbenike vulnerabilnosti koji u kombinaciji s okolinskim čimbenicima dovode do razvoja shizofrenije (101). Prema Nuechterleinu i Dawsonu, ove

karakteristike uključuju ponajprije određene kognitivne deficite kao što je oštećenje u procesuiranju informacija te hiperaktivnost autonomnog živčanog sustava i nedostatak socijalnih vještina. Interakcijom ovih karakteristika i vanjskih stresora različitog intenziteta razvija se psihotična epizoda (101). Novije studije koje su se bavile neuralnom dijateza-stres hipotezom naglasak stavljaju na hipotalamo-hipopituarno-adrenalnu (HHA) os, razinu kortizola te na funkcionalnost glukokortikoidnih receptora (102). Prema Walkeru i suradnicima, u prilog ovom modelu idu sljedeći nalazi: 1) u pacijenata sa shizofrenijom postoji povišena razina bazalne HHA aktivnosti, kortizola i adrenokortikotropnog hormona; 2) antipsihotici snižavaju vrijednosti kortizola; 3) različiti medikamenti i psihoaktivne tvari koje mogu dovesti do egzacerbacije ili indukcije psihotičnih simptoma, povisuju i aktivnost HHA osi; 4) bolesti i poremećaji u kojima postoji povišena sekrecija kortizola (npr. Cushingov sindrom) pokazuju povezanost s višim rizikom za psihotične simptome; 5) glukokortikoidni receptori su „down“-regulirani u osoba s psihozom što pretpostavlja i smanjenu negativnu povratnu spregu na HHA os; 6) smanjen hipokampalni volumen koji je povezan s hiperkortizolemijom je ujedno i jedan od najkonzistentnijih nalaza abnormalnosti mozga u shizofreniji; 7) za vrijeme adolescencije i rane odrasle dobi normalno dolazi i do porasta bazalne sekrecije kortizola i aktivnosti HHA osi, a to je i period u kojem je i najveći rizik za razvoj psihoze/shizofrenije; 8) čini se da porast izlučivanja kortizola prethodi i može imati prediktivnu vrijednost za razvoj psihoze u osoba koje su pod rizikom (102,103). U razumijevanju samih stresora, naglašava se njihova raznolikost, ali i način na koji osoba doživljava stres- nešto što zdravi pojedinac ne bi doživio kao stres, osoba koja je pod rizikom za mentalni poremećaj možda bi (78,104). Nadalje, u stresore se mogu ubrojiti i stanja ili problematika vezana uz razvoj prodromalnih simptoma te promjene u interpersonalnim odnosima i socijalnom funkcioniranju, koji ne spadaju u uobičajene mjere izloženosti stresu (105).

1.1.3. Klinička slika

Klinička slika shizofrenije je vrlo raznolika te ne postoji specifičan simptom ili znak koji je patognomoničan za shizofreniju i ne javlja se niti u jednoj drugoj psihičkoj bolesti. Ona predstavlja sindrom, skup simptoma koji zajednički određuju kliničku sliku shizofrenije. Simptomi shizofrenije mogu se podijeliti u pet glavnih skupina ili domena: pozitivnu, negativnu, afektivnu, agresivnu (impulzivnu) i kognitivnu (Slika 1) (1,2,22,82,106).

Pozitivni simptomi su vjerojatno najlakše prepoznatljivi simptomi shizofrenije, često su vrlo dramatični i mogu se naglo pojaviti. Uključuju sumanute ideje (deluzije), halucinacije te dezorganizirani govor, mišljenje i ponašanje. Sumanute ideje su sadržajni poremećaji mišljenja

nastali na patološkoj, bolesnoj osnovi i nisu dostupni korekciji u smislu da osoba čvrsto vjeruje u njih i nikakvim ju se logičkim objašnjenjima ne može razuvjeriti. Sumanute ideje mogu biti prilično bizarne i fantastične ili bliže realitetu, a mogu biti i organizirane u sumanutu sustav. Neke od češćih sumanutih ideja u shizofreniji su ideje persekucije ili proganjanja (osoba ima osjećaj da ju prate), ideje odnosa (osoba vjeruje da se različiti događaji i pojave u okolini odnose na njega), ideje kontrole (vjerovanje kako su bolesnikove misli, volja i osjećaji kontrolirani izvana) i religiozne sumanutosti (bolesnik na iskrivljen način objašnjava postojeća religiozna vjerovanja ili iznosi nova, često bizarna, vjerovanja). Mogu se javiti i mesijanske sumanutosti u kojima je bolesnik uvjeren da je odabrani, da je spasitelj ili božji izaslanik, erotomanske sumanutosti u kojima misli da je neka poznata osoba zaljubljena u njega, zatim različite grandiozne, somatske i nihilističke sumanute ideje. U shizofreniji su česte i ideje oduzimanja ili nametanja misli, fenomeni čitanja, ozvučenja i emitiranja misli te fenomeni depersonalizacije i derealizacije. Halucinacije spadaju u kvalitativne poremećaje opažanja kod kojih podražaj zapravo ne postoji, a osoba se ponaša kao da postoji. Halucinacije se mogu javiti u bilo kojem osjetnom modalitetu (slušnom, vidnom, mirisnom, okusnom, dodirnom), pojedinačno ili više njih istodobno. Za shizofreniju su ipak najkarakterističnije različite slušne halucinacije u vidu jednog ili više glasova koji komuniciraju međusobno (dijaloške), komentiraju bolesnikove misli ili ponašanje (komentirajuće) te posebno značajne i s forenzičkog aspekta opasne imperativne halucinacije koje naređuju bolesniku što da radi. U shizofreniji se mogu javiti i specifične cenestetske halucinacije vezane uz tjelesne osjete prilikom kojih bolesnik ima osjećaj da mu netko dodiruje, premješta ili izvrcé unutrašnje organe. Pozitivni simptomi uključuju i formalne poremećaje mišljenja, a za shizofreniju je karakteristično disocirano mišljenje u kojem osoba ne slijedi logičan niz asocijacija. Disociranost može biti prisutna u različitom stupnju, od blago rasplnutog mišljenja do potpuno nepovezanog i nerazumljivog mišljenja i govora („salata od riječi“). Mogu se javiti neologizmi, verbigeracija, ali i blokovi i zapori misli. Psihomotorika može biti povišena i snižena, a samo ponašanje vrlo različito, od neobičnog do potpuno dezorganiziranog i bizarnog. U shizofreniji se mogu javiti manirizmi (bizarne, teatralne kretnje), stereotipije (ponavljanje radnji ili pokreta bez razloga) te specifični fenomeni poput katatone uzbuđenosti, stupora, negativizma, katalepsije i voštane savitljivosti.

U negativne se simptome shizofrenije ubrajaju alogija (siromaštvo govora), anhedonija (gubitak sposobnosti doživljavanja i pronalaženja zadovoljstva), avolicija (gubitak volje za započinjanje i održavanje cilju usmjerenih aktivnosti), asocijalnost (gubitak socijalne aktivnosti, interakcije i inicijative) i afektivno osiromašenje (smanjen raspon percepcije, doživljavanja i ekspresije emocija). Važno je naglasiti da negativni simptomi mogu biti primarni simptomi bolesti, ali se mogu razviti i sekundarno, kao posljedica pozitivnih simptoma, afektivnog poremećaja, liječenja antipsihoticima i

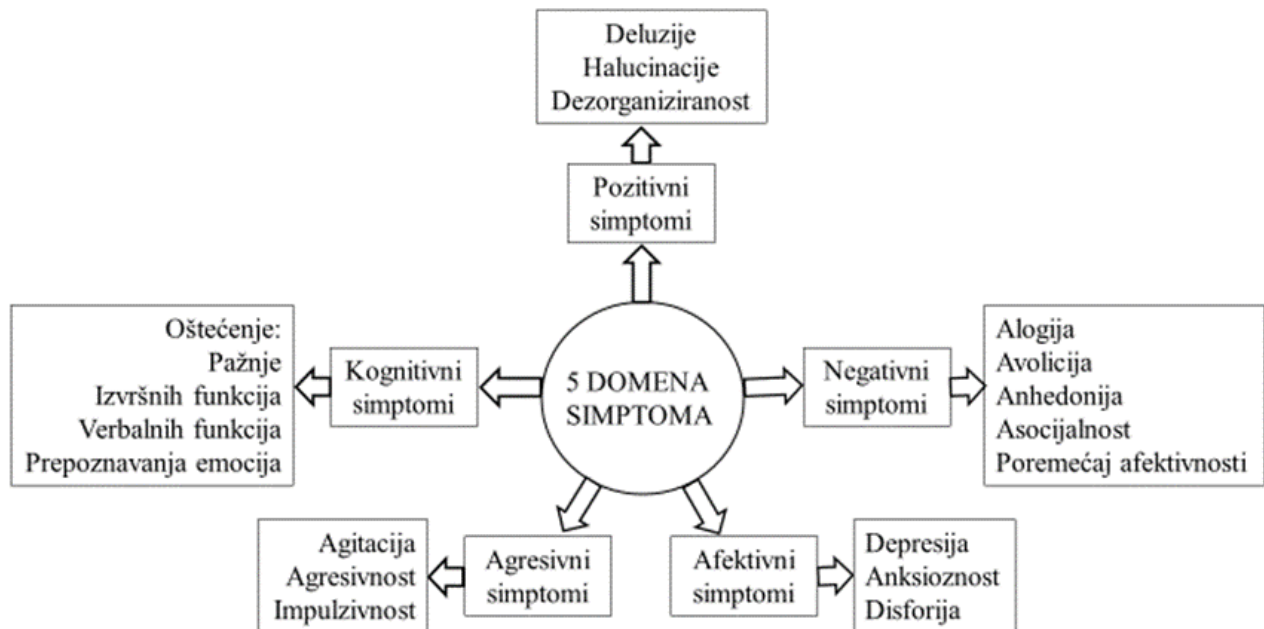
nedostatka socijalne podrške. Kao i niže spomenuti kognitivni simptomi, imaju veliki značaj u konačnom ishodu bolesti i funkcioniranju oboljelih osoba, pogotovo s obzirom na smanjenu učinkovitost antipsihotika u liječenju ovih simptoma (107).

Afektivna domena uključuje različite simptome poput poremećaja raspoloženja, iritabilnosti, anksioznosti, osjećaja krivnje. Mogu postojati u različitom intenzitetu, od blaže sniženog, subdepresivnog raspoloženja do prave depresivne epizode paralelne sa shizofrenijom. Pokazuju određena preklapanja s negativnim i kognitivnim simptomima, a posebno treba paziti na njihov značaj u povećavanju rizika za suicid. Kao i negativni simptomi, mogu se razviti kao posljedica liječenja nekim antipsihoticima, ali nerijetko se javljaju i tijekom „poboljšanja“ i razvoja boljeg uvida u samu bolest. Afektivni simptomi u različitom intenzitetu mogu postojati i tijekom nespecifične, prodromalne faze bolesti.

Agresivni simptomi shizofrenije mogu biti raznoliki, dramatični i često su razlog hospitalizacije bolesnika. Uključuju poremećaje kontrole impulsa, verbalno i brahijalno nasilno ponašanje prema drugima, ali i različita samoozljeđujuća, pa i suicidalna ponašanja. Prisutnost ove skupine simptoma može značajno otežati liječenje i suradljivost bolesnika, a u velikoj mjeri pridonosi i njihovoj dodatnoj stigmatizaciji.

Kognitivni simptomi uključuju širok niz kognitivnih deficita, od narušene pažnje i procesuiranja informacija, preko poteškoća učenja i pamćenja do oštećenja izvršnih funkcija i rješavanja problema, oslabljenja verbalne fluentnosti i emocionalnog prepoznavanja. Ovi simptomi se smatraju i središnjim („core“) simptomima shizofrenije (108) s obzirom da su u blažem obliku prisutni već u premorbidnoj i prodromalnoj fazi bolesti (109,110), a razvojem prve psihotične epizode dolazi do značajnog oštećenja kognitivnog funkcioniranja na generalnom nivou, ali i na razini specifičnih kognitivnih domena (111,112). Zajedno s negativnim simptomima shizofrenije, posljednjih su godina u središtu zanimanja različitih istraživanja s obzirom da se smatraju „najrezistentnijom“ skupinom simptoma shizofrenije na trenutne metode liječenja, uključujući farmakološko liječenje (113–115), ali i različite psihoterapijske i socioterapijske intervencije (116), a pokazuju važan utjecaj na konačan ishod bolesti i liječenja (6,117–120). Povezuju se sa smanjenom kvalitetom života, oštećenjima u socijalnom i profesionalnom funkcioniranju, brizi o sebi i sposobnosti za samostalnim životom, ali i smanjenim uvidom u bolest i nedostatkom motivacije, što dodatno otežava uključivanje bolesnika ne samo u socijalne interakcije, već i u različite psihosocijalne intervencije i liječenje (6,117–120).

Potrebno je naglasiti da raznolikost simptoma shizofrenije nije samo odrednica različitih kliničkih slika u pojedinca, već i različitih faza same bolesti tijekom kojih pojedini simptomi mogu biti više ili manje izraženi.



Slika 1. Klinička slika shizofrenije

1.1.4. Tijek i faze bolesti

Na Slici 2 (Slika 2) prikazan je tijek shizofrenije od ranih faza (premorbidna i prodromalna faza) do prve epizode psihoze i relapsa te kasnije, rezidualne faze bolesti.

Prema ranije navedenim teorijama, danas se smatra da pojavi specifičnih simptoma shizofrenije prethodi premorbidna faza bolesti koja traje od rođenja do adolescencije tj. do nastupa prodromalne faze. Iako se premorbidna faza smatra asimptomatskim razdobljem u kojem je funkcioniranje osobe održano u potpunosti i zapravo se prepoznaje tek retrogradno, prospektivna istraživanja koja su uključila djecu i rođake oboljelih osoba pokazala su da ipak postoje određeni znakovi ili obilježja ličnosti koji bi mogli ukazati na potencijalnu razvojnu vulnerabilnost u osoba kod kojih se kasnije razvijaju simptomi. To su nedruštvenost, nesigurnost, anksioznost, sramežljivost, preosjetljivost, submisivnost, ali i hipoaktivnost i hipotonija u neonatalnom periodu, neobična ili usporena uspostava emocionalnog vezanja (engl. attachment) te blagi neurološki znakovi poput loše motoričke koordinacije u ranom djetinjstvu ili deficita pažnje u kasnijem djetinjstvu (1,121–125). Također, ova

faza je važna i kao period značajnog utjecaja različitih nepovoljnih okolišnih čimbenika, stresora, kao što je opisano ranije.

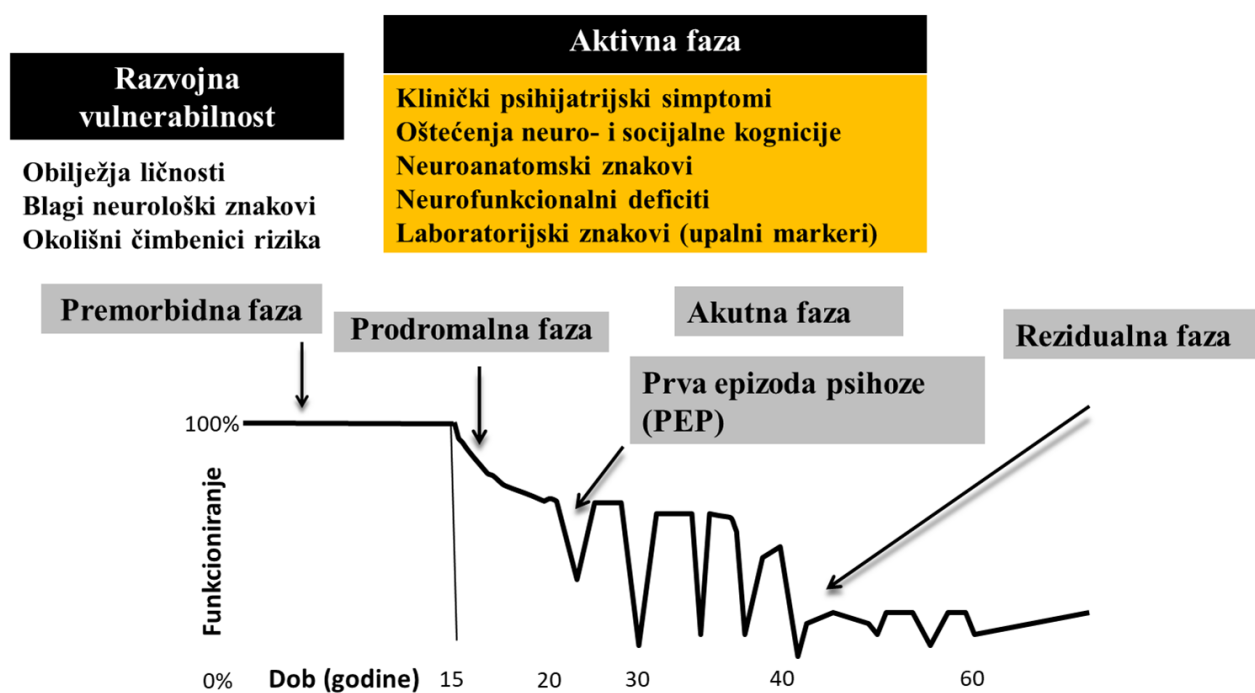
Nastupom prodromalne faze koja traje minimalno 6 mjeseci dolazi do značajnog pada funkcioniranja. Otežano socijalno funkcioniranje je također jedno od glavnih odrednica i premorbidnog i prodromalnog funkcioniranja (121) te prema Nuechterleinu i Dawsonu (101) predstavlja jedan od tri najvažnija faktora rizika za razvoj shizofrenije. Prodromalna faza je obilježena nespecifičnim znakovima i simptomima („prodromi“) koju uključuju nezainteresiranost, bezvoljnost, povlačenje iz društva, preokupaciju neobičnim interpretacijama, precijenjene misli, sumnjičavost, anksioznost, ljutnju, smetnje nagona, promjene raspoloženja, početne kognitivne deficite (1,125,126). Ova faza može trajati različito dugo, ponekad čak i nekoliko godina, a sa sigurnošću ju možemo ustvrditi tek ako se u konačnici jave jasni psihotični simptomi (125). Unatoč tome, veliki broj istraživanja se usmjerio na što jasnije definiranje ove skupine simptoma i osoba koji se smatraju pod rizikom za razvoj psihoze te na prospektivna istraživanja tijekom bolesti. Razvijeni su specifični kriteriji za prepoznavanje osoba pod rizikom koji uključuju kriterije za klinički visokorizičnu skupinu (CHR) u koje spadaju prodromalni sindrom ili „at-risk mental state“ (ARMS) te kriteriji izrazito visokog rizika (UHR) u koje spadaju atenuirani psihotični sindrom (APS), kratki ograničeni intermitentni psihotični sindrom (BLIPS) i kriterij genetskog rizika u kombinaciji s padom funkcioniranja (126–131). Drugi pristup je „The Basic Symptom approach“ u kojem su uključeni kognitivno perceptivni primarni simptomi (COPER) i kognitivne smetnje (COGDIS) (132). Nadalje, broja su istraživanja pokazala da već i u ovoj fazi postoje određena oštećenja kognitivnih funkcija i emocionalnog prepoznavanja po istom obrascu, ali u slabijem intenzitetu nego u razvijenoj bolesti (87,88,109,110,133). Potvrđene su i hipoaktivnost dopaminskog sustava u strijatumu, alteracije glutamata u hipokampusu (134–136), poremećaji konektivnosti u talamusu (137) te redukcija volumena specifičnih područja mozga (138). Zbog svega toga, pažnja se sve više usmjerava na ovu skupinu osoba i razvoj specifičnih intervencije koje bi mogle pomoći u olakšavanju simptoma, ali i potencijalno prevenirati razvoj akutne psihotične epizode (139).

Nakon prodromalne faze počinje aktivna faza shizofrenog procesa u smislu nastupa prve psihotične epizode (PEP) (1,125). Prijelaz iz prodromalne u akutnu fazu je često nagao i obično traje od nekoliko dana do par tjedana tijekom kojih se mogu javiti intenzivan osjećaj straha, anksioznost i nesanica (1). Akutna (floridna) faza je obilježena naglom pojavom ponajprije pozitivnih psihotičnih simptoma u vidu sumanutih ideja, halucinacija i dezorganiziranog ponašanja, ali mogu biti prisutna i različita impulzivna, pa i agresivna ponašanja koja u konačnici dovode do hospitalnog liječenja (1,2). Studije koje su koristile slikovne metode su pokazale na postojanje promjena mozga već i u ovoj fazi bolesti,

s naglaskom na bijelu tvar i kortikalno stanjivanje- dok je gubitak sive tvari značajno veći u kronificiranih pacijenata, čini se da je volumen bijele tvari podjednako smanjen kod pacijenata s PEP i pacijenata u kroničnoj fazi (140,141). Rezultati meta-analize koja je obuhvatila 47 istraživanja o neurokognitivnim funkcijama u osoba s PPE (ukupno 2 204 ispitanika) pokazali su srednja do velika oštećenja u svim neurokognitivnim domenama u usporedbi sa zdravim kontrolama (srednje jačine učinka od -0,64 do -1,20; $Z=6,48$ do $21,21$, $p<0,001$), uz najznačajnije razlike u domenama trenutne verbalne memorije i brzine procesuiranja. Navedena je meta-analiza ukazala i na značajna oštećenja u području socijalne kognicije u PPE (112). Istraživanja koja su se specifično bavila prepoznavanjem emocija u PPE pokazala su da postoje i oštećenja u ovoj subdomeni socijalne kognicije, koja bi prema nekima bila čak i sličnog intenziteta kao oštećenja u već razvijenoj shizofreniji (142–144). Zadnjih je desetljeća sve veći naglasak na istraživanju upravo PEP zbog njezinih specifičnosti, ali i velike važnosti u daljnjem tijeku bolesti i liječenja. Prema Birchwoodu i suradnicima, prvih tri do pet godina od početka bolesti predstavljaju kritičan period tijekom kojeg dolazi do najizrazitije deterioracije i kliničke progresije (145). Upravo stoga intervencije u ovoj fazi imaju veliku značajnost u daljnjem razvoju i ishodu bolesti, jer bi uspješno liječenje PEP moglo pomoći i u sekundarnoj prevenciji i nastupu relapsa (146). Prema ranijim podacima, dok čak oko 75% pacijenata s PEP uz liječenje antipsihoticima može postići simptomatsku remisiju (147), uspješnost liječenja gledana kroz postizanje funkcionalne remisije je znatno slabija (148,149), no dalje bolja nego u kasnijim fazama bolesti, nakon više epizoda psihoze (150,151). Istraživanja su pokazala da je duljina trajanja neliječene psihoze u značajnoj korelaciji s funkcionalnim oporavkom oboljelih- što je dulje trajanje neliječene psihoze, mogućnosti oporavka su znatno slabije (152–154). Santesteban-Echarri i suradnici su u svom sustavnom pregledu i meta-analizi izdvojili duljinu trajanja neliječene psihoze kao nezavisni prediktor dugoročnog funkcioniranja (153). Od drugih važnih prediktora izdvajaju se uz remisiju pozitivnih i negativnih simptoma psihoze (155–157) i različite neurokognitivne varijable (pogotovo općenite kognitivne sposobnosti, pažnja, procesuiranje informacija, verbalna fluentnost, verbalna i radna memorija) (153), kao i različite domene socijalne kognicije (117). Svakako treba napomenuti da su osobe s PEP puno prijemljivije za različite psihosocijalne terapijske metode od osoba koje su imale više epizoda (158,159), što otvara prostor za daljnje mogućnosti liječenja u vidu specifičnih metoda ranih intervencija koje bi mogle pomoći u postizanju bolje funkcionalne remisije nakon PEP (160–162).

Unatoč relativnoj uspješnosti postizanja simptomatske remisije u PEP, i dalje kod značajnog broja oboljelih dolazi do razvoja relapsa unutar prvih pet godina (146). U rizične se čimbenike za nepovoljniju prognozu ubrajaju muški spol, slabije premorbidno funkcioniranje, disfunkcionalni obiteljski odnosi, neadekvatni životni uvjeti, dulje trajanje neliječene bolesti, izraženiji negativni i

kognitivni simptomi, korištenje ilegalnih psihoaktivnih tvari i neadherencija (154). Svaka nova epizoda akutne psihoze dovodi do progresivnog gubitka sive tvari mozga te daljnjeg pogoršanja stanja bolesnika (163). U dugoročnom tijeku bolesti, većina će bolesnika u prosjeku imati barem tri akutne epizode praćene tek djelomičnom remisijom simptoma, često bez povratka na razinu funkcioniranja koju su imali prije pojave bolesti (4). Ova posljednja faza shizofrenog procesa (rezidualna ili kronična faza) obično počinje u četrdesetim godinama života, ali se rjeđe može pojaviti i ranije, već nakon prve akutne faze (1). Obilježena je dominantno negativnim i kognitivnim simptomima, uz značajan i često progresivan pad funkcionalnih kapaciteta što dovodi do dizabiliteta, nemogućnosti samostalnog življenja i poteškoća u svim razinama svakodnevnog života (6–8). U ovoj se fazi sve više ističu problemi vezani uz razvoj različitih komorbiditeta, nedostupnosti adekvatne skrbi, slabije adherencije i sudjelovanja u tretmanima, ali i slabija učinkovitost i mogućnosti liječenja u vidu razvoja terapijske rezistencije na antipsihotike, ali i na psihosocijalne intervencije (1,9,12,125,164).



Slika 2. Tijek bolesti

1.1.5. Dijagnoza shizofrenije

Dijagnoza shizofrenije postavlja se na temelju kliničkih simptoma i njihova trajanja prema dogovorenim kriterijima. U Hrvatskoj se službeno koriste kriteriji 10. revizije Međunarodne

klasifikacije bolesti (MKB-10) (165), ali je zbog razumijevanja istraživanja i američke literature potrebno poznavati i kriterije 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5) (166).

Prema MKB-10 (165), za postavljanje dijagnoze shizofrenije potreban je minimalno jedan jasan simptom iz skupina a) do d) ili jasno izraženi simptomi iz najmanje dvije skupine od e) do h) u trajanju od mjesec dana ili dulje:

- a) jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i širenje misli
- b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje
- c) halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela
- d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao na primjer o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)
- e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama, ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima
- f) prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme
- g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor
- h) "negativni" simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptične terapije
- i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva

Prema MKB-10, podtipovi shizofrenije su: paranoidna shizofrenija, hebefrena shizofrenija, katatona shizofrenija, nediferencirana shizofrenija, postshizofrena depresija, rezidualna shizofrenija, shizofrenija simplex, druga shizofrenija i nespecificirana shizofrenija (165). Trenutno je u pripremi i revizija MKB-10, za koju se planira da će postati aktualna od 1. siječnja 2022. godine (167). Dok će sami kriteriji shizofrenije ostati relativno slični, u novoj, 11. reviziji klasifikacije najvažnije promjene će biti u naglasku na dimenzionalni pristup i ukidanje podtipova shizofrenije (167).

Dijagnostički kriteriji prema DSM-V klasifikaciji (166):

A. Karakteristični simptomi: najmanje dva od sljedećih simptoma (od čega barem jedan od prva tri) moraju biti prisutni značajan dio vremena tijekom razdoblja od mjesec dana (ili manje, ako su uspješno liječeni):

1. Sumanutosti
2. Halucinacije
3. Disocirani govor
4. Jako dezorganizirano ili katatono ponašanje
5. Negativni simptomi (smanjena emocionalna ekspresija ili avolicija)

B. Socijalne/ radne smetnje: jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, upadljivo su ispod razine postignute prije početka bolesti (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).

C. Trajanje: znakovi poremećaja javljaju se barem tijekom 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili sa dva ili više simptoma koji su navedeni u kriteriju A, ali u slabijem obliku (npr. čudna uvjerenja, neobična opažajna iskustva).

D. Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja: jer se epizoda velike depresije ili manije nije javila istodobno sa simptomima aktivne faze ili ako su se tijekom aktivne faze javile epizode vezane uz raspoloženje, bile su prisutne kraći dio vremena u odnosu na cjelokupno trajanje aktivnih i rezidualnih razdoblja bolesti

E. Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja: poremećaj nije nastao zbog neposrednog djelovanja psihoaktivne tvari niti drugog zdravstvenog stanja.

F. Isključenje poremećaja iz autističnog spektra i komunikacijskih poremećaja: ako postoji anamneza za neki od navedenih poremećaja, dijagnoza shizofrenije se postavlja samo ako su prominentne sumanutosti i halucinacije (uz ostale simptome shizofrenije) bile prisutne najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).

Sličnost DSM-5 i nove revizije MKB-10 je izostavljanje podtipova shizofrenije. Za razliku od DSM-5, kriteriji u reviziji vjerojatno neće uključivati oštećenje funkcioniranja, ali će zadržati trajanje simptoma u periodu od mjesec dana (167,168).

1.1.6. Liječenje shizofrenije

Suvremeno liječenje shizofrenije uz biologijske pristupe obuhvaća i različite psihosocijalne intervencije.

Značajan trenutak u biologijskom pristupu, ali i liječenju shizofrenije općenito, svakako je bilo otkriće prvog antipsihotika klorpromazina početkom 50-ih godina prošlog stoljeća i početak farmakoterapijske ere koja je omogućila bolju kontrolu simptoma, ali i povećanje kvalitete života oboljelih i njihovu adekvatniju integraciju u društvo. Tijekom godina su se javili brojni novi lijekovi, ali i njihovi specifični oblici u vidu formulacija s produljenim otpuštanjem i dugodjelujućih depot pripravaka. Antipsihotici se danas mogu podijeliti u dvije glavne skupine, tj. antipsihotike prve i druge generacije (2). Osnovno svojstvo i način djelovanja antipsihotika 1. generacije (npr. haloperidol, flufenazin) je blokada dopaminskih D2 receptora u mozgu. Dok je ovaj antagonistički učinak ključan u njihovom uspješnom smanjivanju psihotičnih (ponajprije pozitivnih) simptoma, on je ujedno i odgovoran za glavne nuspojave ovih lijekova. Naime, blokadom D2 receptora u nigrostrijatalnom dopaminskom putu razvijaju se ekstrapiramidalne nuspojave, tardivna diskinezija i potencijalno fatalni maligni neuroleptički sindrom, u tuberoinfundibularnom putu dolazi do povišenja razine prolaktina i posljedično do amenoreje, galaktoreje, seksualnih disfunkcija i demineralizacije kostiju, a u mezokortikalnom dopaminskom putu mogu pogoršati negativne i neurokognitivne simptome te dovesti do neurolepsije, stanja koje se očituje psihomotornom usporenošću, apatijom, anhedonijom te nedostatkom volje i inicijative. Uz to, blokadom muskarinskih M1 receptora mogu izazivati zamagljivanje vida, suhoću ustiju, konstipaciju i kognitivne nuspojave, blokadom histaminskih H1 receptora dovode do porasta tjelesne težine, a blokadom adrenergičkih (alfa 1) receptora do ortostatske hipotenzije. Zbog brojnih nuspojava, danas se ipak prednost daje novijim antipsihoticima 2. generacije, pogotovo u liječenju prve psihotične epizode. Antipsihotici 2. generacije se često nazivaju „atipični“ antipsihotici zbog njihovog zajedničkog antagonističkog djelovanja na dopaminske D2 i serotoninske 5HT2A receptore. Uz to, svaki od njih pokazuje različit farmakološki profil djelujući s različitim afinitetom na druge receptore. Atipični antipsihotici stoga uspješno djeluju na pozitivne simptome, imaju manje ekstrapiramidnih nuspojava, rjeđe dovode do hiperprolaktinemije i negativnih simptoma. Ipak, mnogi od njih su putem učinaka na histaminske, muskarinske i adrenergične receptore povezani s različitim kardiometaboličkim nuspojavama i povećavaju rizik za razvoj metaboličkog sindroma zbog čega je potrebno redovito praćenje općeg stanja i metaboličkih parametara tijekom liječenja. Pri odabiru lijeka je stoga potrebno uzeti u obzir potencijalne nuspojave i prilagoditi liječenje individualnim potrebama pacijenta. Prema meta-analizi iz 2013. godine, po učinkovitosti se izdvajaju klozapin, amisulprid i olanzapin (169). U slučaju

terapijske rezistencije (nedostatka odgovora na dva antipsihotika u adekvatnoj dozi i trajanju liječenja), izbor je klozapin (170,171). Iako se općenito ne preporuča korištenje više antipsihotika istovremeno zbog rizika od nuspojava (172,173), ovo nije neuobičajena praksa u liječenju shizofrenije (174,175). Također, čini se da bi neke kombinacije mogle biti uspješnije u smanjivanju rizika od rehospitalizacije od monoterapije. Prema nedavnom objavljenom istraživanju koje je obuhvatilo 62250 pacijenata sa shizofrenijom praćenih kroz 20 godina, kombinacija klozapina i aripiprazola se pokazala učinkovitijom od monoterapije klozapinom te je smanjila rizik rehospitalizacije za 14 do 23% (176). U usporedbi s oralnim antipsihoticima, depot pripravci pokazuju bolji učinak u smanjivanju rizika relapsa i rehospitalizacije (177–179). Posebnu problematiku predstavlja i duljina trajanja farmakološkog liječenja PEP. Iako neki preporučuju korištenje antipsihotika do dvije godine nakon PEP, rezultati istraživanja Gitlin i suradnika govore o stopi relapsa od 80% unutar jedne godine, tj. 98% unutar dvije godine u slučaju prekida terapije antipsihoticima nakon dvije godine (180,181). PEP predstavlja važnu točku u liječenju shizofrenije jer iako je ova skupina pacijenata visoko responsivna na farmakološko liječenje, učinak antipsihotika značajno opada s porastom broja epizoda (182,183).

Uz antipsihotike, u liječenju shizofrenije se u skladu s kliničkom slikom i simptomima koriste i drugi tipovi psihofarmaka uključujući npr. antidepresive, stabilizatore raspoloženja i anksiolitike (184). Od drugih biologijskih metoda, važno je spomenuti elektrostimulativnu terapiju, koja ima posebnu važnost u liječenju katatonih stanja, rezistencije ili izrazitih nuspojava na farmakoterapijsko liječenje (185) te novije metode poput transkranijске magnetne stimulacije koje bi se mogle pokazati učinkovitima u liječenju shizofrenije (186,187).

Iako se psihofarmaci i dalje smatraju osnovom liječenja shizofrenije, jasno je da je za uspješno liječenje i bolji ishod potrebna integracija biologijskih metoda s psihosocijalnim pristupom. Ovaj pristup uključuje različite psihoterapijske i socioterapijske tehnike implementirane u programe dnevnih bolnica, intermitentnog ili ambulantnog liječenja. Ove intervencije uključuju npr. individualnu psihoterapiju, grupnu ili pak obiteljsku psihoterapiju, treninge socijalnih vještina, vježbanje, metakognitivne treninge, kognitivnu remedijaciju i programe socijalne psihijatrije kao što su mobilni timovi i case management (188,189). Kao što sam ranije navela, različite psihosocijalne intervencije imaju najveću važnost tijekom PEP jer se ova faza smatra „kritičnom“ u daljnjem razvoju bolesti, ali i jer ova skupina pacijenata pokazuje najbolji odgovor na ovaj tip intervencija (naravno, u kombinaciji s antipsihoticima) (160,161,190). Danas su u svijetu razvijeni specifični multidisciplinarni timovi koji se bave upravo razvojem i primjenom različitih ranih intervencija u PEP (191), ali i u prodromalnoj fazi bolesti, kod osoba pod visokim rizikom za razvoj psihoze (139).

Psihosocijalne intervencije su važne već i u ovim ranijim fazama bolesti jer bi mogle pomoći i kod kognitivne domene simptoma, uključujući socijalnu kogniciju i emocionalno prepoznavanje, koja je prisutna u različitom intenzitetu i kod ove skupine pacijenata, a pokazuje relativnu rezistentnost na farmakološke metode liječenja (113–115,192).

1.2. Socijalna kognicija i prepoznavanje emocija

Pojam „socijalna kognicija“ označava se kao način na koji razumijemo, percipiramo i interpretiramo vlastito socijalno okruženje. Drugim riječima, socijalna kognicija predstavlja skupinu spoznajnih procesa višeg reda koji nam pomažu u što uspješnijem snalaženju u različitim socijalnim interakcijama (144,193). Dijeljenje iskustva, emocionalne reakcije, prepoznavanje lica i emocija te dobivanje uvida u misli i osjećaje drugih kroz njihove izraze, samo su neke od komponenti socijalne kognicije (144,192,194,195). U socijalnu su kogniciju uključeni medijalni prefrontalni korteks, fuziformni girus, gornji temporalni sulkus, temporoparijetalni spoj i amigdale, a neki neuropeptidi poput oksitocina imaju relativno specifične učinke na nju (144,196–198). Zajedno s procesuiranjem informacija, pažnjom, pamćenjem, učenjem i rješavanjem problema svrstava se u kognitivne funkcije. Ipak dio autora razdvaja socijalnu kogniciju od ovih „nesocijalnih“ kognitivnih funkcija ističući da postoje značajne razlike među njima. Na primjer, neurokognitivni zadaci i zadaci za ispitivanje socijalne kognicije koriste različite tipove podražaja: dok lista brojeva ili riječi može biti neurokognitivni podražaj, izraz lica predstavlja socijalni podražaj (144). Iako koriste zajedničke kognitivne procese poput radne memorije i percepcije te se uspješnost izvedbe ovih zadataka često preklapa kod zdravih pojedinaca, čini se da su ipak različite na ponašajnim i neuralnim razinama, ponajprije kroz koncept „default mode networka“. Default mode network predstavlja skupinu regija mozga identificiranih pomoću metoda funkcionalne magnetske rezonancije koje su aktivirane kad je osoba u stanju odmora („resting state“) i nije fokusirana na vanjski svijet, a deaktiviraju se kad osoba prebaci pažnju na neki vanjski podražaj (144). Prema ovom konceptu, između ova dva tipa kognicije postoji inverzna korelacija (199).

Socijalna kognicija uključuje domene teorije uma, socijalne percepcije, socijalnog znanja, atribucijskog stila i procesuiranja emocija (200,201). Prepoznavanje emocija iz izraza lica je posebna domena socijalne kognicije i procesuiranja emocija koja predstavlja kapacitet osobe za prepoznavanje emocija drugih na temelju izraza njihovih lica (202) te je neophodna za adekvatnu komunikaciju i cjelokupno socijalno funkcioniranje osobe (203). Green i suradnici dijele percepciju lica na afektivnu (prepoznavanje emocija) i ne-afektivnu (određivanje dobi, spola, identiteta osobe) (144). Obje su povezane s pojačanom aktivnosti u lateralnom fuziformnom girusu, ekstrastrijatalnom korteksu,

lateralnom okcipitalnom girusu, prednjem dijelu temporalnog režnja i stražnjem gornjem temporalnom girusu, no afektivna percepcija lica, tj. prepoznavanja emocija iz izraza lica je povezana i pojačanom aktivacijom limbičkih regija (amigdala, parahipokampalni girus, stražnji cingulatni korteks, donji i srednji prefrontalni girus i putamen (144,204–206). Jasno definiranje ove afektivne komponente percepcije lica je neophodno u razumijevanju neuroanatomske i funkcionalne podloge oštećenja prepoznavanja emocija u shizofreniji. Naime, iako je niz istraživanja u području mentalnih poremećaja uputio na deficite prepoznavanja emocija lica u depresiji (207) i bipolarnom afektivnom poremećaju (208), čini se da je i dalje najznačajnija poveznica nađena sa shizofrenijom (209–212). Nedavna meta-analiza je pokazala da pacijenti sa shizofrenijom znatno lošije prepoznaju emocije iz izraza lica u usporedbi s grupom pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem (213). Čini se da su uz oštećenja u teoriji uma, oštećenja u području prepoznavanja emocija najistaknutija u usporedbi s ostalim domenama socijalne kognicije u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave kontrole (212). Uz to, u usporedbi s ostalim domenama kognicije, čini se da bi baš ova oštećenja mogla biti najznačajniji prediktor socijalnog funkcioniranja pacijenata sa shizofrenijom (117,214).

1.3. Prepoznavanje emocija iz izraza lica kod bolesnika sa shizofrenijom

Usporedba ne-afektivne percepcije lica između osoba koje boluju od shizofrenije i zdravih osoba pokazala je da postoji slična razina aktivacije u lateralnom fuziformnom girusu u obje skupine, no da je zbog slabije kohezivnosti moguće da u nekih zahtjevnijih zadataka osobe sa shizofrenijom imaju slabiji uspjeh u njihovom rješavanju (144,215,216). S druge strane, rezultati o prepoznavanju emocija su konzistentno lošiji kod pacijenata sa shizofrenijom i ukazuju na aberantnu neuralnu aktivnost tijekom izvođenja specifičnih zadataka. Točnije, dolazi do smanjene aktivacije regija povezanih s afektivnom percepcijom lica i pojačane aktivacije različitih drugih područja, moguće kao mehanizam kompenzacije disfunkcionalnih regija ključnih u prepoznavanju emocija (144,217–220). Ova neusklađenost u aktivaciji pojedinih regija mozga (npr. pretjerana aktivacija amigdala kod neutralnog lica ili nedovoljna aktivacija amigdala kod negativnih emocija) može dovesti do oštećenja prepoznavanja i „dešifriranja“ emocija i posljedično tome do nemogućnosti tumačenja „socijalnih“ znakova, iskrivljene prosudbe i zaključivanja, a moguće i do pogoršanja nekih drugih simptoma shizofrenije (2). Smatra se da bi prosudba učinkovitosti prepoznavanja emocija mogla pomoći u kliničkom radu u smislu lakše identifikacije i razumijevanja emocionalnih simptoma koje pacijenti sa shizofrenijom često teško verbaliziraju i pojašnjavaju (2).

Važnost prepoznavanja emocija se pokušava pokazati i kroz endofenotipski pristup. Endofenotipi predstavljaju oštećenja koja se ponašaju kao „biljeg“ (engl. „trait“) bolesti i mogu poslužiti kao

markeri bolesti. Četiri glavna kriterija za endofenotip uključuju postojanje od početka bolesti, nepovezanost s fazom bolesti (tj. ne javljaju se isključivo tijekom kliničkih, akutnih epizoda), prisutnost i kod neoboljelih članova obitelji u višem intenzitetu nego u općoj populaciji i nasljednost (144). Uz pokazanu visoku heritabilnost prepoznavanja emocija, sve veći broj istraživanja koja uključuju ispitanike u različitim fazama bolesti ili njihove rođake, ukazuje na to da bi i prepoznavanje emocija potencijalno moglo imati navedene endofenotipske osobine (221).

Sukladno tome, prema rezultatima manjeg broja istraživanja koja su uključila i doduše skromnije uzorke ispitanika koji su rođaci osoba sa shizofrenijom, ova skupina ispitanika je pokazala oštećenja prepoznavanja emocija iz izraza lica u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (222,223). Također, ranija istraživanja su ukazala i na deficite prepoznavanja emocija i u osoba pod rizikom za razvoj psihoze (87,88), a prema nekim autorima ovi bi deficiti mogli imati i značajnu prediktivnu vrijednost u razlikovanju osoba kod kojih će se kasnije razviti PEP (89). Prema Comparelli i suradnicima, osobe u prodromalnoj fazi imaju oštećenja u prepoznavanju emocija u blažem intenzitetu nego u skupinama s PPE ili sa razvijenom shizofrenijom i to samo u određenim negativnim emocijama (tuga, gađenje). I rezultati istraživanja na rođacima pacijenata sa shizofrenijom i na prodromalnoj populaciji govore u prilog da je emocionalno prepoznavanje prije znak vulnerabilnosti nego težine ili kroniciteta bolesti (224). K tome, s obzirom da je riječ o ispitanicima koji ne koriste psihofarmakoterapiju, ova se oštećenja ne mogu povezati s nuspojavama liječenja, npr. antipsihoticima. Oštećenje emocionalnog prepoznavanja pronađeno je nadalje i kod pacijenata s PEP (225) i kod pacijenata sa shizofrenijom (144), a prema nekim autorima čak u podjednakom intenzitetu (142–144). Naravno, dio istraživanja govori i u prilog blažih oštećenja u prvoj epizodi bolesti (226,227). Po pitanju shizofrenije, postoji istraživanja koja govore da emocionalno prepoznavanje ne pokazuje bitnije razlike bez obzira da li je riječ o akutnoj psihotičnoj epizodi shizofrenije ili pak o remitiranoj bolesti (144,228). Naravno, postoje i istraživanja koja predlažu suprotne zaključke u smislu da faza bolesti ima utjecaj na emocionalno prepoznavanje- rezultati tih istraživanja govore o boljem uspjehu u prepoznavanju emocija kod pacijenata u remisiji u usporedbi s akutnom fazom, a neka sugeriraju i da se uspjeh može primijetiti već u subakutnoj fazi u odnosu na ranu akutnu fazu (229–231). Ipak, kasnija presječna istraživanja prepoznavanja emocija koja su međusobno uspoređivala pacijente u različitim fazama bolesti (pacijenti s PEP i s više epizoda psihoze, tj. razvijenom shizofrenijom; pacijenti u akutnoj fazi bolesti i pacijenti u remisiji) prikazala su raznolike rezultate od kojih je dio govorio u prilog stabilnosti ovih oštećenja, a dio o progresivnom pogoršanju u duljem tijeku bolesti (203,227,232). U pitanju stabilnog ili progresivnog tijeka tj. utjecaja duljine bolesti na intenzitet oštećenja emocionalnog prepoznavanja razlikuju se i rezultati meta-analiza (211,212,225,233). Međutim, broj istraživanja u kojima se prati tijek emocionalnog prepoznavanja iz izraza lica od početka bolesti pacijenata s PEP

još je uvijek malen. Jedina duža longitudinalna studija s trajanjem praćenja od 5 godina od početno uključenog broja ispitanika (N=41), uključila je 29 ispitanika u „ranoj“ fazi bolesti definiranoj kao unutar dvije godine od početka bolesti, dok su preostali bili u kroničnoj fazi. S obzirom na ranije opisani tijek bolesti i kritični period unutar prvih nekoliko godina, ovako široka definicija mogla bi značajno utjecati na rezultate istraživanja. Također, ovo istraživanje je kao glavnu mjeru ishoda imalo ukupan rezultat iz domene emocionalnog procesuiranja, bez izdvojenih rezultata za samo emocionalno prepoznavanje (234). S druge strane, longitudinalnih studija koje su uključile specifično pacijente s PEP ima vrlo malo, a razdoblja praćenja su od do godinu dana (225). Prema ranijim istraživanjima, za postizanje stabilne remisije i funkcionalnog oporavka često je potrebno više vremena tako bi preporučeni period praćenja trebao biti najmanje 15 mjeseci (153,235). Stoga, unatoč brojnim istraživanjima, još je uvijek zapravo nepoznato kada se tijekom bolesti pojavljuju ovi deficiti te kakav je njihov tijek kroz vrijeme. Drugim riječima, prati li različite faze bolesti (akutnu, subakutnu, remisiju), ili pokazuje stabilan ili progresivan tijek neovisno o fazama bolesti te se ponaša kao biljeg („trait“ marker) bolesti.

Na razini prepoznavanja specifičnih emocija (negativnih- ljutnje, tuge, straha i pozitivnih- sreće), rezultati dosadašnjih istraživanja su relativno nekonzistentni. U nekoliko istraživanja se ističu oštećenja u prepoznavanju negativnih emocija poput tuge, straha i ljutnje (236,237). Međutim, prema istraživanju iz 2016. godine (238) nađene su značajne razlike u prepoznavanju ljutnje između pacijenata s PEP i zdravih ispitanika, dok rezultati meta-analize iz 2014. godine (142) pokazuju tek manje razlike između ove dvije skupine u prepoznavanju ljutnje. Čini se da su najkonzistentniji nalazi pronađeni za prepoznavanje tuge i straha (225). Neke od ovih razlika bi mogle biti povezane i s malim veličinama uzorka u objavljenim istraživanjima ili u istraživanjima uključenim u navedenu meta-analizu (na primjer, studije koje su imale najveće skupine pacijenata s PEP su zapravo imale samo 50 ispitanika u navedenoj skupini). Osim toga, razina psihopatologije pacijenata u trenutku procjene prepoznavanja emocija mogla je utjecati na rezultate istraživanja ukoliko nije procjenjivana ili nije uključena u statističku analizu. Naime, u ranijoj literaturi postoje istraživanja koja povezuju prepoznavanje emocija s negativnim ili s pozitivnim simptomima shizofrenije (209,239) te s depresivnim simptomima ili depresijom u komorbiditetu (240). Također, postoji i određeni broj istraživanja koja su pronašla poveznicu emocionalnog prepoznavanja s agresivnim ponašanjem i impulzivnošću (241,242). Prema rezultatima nedavnog istraživanja iz 2019. godine, oštećenja u prepoznavanju emocija u bolesnika sa shizofrenijom bi mogla biti povezana sa sklonošću nasilnom ponašanju (243). U navedenom su istraživanju uspoređene skupine bolesnika sa shizofrenijom sa i bez nasilnog ponašanja u anamnezi, a oni koji su imali povijest nasilnog ponašanja su ujedno i lošije prepoznavali različite emocije iz izraza lica, uključujući ljutnju, strah, gađenje, tugu i sreću (243).

Na kliničkoj razini, deficiti prepoznavanja emocija iz izraza lica kod bolesnika sa shizofrenijom imaju veliku važnost s obzirom da mogu potaknuti, podržavati i pogoršavati smetnje u svakodnevnom socijalnom funkcioniranju pacijenata i značajno narušiti kvalitetu života (244,245). Oštećenja prepoznavanja emocija u shizofreniji povezana su sa slabijom radnom sposobnošću i narušenim socijalnim funkcioniranjem te nemogućnošću ostvarivanja samostalnog življenja (246,247). Unatoč tome, još uvijek ne postoje adekvatne metode liječenja ovih oštećenja. Antipsihotici pokazuju relativno slabu učinkovitost u liječenju oštećenja emocionalnog prepoznavanja (248). Psihoterapijske i socioterapijske intervencije koje bi mogle doprinijeti smanjenju ovih deficita, a time posredno poboljšati funkcionalnost pacijenata također su relativno nerazvijene (249,250).

Istraživanje provedeno u okviru izrade ove doktorske disertacije podijeljeno je u dva dijela koja se nadopunjuju. Prvi dio je presječno istraživanje koje se bavi razlikama u emocionalno prepoznavanju iz izraza lica između tri skupine: pacijenti sa shizofrenijom, pacijenti s PEP i zdravi ispitanici. Drugi dio je longitudinalno istraživanje u kojem se tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja pratnji tijekom prepoznavanja emocija u pacijenata s PEP. U oba je istraživanja obuhvaćena i procjena potencijalnih čimbenika koji mogu utjecati na deficite u prepoznavanju, kao i utjecaj navedenih deficita na kvalitetu života i funkcioniranje pacijenata. Kako bismo prevladali ograničenja prethodno navedenih studija, uključilo smo relativno velik broj ispitanika te smo koristili strogo definirane uključne i isključne kriterije kojima smo dobili jasno definirane skupine ispitanika. Ovo je ponajprije važno u slučaju ispitanika s PEP koji ponekad mogu biti vrlo široko definirani u smislu trajanja njihove bolesti i liječenja. Također, odredili smo duljinu praćenja koja je dovoljna za postizanje remisije te je adekvatna za procjenu promjena u prepoznavanju emocija.

1.4. Problematika istraživanja

Iako je poznato da kod osoba koje boluju od shizofrenije postoje globalni deficiti u prepoznavanju emocija iz izraza lica, nije poznato postoje li i koji su deficiti specifičnih emocija, niti njihov tijek. Stoga ćemo istražiti oštećenja u prepoznavanju emocija općenito i na razini specifičnih emocija, i to u pacijenata s PEP u odnosu na pacijente sa shizofrenijom i zdravim ispitanicima. Nadalje, kroz prospektivno praćenje pacijenata s PEP istražiti ćemo prepoznavanje facijalnih ekspresija u akutnoj fazi bolesti te nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. Kao dodatni cilj, istražiti ćemo povezanost prepoznavanja emocija s psihopatologijom, kvalitetom života i funkcioniranjem.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Glavni ciljevi istraživanja bili su utvrditi razlike u prepoznavanju emocija iz izraza lica na općenitoj i na razini specifičnih emocija između pacijenta s PEP, pacijenata sa shizofrenijom i zdravim ispitanicima te utvrditi promjene u prepoznavanju emocija iz izraza lica kod pacijenata s PEP od prve epizode do perioda nakon 18 mjeseci liječenja.

Sporedni ciljevi istraživanja bili su istražiti povezanost psihopatologije i kvalitete života s prepoznavanjem emocija iz izraza lica kod pacijenata s PEP i shizofrenijom te istražiti povezanost prepoznavanju emocija iz izraza lica s funkcionalnošću pacijenata s PEP.

2.2. Hipoteze

- 1) Pacijenti s PEP pokazuju oštećenja prepoznavanja emocija iz izraza lica (općenito i na razini specifičnih emocija) u odnosu na zdrave ispitanike, ali manja nego pacijenti sa shizofrenijom.
- 2) Kod pacijenata s PEP dolazi do značajnog poboljšanja prepoznavanja emocija iz izraza lica nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u odnosu na prvo testiranje u akutnoj fazi bolesti.
- 3) Kod pacijenata s PEP i sa shizofrenijom postoji povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s psihopatologijom i kvalitetom života.
- 4) Postoji povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica i funkcioniranja u pacijenata s PEP.

3. METODE I MATERIJAL

3.1. Ustroj istraživanja

Prvi dio doktorske disertacije činilo je presječno istraživanje koje je uključivalo tri skupine (pacijenti s PEP, pacijenti sa shizofrenijom i zdravi ispitanici). Ispitanici su uključivani od 2015. do 2017. godine na temelju utvrđenih kriterija, nakon čega je provedeno prikupljanje podataka procjenom prepoznavanja emocija iz izraza lica, a u slučaju pacijenata i procjenom psihopatologije i kvalitete života.

Drugi dio bilo je longitudinalno istraživanje veće kohorte pacijenata s PEP praćene u periodu od 18 mjeseci. Uz navedene podatke koji su prikupljeni prilikom uključanja u istraživanje, procjene su ponovljene i u završnoj točki praćenja uz dodatak procjene funkcionalnosti u početnoj i završnoj točki.

Istraživanje je provedeno u sklopu projekta: „Biomarkeri u shizofreniji- integracija komplementarnih pristupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom“. Projekt je financirala Hrvatska zaklada za znanost, UIP-2014-09-1245. Voditeljica projekta je doc. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman, a ustanova nositelj projekta je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje koje je predstavljeno u ovoj disertaciji provedeno je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Klinici za psihijatriju Vrapče, Zagreb.

3.2. Etička načela

Protokol istraživanja odobrila su etička povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Klinike za psihijatriju Vrapče, Zagreb u kojima je provedeno istraživanje. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju potpisali su pismeni informirani pristanak. Anonimnost ispitanika sačuvana je tako što smo svima pri uključivanju nasumično dodijelili kodne brojeve na koje su se kasnije referirali svi ispitivači. Popunjene obrasce Informiranog pristanka s osobnim podacima ispitanika čuvali smo odvojeno od ispunjenih instrumenata za prikupljanje podataka. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine (251).

3.3. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su pacijenti s dijagnosticiranom PEP liječeni u psihijatrijskog ustanovi (Klinika za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Klinika za psihijatriju Vrapče).

Kriteriji uključivanja za pacijente s PEP:

- zadovoljenje kriterija za psihotičnu epizodu (šifre F20, F23, F29) prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 (165),
- PEP u pacijenata koji do primitka u kliniku nisu primali antipsihotike

Prvu kontrolnu populaciju činili su pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom. Kriteriji uključivanja za pacijente sa shizofrenijom bili su:

- zadovoljenje kriterija za shizofreniju (šifra F20) prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 (165)
- dvije ili više epizoda psihoze i trajanje bolesti minimalno pet godina u trenutku uključivanja u istraživanje

Drugu kontrolnu populaciju činile su osobe bez psihotičnog poremećaja.

Kriteriji neuključivanja za sve tri skupine ispitanika bili su:

- dob <18 godina
- mentalna retardacija
- duševna bolest u djetinjstvu koja se može prezentirati psihozom (npr. autizam)
- neurološki poremećaji
- trudnoća i dojenje
- korištenje lijekova koji bi mogli proizvesti psihotičnu reakciju
- alkoholizam i druge ovisnosti u komorbiditetu, ne računajući pušenje duhana
- ovisnost o ilegalnim psihoaktivnim tvarima

U istraživanje nisu uključeni pacijenti koji kojih je procijenjeno da je psihoza uzrokovana organskim uzrocima ili psihoaktivnim tvarima, pacijenti na prisilnoj hospitalizaciji kao niti pacijenti kojima je oduzeta poslovna sposobnost. U zdravu kontrolnu skupinu nisu uključeni ispitanici koji su imali pozitivan hereditet za psihijatrijske bolesti kao niti oni koji su ranije bili psihijatrijski liječeni.

3.4. Vrsta uzorka

Iz populacije bolesnika s PEP i populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom birali smo susljedni (engl. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu prijema bolesnika u bolnicu. Iz populacije bez psihotičnog poremećaja birali smo prigodni uzorak.

3.5. Veličina uzorka

U prvom dijelu istraživanja sudjelovalo je 80 pacijenata s PEP, 80 pacijenata sa shizofrenijom i 80 zdravih sudionika. Drugi dio istraživanja uključio je još 79 pacijenata s PEP, ukupno 159, koji su praćeni tijekom narednih 18 mjeseci od uključanja u istraživanje.

Potrebna veličina uzorka izračunata je prije početka prikupljanja podataka kao dio izračuna za potrebe svih analiza u projektu: „Biomarkeri u shizofreniji- integracija komplementarnih pristupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom“. Podaci potrebni za izračun dobiveni su pilot istraživanjem provedenim na uzorku od 14 sudionika iz populacije bolesnika s FEP liječenih u Kliničkom bolničkom centru u Zagrebu 2015. i na uzorku od 17 sudionika iz populacije bez psihotičnih simptoma. Ti sudionici pilot studije nisu bili uključeni u studiju. Planirane su statistička snaga od 0,80 i dvosmjerna statistička značajnost od $p < 0,05$ usprkos tome što je naša glavna hipoteza uistinu bila jednosmjerna. Minimalna razlika koju smatramo klinički relevantnom i koju smo željeli biti u stanju statistički značajno utvrditi određena je na $\Delta = 15$ postotnih bodova. U pilot istraživanju standardna devijacija točno prepoznatih emocija iznosila je 25 postotnih bodova kod FEP i 20 postotnih bodova u kontrolnoj skupini. Radi povećavanja pouzdanosti procijenili smo da će u glavnom istraživanju standardna devijacija biti veća, pa smo je za potrebe izračuna potrebne veličine uzorka odredili na 30 u svakom od dva uzorka. U pilot istraživanju u uzorku iz zdrave, kontrolne populacije ukupno je točno prepoznato 85% emocija. Uz očekivanu standardnu devijaciju od 30, minimalnu ciljanu razliku 15 postotnih bodova te 85% točno prepoznatih emocija u uzorku iz kontrolne populacije, radilo se o standardiziranoj veličini učinka Cohenov $d = 0,50$. Pod tim uvjetima i planiranu analizu Mann-Whitney U testom bilo nam je potrebno $n = 67$ sudionika u svakoj skupini. Predviđajući do 15% pogrešno prikupljenih podataka, početna potrebna veličina uzorka procijenjena je na $n = 79$ sudionika u svakoj skupini što smo zaokružili na 80 u svakoj skupini. Izračun potrebne veličine uzorka proveli smo u programu PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, SAD.

3.6. Glavni ishod

Glavne mjere ishoda su metrički parametri koji opisuju razlike u prepoznavanja emocija iz izraza lica na temelju Penn Emotion Recognition Task (ER40) (252) između tri skupine ispitanika i između pacijenata s PEP u akutnoj fazi psihoze i nakon 18 mjeseci liječenja.

3.7. Sporedni ishodi

Sporedne mjere ishoda bile su metrički parametri koji se odnose na povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s psihopatologijom i kvalitetom života u pacijenata s PEP i shizofrenijom te s funkcionalnošću pacijenata s PEP.

3.8. Postupci

Klinička procjena simptoma i postavljanje dijagnoze učinjena je uz pomoć detaljnog kliničkog psihijatrijskog intervjua i objektivnih psihijatrijskih ljestvica:

a) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (253)

PANSS je široko prihvaćena ljestvica za procjenu psihotičnih simptoma koja se često koristi u različitim istraživanjima koja uključuju ispitanike sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima. Sastoji se od ukupno 30 čestica koje su podijeljene u tri domene: pozitivnu (7 čestica), negativnu (7 čestica) i domenu opće psihopatologije (16 čestica). Svaka čestica se vrednuje na skali od 1 („odsutno“) do 7 („ekstremno“), s maksimalnim rezultatom od 210 i minimalnim od 30 bodova. Što je veći broj bodova, psihopatologija je ozbiljnija.

b) The Calgary Depression Scale for Schizophrenia, (CDSS) (254)

CDSS je ljestvica za procjenu simptoma depresije u različitim populacijama bolesnika sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima, a pokazala je i dobre psihometrijske u procjeni ovih simptoma u ranoj fazi bolesti (255). Sastoji se od 9 čestica (depresija, beznadnost, samoomalovažavanje, osjećaj krivnje, patološka krivnja, jutarnja depresija, rano buđenje, samoubojstvo, uočena depresija) koje se boduju od 0 („ne postoji“) do 3 („jaka“). Veći broj bodova označava ozbiljnije simptome depresije.

c) Global assessment of functioning (GAF) (256)

GAF je ljestvica koja se koristi u procjeni oštećenja u socijalnom, profesionalnom i psihološkom funkcioniranju. Funkcioniranje se procjenjuje od 0 („Neadekvatna informacija), 1-10 („Trajna opasnost od ozbiljnog ozljeđivanja sebe ili drugih (rekurentna nasilnost) ILI trajna nesposobnost održavanja minimalne osobne higijene ILI ozbiljan pokušaj suicida s jasnim namjerama da se ubije“) do 91-100 („Nema simptoma. Odlično funkcioniranje na širokom polju aktivnosti, životni problemi nikad ne izgledaju kao da izmiču iz ruku, tražen/a je zbog svojih pozitivnih osobina.“). Što je veći broj bodova, funkcioniranje je bolje.

Za procjenu emocionalnog prepoznavanja emocija iz izraza lica korišten je specifičan test koji je i ranije korišten u procjeni prepoznavanja emocija u različitim studijama:

- Penn Emotion Recognition Task (ER40) (252)

ER40 ispituje prepoznavanje četiri emocije te emocionalno neutralnog izraza lica. Svaki od navedenih pet izraza lica prikazan je na osam fotografija (ukupno 40 fotografija) koje se jedna po jedna prikazuju na monitoru (primjeri fotografija prikazani su na Slici 3). Zadatak ispitanika je procijeniti izraz lica na svakoj od fotografija i na papiru napisati koji od ponuđenih izraza prepoznaje. ER40 je kao jedan od testova s najjačim psihometrijskom osobinama za procjenu emocionalnog prepoznavanja i socijalne kognicije preporučan kao metoda u kliničkim istraživanjima (257).



Slika 3. Primjeri facijalnih izražavanja emocija u ER40

Za procjenu impulzivnosti, agresivnosti i kvalitete života korišteni su sljedeći upitnici za samostalno ispunjavanje:

- procjena impulzivnosti: *The Barratt Impulsiveness Scale-11*, BIS-11 (258)

BIS-11 je samoocjenski upitnik za procjenu impulzivnosti koji se sastoji od 30 čestica. Čestice su podijeljene u šest faktora prvog reda: pažnja (5 čestica), kognitivna nestabilnost (3 čestice), motorika (7 čestica), ustrajnost (četiri čestice), samokontrola (6 čestica), kognitivna kompleksnost (5 čestica) tj. u tri faktora drugog reda: pažnja (8 čestica), motorika (11 čestica), neplaniranje (11 čestica). Veći broj bodova označava veću sklonost impulzivnom ponašanju.

- procjena agresivnosti: *The Aggression questionnaire*, AQ (259)

AQ je samoocjenski upitnik sastavljen od 34 čestice za procjenu agresivnosti u odrasloj populaciji. Uz ukupan broj bodova, AQ se može podijeliti i u četiri podljestvice: fizička agresija (9 čestica),

verbalna agresija (5 čestica), ljutnja (8 čestica) i hostilnost (8 čestica). Viši broj bodova (ukupno i po podljestvicama) označava veću sklonost agresivnom ponašanju.

- procjena kvalitete života: The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-BREF) (260)

WHOQOL-BREF se koristi u procjeni ukupne percepcije kvalitete života i zdravlja, kao i za procjenu četiri specifične domene: domena fizičkog zdravlja, psihološka domena, domena socijalnih odnosa i domena okruženja. Veći broj bodova označava bolju procijenjenu kvalitetu života.

3.9. Protokol prikupljanja podataka

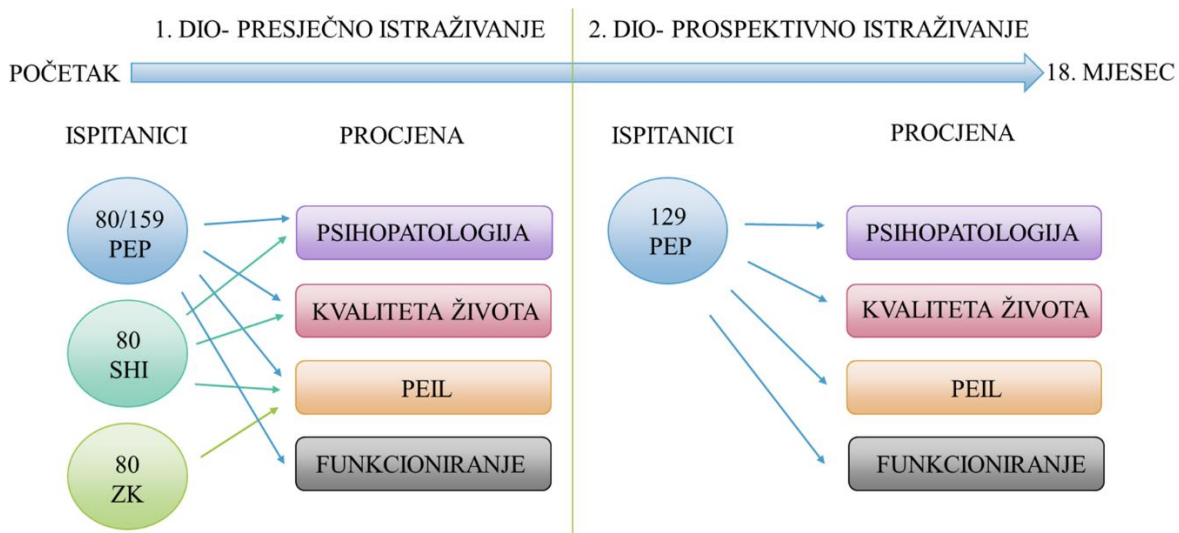
Tijekom akutne faze bolesti, a po postizanju inicijalne suradljivosti do dva tjedna od primitka na liječenje, obje skupine pacijenata uključene u istraživanje prošle su kliničku procjenu simptoma korištenjem testova za procjenu psihopatologije i depresije, procjenu prepoznavanja emocija iz izraza lica te su riješili samoocjenske upitnike za procjenu impulzivnosti, agresivnosti i kvalitete života. Pacijentima s PEP dodatno je procijenjena funkcionalnost korištenjem adekvatne ljestvice. Ispitanicima iz zdrave kontrole skupine procjenjivana je sposobnost prepoznavanja emocija iz izraza lica.

Nakon 18 mjeseci praćenja i standardnog liječenja, ponovljena je cjelokupna procjena pacijenata s PEP.

Tablica 1. Plan prikupljanja podataka

Mjere	0. mjesec			18. mjesec
	PEP	SHI	ZKP	PEP
ER40	+	+	+	+
PANSS	+	+		+
CDSS	+	+		+
BIS-11	+	+		+
AQ	+	+		+
WHOQOL-BREF	+	+		+
GAF	+			+

Kratice: PEP= pacijenti s prvom epizodom psihoze; SHI= pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZK= zdrava kontrolna skupina; ER40= Penn Emotion Recognition Task; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS= Calgary Depression Scale for Schizophrenia; BIS-11= The Barratt Impulsiveness Scale-11; AQ= The Aggression questionnaire, WHOQOL-BREF= The World Health Organization Quality of Life Assessment



Slika 4. Struktura protokola istraživanja

Kratice: PEP= pacijenti s prvom epizodom psihoze; SHI= pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZK= zdrava kontrolna skupina; PEIL= prepoznavanje emocija iz izraza lica

3.10. Statistička raščlamba

Prvu hipotezu provjerili smo dvjema analizama u koje smo kao zavisnu varijablu uvrstili ukupan postotak točno prepoznatih emocija u ER40, kao neovisne varijable binarne nominalne varijable koje predstavljaju uzorak iz populacije PEP ili iz populacije osoba bez psihoza u prvoj analizi te populacije PEP ili populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom u drugoj analizi. U prvom koraku obje smo analize proveli bivarijabilno pomoću Mann-Whitney U testa (Wilcoxonovog testa sume rangova), a u drugom multivarijabilno kvantitnom (medijan) regresijskom analizom uz uključivanje dobi izražene u godinama i spola, kako bismo kontrolirali njihov mogući zbunjujući učinak. Rezultate testiranja prve hipoteze prikazali smo kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) postotka točno prepoznatih emocija, kao apsolutnu razliku (Δ) između medijana postotka točno prepoznatih emocija u svakoj od dvije ispitivane skupine uz Bonett-Priceove 95%-tne intervale pouzdanosti (IP) te razlike, kao relativnu razliku ($\Delta\%$) između medijana postotka točno prepoznatih emocija u skupini bolesnika s PEP u odnosu na medijan postotka točno prepoznatih emocija u skupini osoba bez psihoze u prvoj analizi te u skupini bolesnika sa shizofrenijom u drugoj analizi uz 95%-tne IP te relativne razlike i prikazali statističku značajnost razlika izračunatih kvantilnom regresijom. Sve medijane, IKR, 95%-tne IP, apsolutne i relativne razlike prikazali smo prije i nakon prilagodbe za dvije spomenute potencijalno zbunjujuće varijable. U bivarijabilnoj analizi kao standardizirane mjere veličine učinka izračunali smo Cliffov delta (δ), odnosno razliku između vjerojatnosti da nasumično izabrani ispitanik iz ciljane skupine (npr. pacijenti s PEP) ima bolje prepoznavanje emocija iz izraza lica od nasumično

izabranog ispitanika i kontrolne skupine (npr. pacijenti sa shizofrenijom ili zdravi ispitanici) i vjerojatnosti da nasumično izabrani ispitanik iz kontrolne skupine ima bolje prepoznavanje emocija od nasumičnog ispitanika iz ciljane skupine. Provjeru prve hipoteze na razini specifičnih emocija proveli smo jednako kao i opisanu analizu ukupno točno prepoznatih emocija, samo što smo u pet regresijskih analiza umjesto ukupnog rezultata, kao ishod uvrstili postotak točno prepoznate svake od četiri ispitivane emocije te postotak točno prepoznatih neutralnih izraza lica. Statističke značajnosti razlika u točnom prepoznavanju svake pojedine emocije korigirali smo za višestruka testiranja Benjamini-Hochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića (SLO) (engl. *False discovery rate*) od <10%.

Provjeru druge hipoteze učinili smo Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova. Rezultate smo prikazati kao medijane razlika u postotku točno prepoznatih emocija kod pojedinih bolesnika, a ne kao razliku medijana. Kao standardiziranu mjeru veličine učinka izračunali smo r_w kao Z /kvadratni korijen od broja ispitanika. Statističku značajnost također smo korigirali Benjamini-Hochbergovom metodom uz SLO <10%. S obzirom da su nakon 18 mjeseci praćenja nedostajali podaci za više od 5% bolesnika, učinili smo analizu osjetljivosti tako što smo svim bolesnicima koji su izgubljeni za praćenje, u drugom mjerenju pridružili vrijednosti koje promoviraju nul hipotezu, odnosno jednake vrijednosti postotka prepoznavanja emocija kakve su imali u prvom mjerenju tijekom akutne faze. Drugu nul hipotezu smatrali smo opovrgnutom ako je razlika između dva mjerenja bila statistički značajna i nakon opisanog pridruživanja vrijednosti koje promoviraju nul hipotezu o nepostojanju razlike nakon 18 mjeseci standardnog liječenja.

Treću i četvrtu hipotezu testirali smo hijerarhijskom višestrukom linearnom regresijom, kvantilnim regresijama i Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga (ρ). Statistička značajnost je također bila korigirana Benjamini-Hochbergovom metodom uz SLO<10%. Dvosmjernu razinu statističke značajnosti odredili smo na $p<0,05$, a sve IP na 95%-tnoj razini. Statističku raščlambu učinili smo pomoću programa R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzoraka ispitanika u presječnom dijelu istraživanja

4.1.1. Sociodemografske karakteristike

U presječnom dijelu istraživanja uključeno je 80 bolesnika s PEP, 80 iz kontrolne populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom i 80 iz kontrolne populacije bez dijagnosticiranog mentalnog poremećaja. Uzorak bolesnika s PEP bio je dobnog raspona od 18 do 53 godine s medijanom (IKR) 23 (20-32) godine (Tablica 2). Više od polovice ispitanika, njih 44/80 (55,0%) iz ciljane populacije bilo je mlađe od 25 godina, 23 (28,7%) bilo ih je u dobi od 25 do 35 godina, 8 (10,0%) 35 do 44 godine te njih 5 u dobi ≥ 45 godina. U uzorku iz zdrave, kontrolne populacije bilo je više žena i zaposlenih nego u uzorku iz populacije s PEP (Tablica 2). Dobno i obrazovanjem bili su usporedivi s ispitanicima s PEP, ali su češće imali djecu. Bolesnici iz kontrolne populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom bili su usporedive spolne i obrazovne strukture, ali su bili stariji, rjeđe zaposleni i češće s djecom.

Tablica 2. Sociodemografske karakteristike ispitanika

	PEP (n=80)	SHI (n=80)	ZK (n=80)
Spol			
muški	49 (61,3)	53 (66,3)	44 (55,0)
ženski	31 (38,8)	27 (33,8)	36 (45,0)
Dob (godine), medijan (IKR)	23 (20-32)	36 (30-47)	22 (22-23)
Obrazovanje			
osnovna ili srednja škola	68 (85,0)	66 (82,5)	67 (83,8)
viša ili visoka škola	12 (15,0)	14 (17,5)	13 (16,2)
Imanje djece	8 (10,0)	20 (25,0)	12 (15,0)
Zaposleni	27 (33,8)	19 (23,8)	33 (41,3)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika, ako nije drukčije navedeno.

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZK= uzorak iz zdrave, kontrolne populacije; IKR= interkvartilni raspon

4.1.2. Kliničke karakteristike

Najveće razlike između ciljane populacije s PEP i kontrolne populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom uočene su u broju prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, pokušaju suicida i strukturi psihijatrijske farmakoterapije (Tablica 3). Bolesnici s PEP češće su liječeni monoterapijom antipsihoticima, češće antipsihoticima druge generacije i vrlo rijetko dugodjelujućim intramuskularnim oblicima lijekova. Dodatno liječenje anksioliticima i stabilizatorima raspoloženja bilo je usporedive učestalosti između dvije skupine psihijatrijskih bolesnika, ali su bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom izrazito češće bili liječeni i antidepresivima.

Tablica 3. Kliničke karakteristike uzoraka ispitanika

	PEP (n=80)	SHI (n=80)
Dob pri početku bolesti (godine), medijan (IKR)	23 (20-30)	25 (20-29)
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, medijan (IKR)	1 (1-1)	5 (3-9)
Psihijatrijski hereditet	36 (45,0)	31 (38,8)
Pokušaj suicida	6 (7,5)	17 (21,3)
Antipsihotici		
monoterapija	39 (48,8)	22 (27,5)
kombinacija dva lijeka	35 (43,8)	43 (53,8)
kombinacija tri lijeka	6 (7,5)	15 (18,8)
Generacija antipsihotika		
prva generacija	26 (32,5)	38 (47,5)
druga generacija	74 (92,5)	61 (76,3)
Način primjene antipsihotika		
oralno	77 (96,3)	75 (93,8)
intramuskularno (depot)	5 (6,3)	31 (38,8)
Anksiolitici	51 (63,7)	48 (60,0)
Stabilizatori raspoloženja	18 (22,5)	14 (17,5)
Antidepresivi	3 (3,8)	12 (15,0)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika, ako nije drukčije navedeno.

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZK= uzorak iz zdrave, kontrolne populacije; IKR= interkvartilni raspon

4.1.3. Psihopatološke karakteristike i kvaliteta života

Najveće razlike između ciljane populacije bolesnika s PEP i kontrolne populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom uočene su u ukupnom rezultatu originalne PANSS ljestvice s česticama raspona 1 do 7, na rezultatima PANSS sub-ljestvica pozitivnih i općih psihotičnih simptoma te u kvaliteti socijalnih odnosa subjektivno procijenjenoj pomoću WHOQOL upitnika kvalitete života (Tablica 4).

Tablica 4. Psihopatološke karakteristike ispitanika i kvaliteta života

	PEP (n=80)	SHI (n=80)	Δ (95% IP)
PANSS			
ukupni rezultat	101 (84-118)	81 (70-93)	20 (12-29)
pozitivni simptomi	28 (21-32)	20 (15-24)	8 (5-11)
negativni simptomi	24 (19-30)	24 (19-27)	0 (-3-3)
opći simptomi	50 (40-57)	38 (33-42)	12 (9-15)
CDSS	2 (0-6)	2 (0-7)	0 (-2-2)
Agresivnost (AQ)			
ukupni rezultat	75 (60-87)	74 (62-85)	1 (-8-9)
fizička	23 (20-27)	23 (19-27)	0 (-2-3)
verbalna	14 (10-17)	13 (11-17)	1 (-1-3)
ljutnja	20 (14-23)	19 (16-23)	1 (-2-4)
hostilnost	17 (12-23)	17 (12-22)	0 (-3-3)
Impulzivnost (BIS-11)			
ukupni rezultat	65 (60-71)	62 (57-69)	4 (0-6)
pažnja	11 (10-13)	10 (8-12)	1 (0-2)
motorika	13 (12-15)	13 (11-16)	0 (-1-1)
neplaniranje	12 (10-14)	27 (22-29)	0 (-2-2)
Kvaliteta života (WHOQOL)			
ukupni rezultat	68 (61-78)	69 (56-81)	-1 (-6-5)
tjelesno zdravlje	75 (63-81)	75 (63-81)	0 (-9-9)
psihološko zdravlje	69 (56-81)	69 (56-81)	0 (-9-9)
socijalni odnosi	56 (50-75)	69 (58-81)	-13 (-25- -1)
okruženje	75 (63-81)	69 (58-81)	6 (-4-16)

Podaci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS= The Calgary Depression Scale for Schizophrenia; AQ= The Aggression questionnaire; BIS-11= The Barratt Impulsiveness Scale-11; WHOQOL= The World Health Organization Quality of Life Assessment; PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; Δ = apsolutna

razlika između medijana; 95% IP= Bonett-Price 95%-tni interval pouzdanosti apsolutne razlike između dva medijana

4.2. Oštećenja prepoznavanja emocija iz izraza lica u bolesnika s PEP

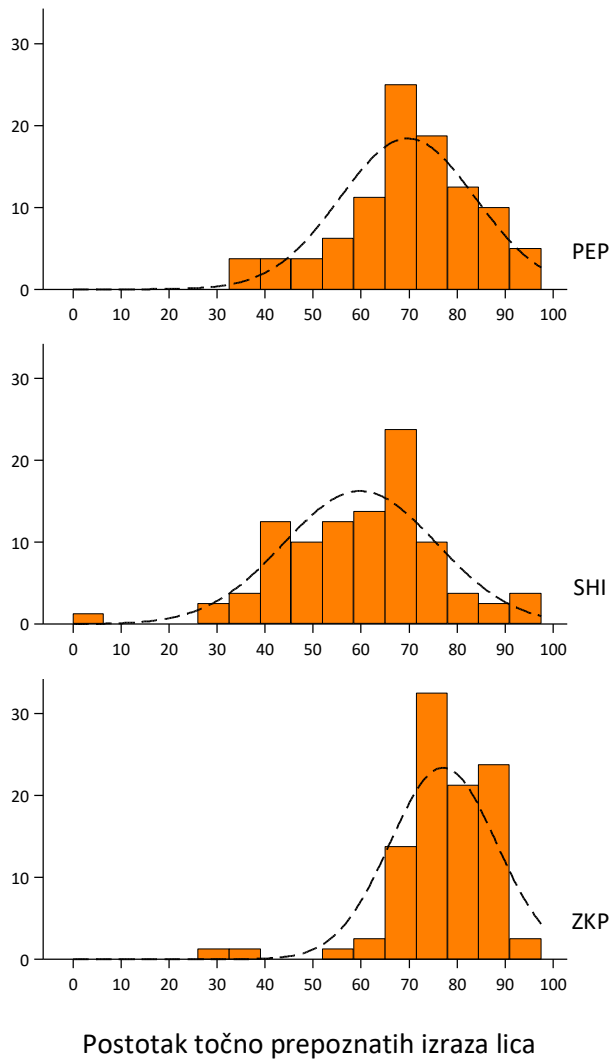
4.2.1. Sve emocije

Raspodjele točno prepoznatih svih emocija statistički su značajno odstupale od normalne raspodjele u uzorcima iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom (Shapiro-Wilk test: $V=2,58$; $z=2,08$; $p=0,019$) i iz zdrave kontrolne populacije (Shapiro-Wilk test, $V=9,34$; $z=4,90$; $p<0,001$) (Slika 5). Raspodjela točno prepoznatih svih emocija u uzorku iz populacije s PEP nije statistički značajno odstupala od normalne (Shapiro-Wilk test, $V=1,82$; $z=1,31$; $p=0,100$). Prema Tukeyevom kriteriju u uzorku iz populacije s PEP prepoznata su tri ispitanika s postotkom točno prepoznatih svih emocija za $>1,5$ interkvartilnih raspona ispod donjeg kvartila rezultata svih ispitanika (postotak točno prepoznatih svih emocija: 33% i dva ispitanika s po 35%) (Slika 6). U uzorku iz populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom nije bilo ispitanika koji bi prema Tukeyevom kriteriju izrazito odstupali od medijana rezultata svih ispitanika, a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije takvih je ispitanika bilo troje (postotak točno prepoznatih svih emocija: 28%, 33% i 58%).

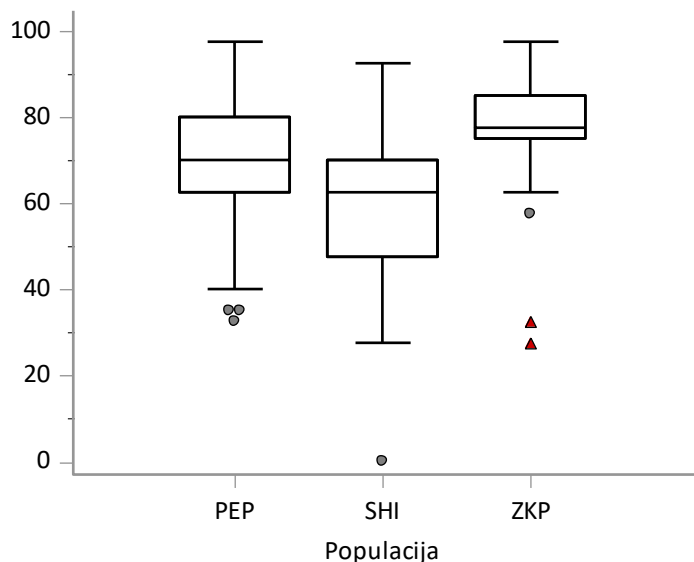
U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) postotka točno prepoznatih svih emocija iznosio je 70 (63-80), u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom 63 (48-70), a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije 78 (75-85) (Slika 6). Bivarijabilna razlika $\Delta=-8$ (95% IP -12 do -3) između ispitanika s PEP i zdravih ispitanika bila je statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=3,82$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,35$ (95% IP -0,50 do -0,17)). Postojalo je 30% vjerojatnosti da će nasumično izabrani ispitanik s PEP imati bolje prepoznavanje svih emocija, 5% vjerojatnosti da će ispitanik s PEP i ispitanik iz zdrave skupine kontrolne skupine imati jednako dobro prepoznavanje svih emocija te 65% vjerojatnosti da će nasumično izabrani ispitanik iz zdrave kontrolne skupine imati bolje prepoznavanje emocija (Slika 7). I $\Delta=8$ (95% IP 2 do 13) bivarijabilne razlike u postotku točno prepoznatih svih emocija između skupine s PEP i skupine s dijagnosticiranom shizofrenijom bila je statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=4,17$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=0,38$ (95% IP 0,21 do 0,53)) (Slika 8). Bivarijabilna razlika između bolesnika s dijagnosticiranim shizofrenijom i zdrave kontrolne skupine od $\Delta=-15$ (95% IP -20 do -10), također je bila statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=7,46$, $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,68$ (95% IP -0,79 do -0,53)) (Slika 9).

Nakon prilagodbe za dob i spol, razlika medijana točno prepoznatih svih emocija između uzoraka iz populacije s PEP i zdrave kontrolne populacije bila je statistički značajna (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-8$ (95% IP -12 do -3); $\Delta\%=-10\%$ (95% IP -15% do -4%); SLO<10). Dakle, u prosjeku su ispitanici s PEP 10% i nakon prilagodbe za spol i dob, lošije prepoznavali sve emocije nego ispitanici iz zdrave kontrolne populacije (Tablica 6). Ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom statistički su značajno lošije prepoznavali sve emocije nego ispitanici iz zdrave kontrolne populacije (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-18$ (95% IP -25 do -10); $\Delta\%=-23\%$ (95% IP -32% do -13%); $p<0,001$; SLO<10). Dakle, ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom u prosjeku su za 23% lošije prepoznavali sve emocije nego ispitanici iz zdrave kontrolne populacije, nakon prilagodbe za dob i spol. Na koncu i razlika u medijanu točno prepoznatih svih emocija između ispitanika s PEP i onih s dijagnosticiranom shizofrenijom, također je bila statistički značajna (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=8$ (95% IP 1 do 15); $\Delta\%=13\%$ (95% IP 2% do 24%); $p=0,020$; SLO<10%). Ispitanici s PEP u prosjeku su 13% bolje prepoznavali sve emocije nego ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol.

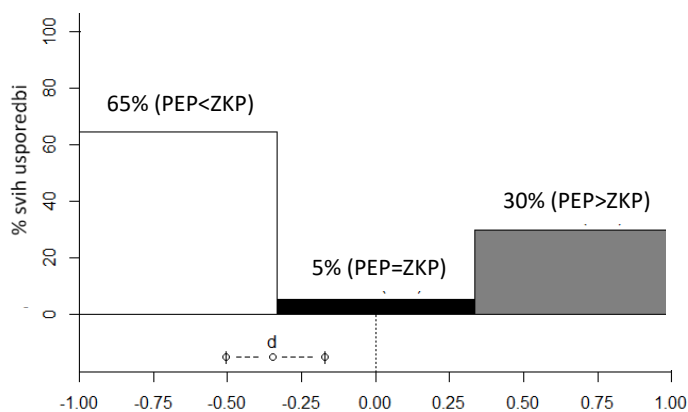
Ovime smo potvrdili prvi dio naše prve hipoteze, odnosno dokazali da pacijenti s PEP pokazuju oštećenja općenitog emocionalnog prepoznavanja u odnosu na zdravu populaciju, ali manja nego pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom.



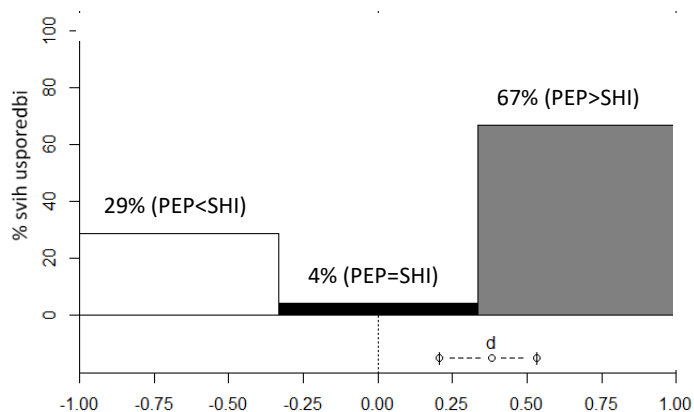
Slika 5. Histogrami raspodjela točno prepoznatih svih emocija u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



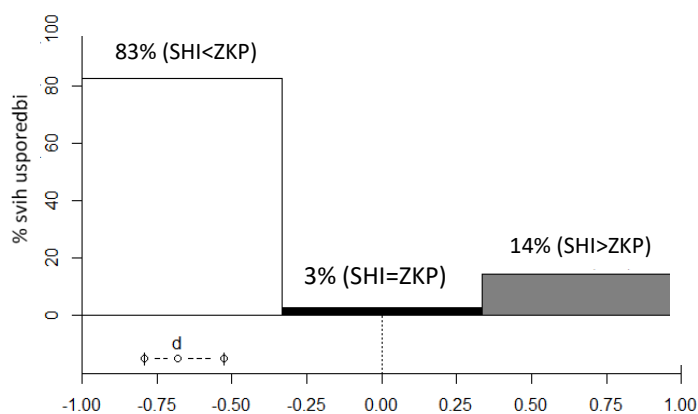
Slika 6. Dijagram pravokutnika točno prepoznatih svih emocija u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila, a crveni trokutići ispitanike s rezultatom za 3 interkvartilna raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila



Slika 7. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja svih emocija u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



Slika 8. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja svih emocija u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



Slika 9. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja svih emocija u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)

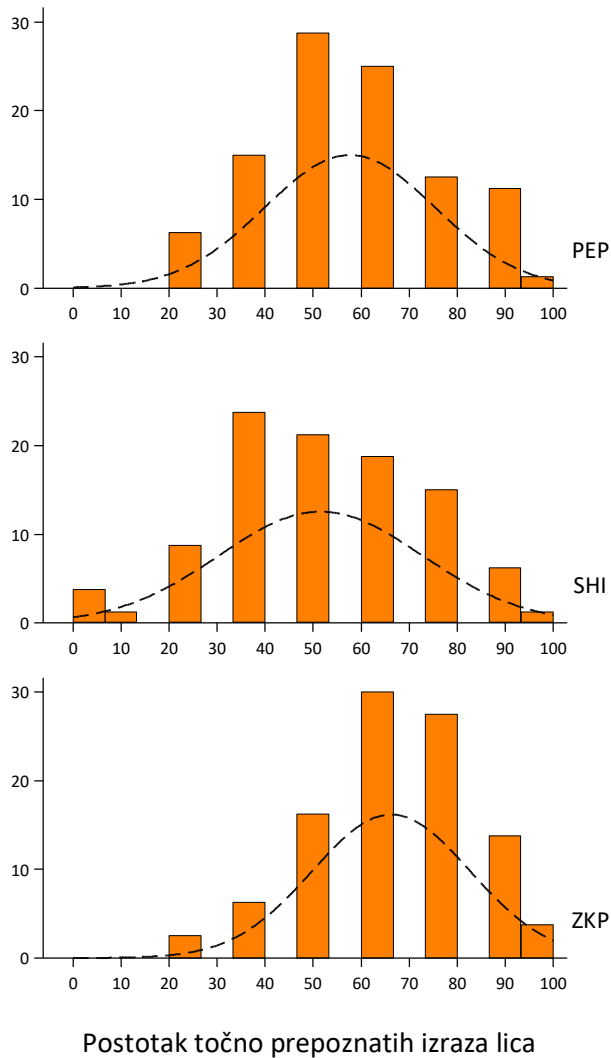
4.2.2. Ljutnja

Raspodjele točno prepoznate ljutnje nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele niti u jednom od naša tri uzorka. (Shapiro-Wilk test: PEP $V=1,91$; $z=0,38$; $p=0,3506$; SHI $V=0,82$; $z=-0,43$; $p=0,666$; ZKP $V=0,30$; $z=-2,65$; $p=0,996$) (Slika 10). Prema Tukeyevom kriteriju, u uzorku iz populacije bolesnika s PEP prepoznali smo jednog ispitanika s rezultatom koji je izrazito odstupao od medijana svih rezultata (postotak točno prepoznate ljutnje: 100%) (Slika 11) te dva ispitanika iz uzorka iz zdrave kontrolne populacije čije je prepoznavanje ljutnje bilo izrazito loše (postotak točno prepoznate ljutnje: 25% u oba slučaja).

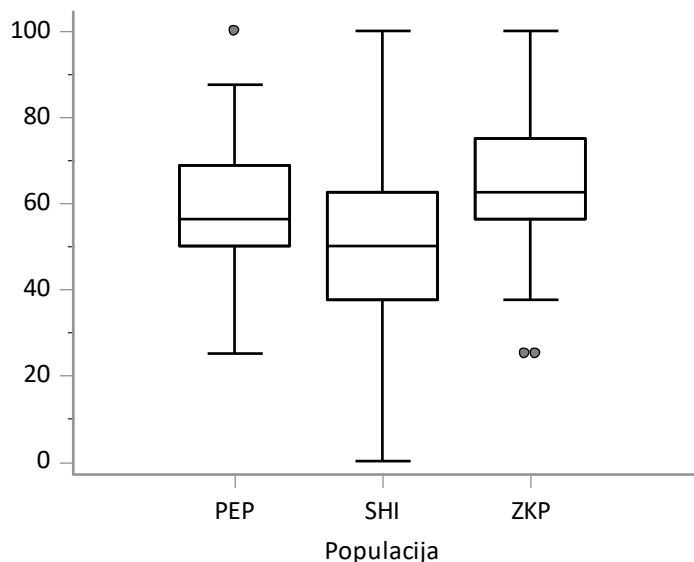
U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) postotka točno prepoznate ljutnje iznosio je 56 (50-69), u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom 50 (38-63), a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije 63 (56-75) (Slika 11). Bivarijabilna razlika u postotku točno prepoznate ljutnje bila je statistički značajna između ispitanika s PEP i ispitanika iz zdrave kontrolne skupine (Mann-Whitney test, $z=3,21$; $p<0,001$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=-0,29$ (95% IP -0,45 do -0,11) (Slika 12). Bivarijabilna razlika između skupine s PEP i ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=1,76$; $p=0,078$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=0,16$ (95% IP -0,02 do 0,33) (Slika 13). Bivarijabilna razlika između bolesnika s dijagnosticiranim shizofrenijom i zdrave kontrolne skupine bila je statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=-4,52$, $p<0,001$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=-0,41$ (95% IP -0,55 do -0,24) (Slika 14).

Nakon prilagodbe za dob i spol, razlika medijana točno prepoznate ljutnje između ispitanika s PEP i zdravih ispitanika bila je statistički značajna (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-13$ (95% IP -18 do -7); $\Delta\%=-19\%$ (95% IP -26% do -10%); $p<0,001$; $SLO<10$). Ispitanici s PEP su u prosjeku 19% lošije prepoznavali ljutnju nego zdravi ispitanici (Tablica 6). Ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom statistički su značajno lošije prepoznavali ljutnju nego zdravi ispitanici (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-13$ (95% IP -23 do 0); $\Delta\%=-19\%$ (95% IP -33% do -0%); $p=0,025$; $SLO<10$). Ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom u prosjeku su za 13% lošije prepoznavali ljutnju nego zdravi ispitanici nakon prilagodbe za dob i spol. Između ispitanika s PEP i onih sa shizofrenijom, utvrđena je statistički značajna razlika u medijanu točnog prepoznavanja ljutnje (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=13$ (95% IP 3 do 22); $\Delta\%=29\%$ (95% IP 7% do 49%); $p=0,014$; $SLO<10$). Ispitanici s PEP u prosjeku su 29% bolje prepoznavali ljutnju nego ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol.

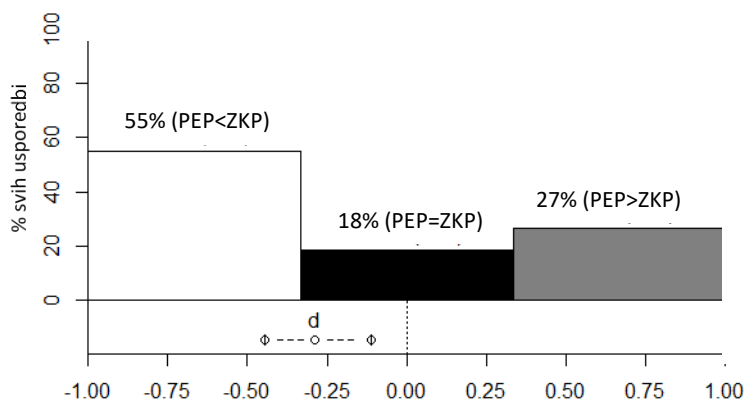
Ovime smo potvrdili dio prve hipoteze prema kojem pacijenti s PEP pokazuju oštećenja prepoznavanja ljtjnje u odnosu na zdravu populaciju, ali manja nego pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom.



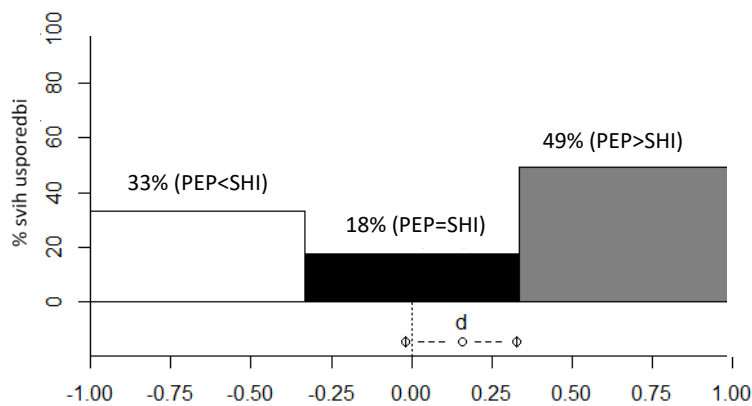
Slika 10. Histogrami raspodjela točno prepoznate ljtjnje u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



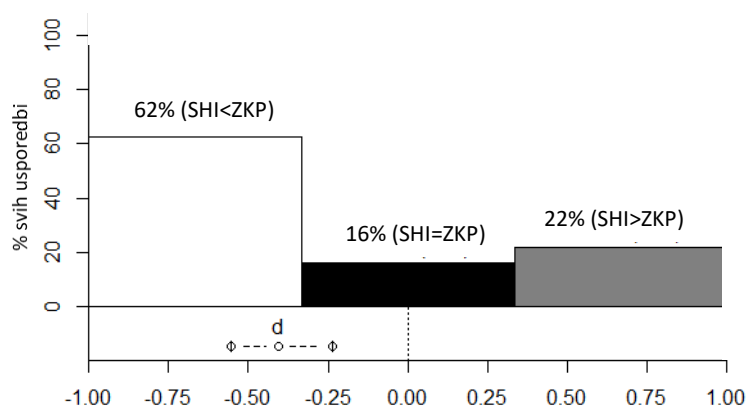
Slika 11. Dijagram pravokutnika točno prepoznate ljtunje u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila



Slika 12. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja ljtunje u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d= Clifffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



Slika 13. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja ljutnje u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



Slika 14. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja ljutnje u skupini sa shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)

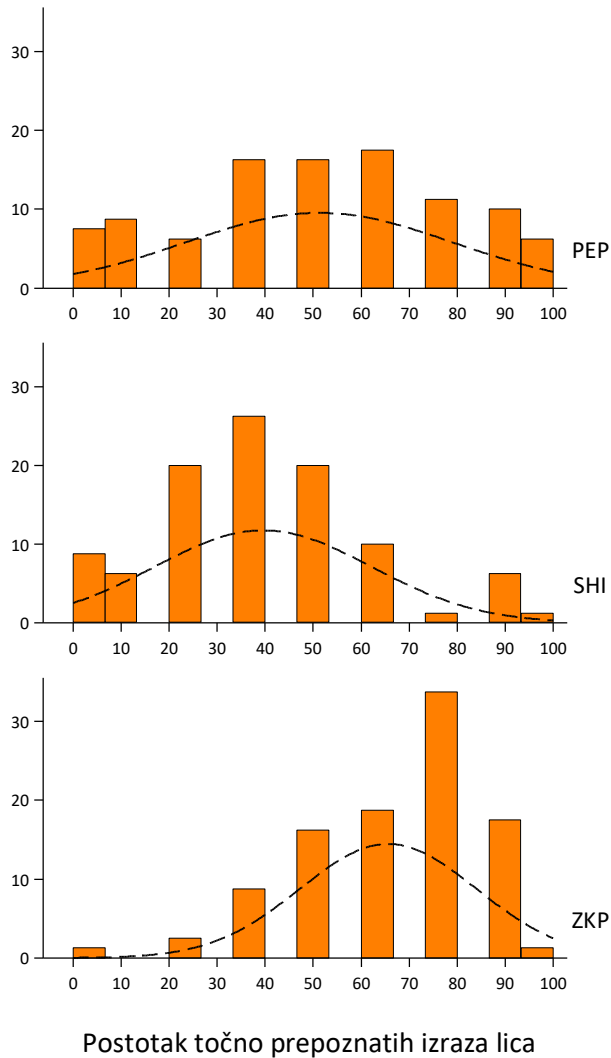
4.2.3. Strah

Raspodjele točno prepoznatog straha nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele uzorcima iz populacije s PEP i shizofrenijom (Shapiro-Wilk test: PEP $V=0,56$; $z=-1,29$; $p=0,902$; SHI $V=1,71$; $z=1,17$; $p=0,120$), ali jesu u uzorku iz zdrave kontrolne populacije (Shapiro-Wilk test: $V=2,86$; $z=2,30$; $p=0,011$) (Slika 15). Prema Tukeyevom kriteriju, u uzorku iz populacije bolesnika s PEP nije bilo ispitanika čiji bi rezultati izrazito odstupali od medijana rezultata svih ispitanika. U uzorcima iz populacije bolesnika sa shizofrenijom i iz zdrave kontrolne populacije prepoznat je po jedan takav ispitanik (Slika 16).

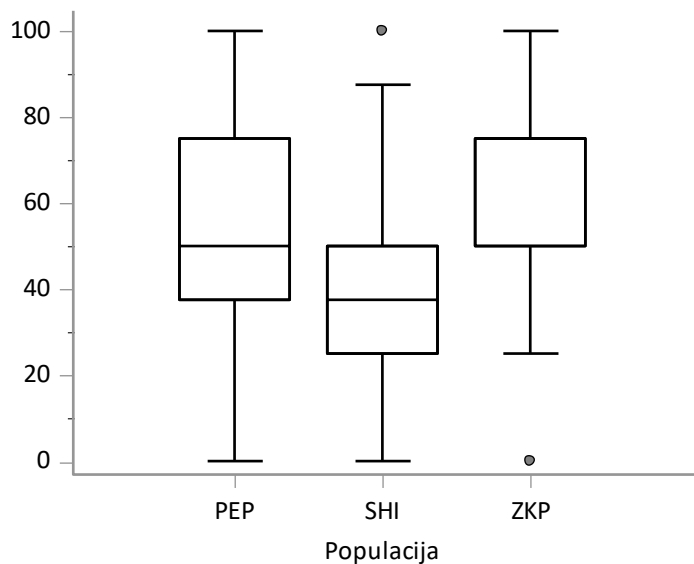
U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) točno prepoznatog straha iznosio je 50 (38-75) posto, u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom 38 (25-50) posto, a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije 75 (50-75) posto (Slika 16). U bivarijabilnim analizama uzorci iz sve tri populacije bili su međusobno statistički značajno različiti. PEP u odnosu na zdrave ispitanike (Mann-Whitney test, $z=3,52$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,32$ (95% IP -0,48 do -0,14) (Slika 17). PEP u odnosu na ispitanike s dijagnosticiranom shizofrenijom (Mann-Whitney test, $z=2,99$; $p=0,002$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=0,27$ (95% IP 0,09 do 0,43) (Slika 18). Bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom u odnosu na ispitanike iz zdrave kontrolne populacije (Mann-Whitney test, $z=-6,99$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,63$ (95% IP -0,75 do -0,48) (Slika 19).

Nakon prilagodbe za dob i spol, razlika medijana postotka točno prepoznatog straha između ispitanika s PEP i zdravih ispitanika bila je statistički značajna (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-14$ (95% IP -23 do -5); $\Delta\%=-19\%$ (95% IP -31% do -7%); $p=0,002$; SLO $<10\%$). Ispitanici s PEP su u prosjeku 19% lošije prepoznavali strah nego zdravi ispitanici, nakon prilagodbe za dob i spol (Tablica 6). Ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom statistički su značajno i izrazito lošije prepoznavali strah nego zdravi ispitanici (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-38$ (95% IP -49 do -26); $\Delta\%=-51\%$ (95% IP -65% do -35%); $p<0,001$; SLO <10) nakon prilagodbe za dob i spol. Između uzorka iz populacije bolesnika s PEP i onih s dijagnosticiranom shizofrenijom nije utvrđena statistički značajna razlika u prepoznavanju facijalne ekspresije straha (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=13$ (95% IP 0 do 26); $\Delta\%=34\%$ (95% IP 0% do 68%); $p=0,063$; SLO >10). Na temelju ovog istraživanja nije uz 95%-tnu pouzdanost moguće tvrditi da bolesnici s PEP bolje ili lošije prepoznaju strah nego ispitanici s dijagnosticiranom shizofrenijom.

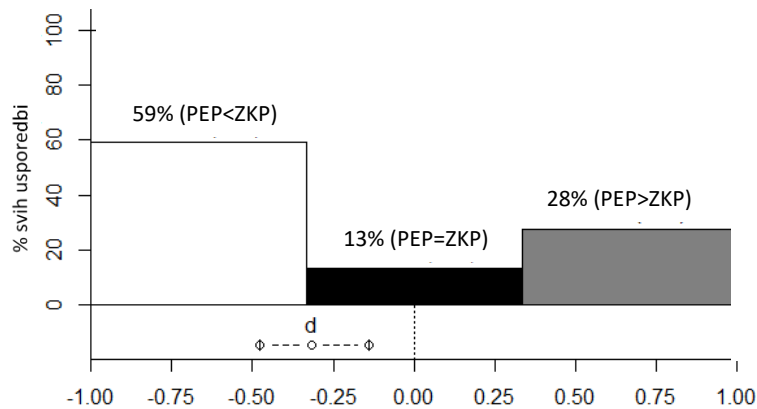
Ovime smo potvrdili dio prve hipoteze prema kojem pacijenti s PEP pokazuju oštećenja prepoznavanja straha u odnosu na zdravu populaciju, ali nismo potvrdili drugi dio hipoteze prema kojem su ta oštećenja u njih manja nego u bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom.



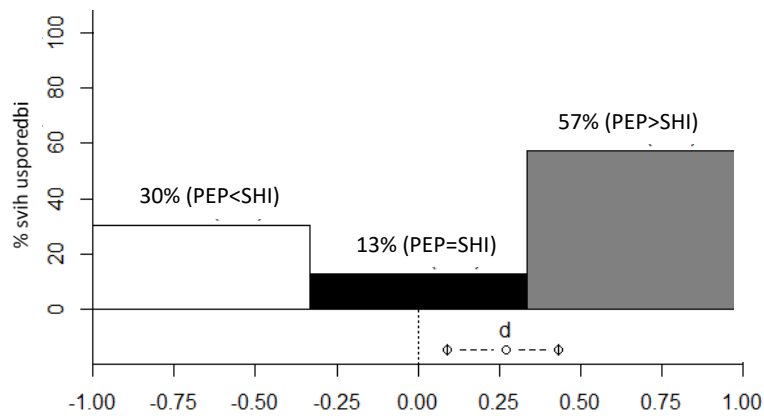
Slika 15. Histogrami raspodjela točno prepoznatog straha u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



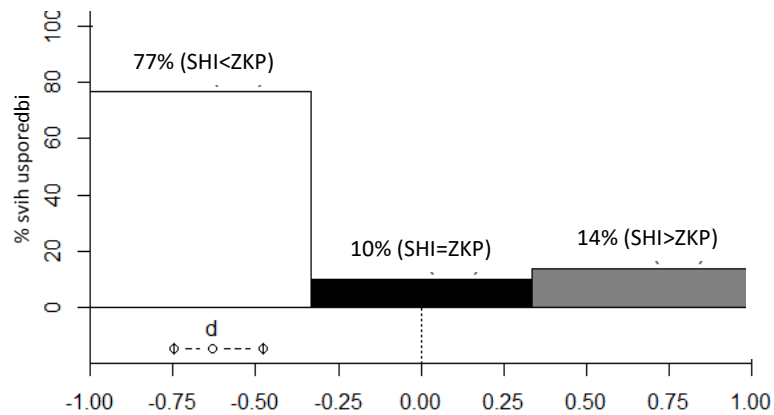
Slika 16. Dijagram pravokutnika točno prepoznatog straha u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila



Slika 17. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja straha u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d= Clifffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



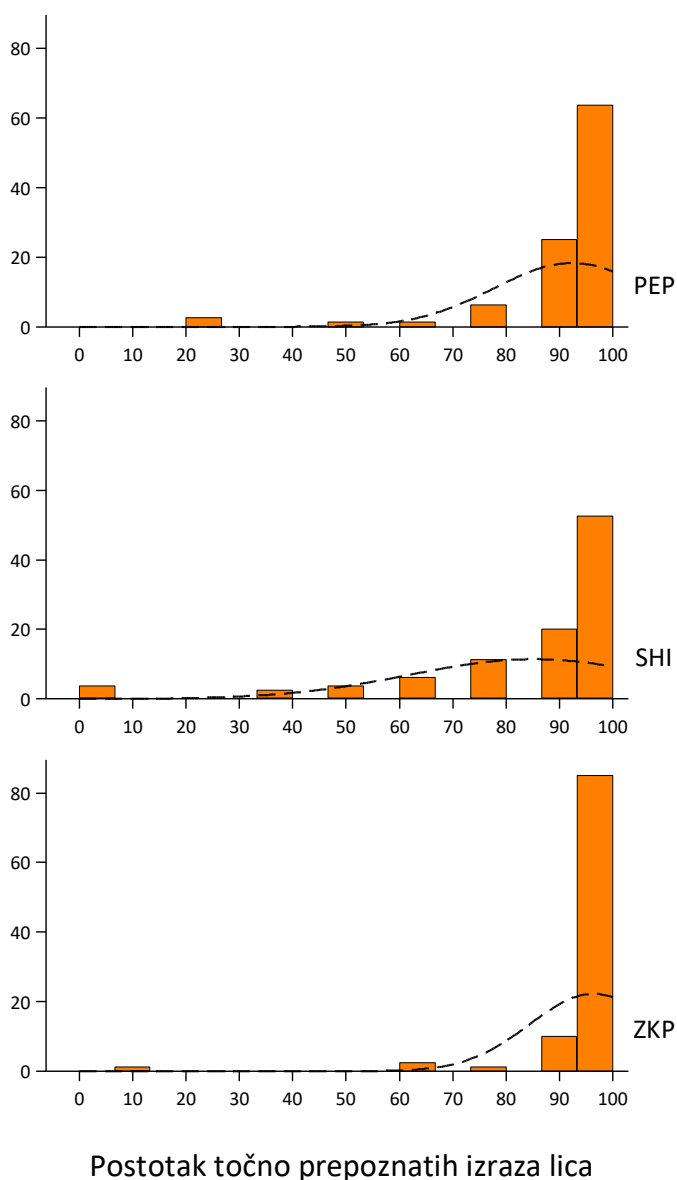
Slika 18. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja straha u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



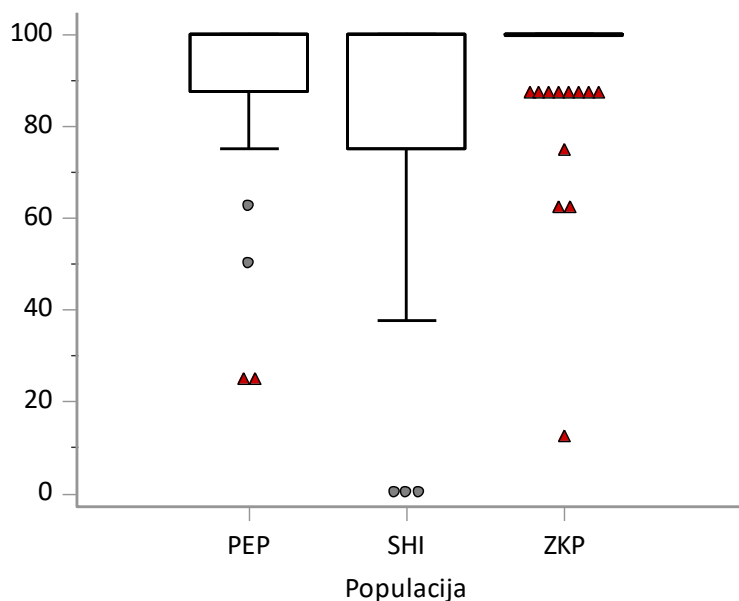
Slika 19. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja straha u skupini sa shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)

4.2.4. Sreća

Raspodjele točnog prepoznavanja sreće u sva tri uzorka su izrazito odstupale od normalne raspodjele. Nakon vizualne inspekcije histograma nije bilo potrebno računati testove statističkih značajnosti tih odstupanja (Slika 20). Uočen je veliki broj ispitanika čiji su rezultati odstupali od donjeg kvartila rezultata svih ispitanika $>1,5$ interkvartilnih raspona (Slika 21).



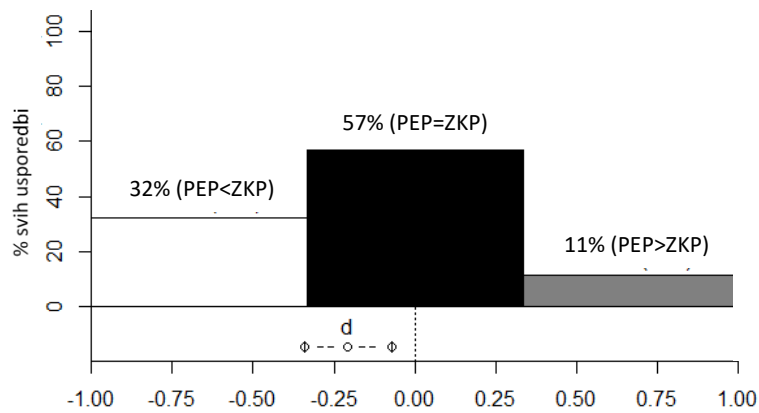
Slika 20. Histogrami raspodjela točno prepoznate sreće u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



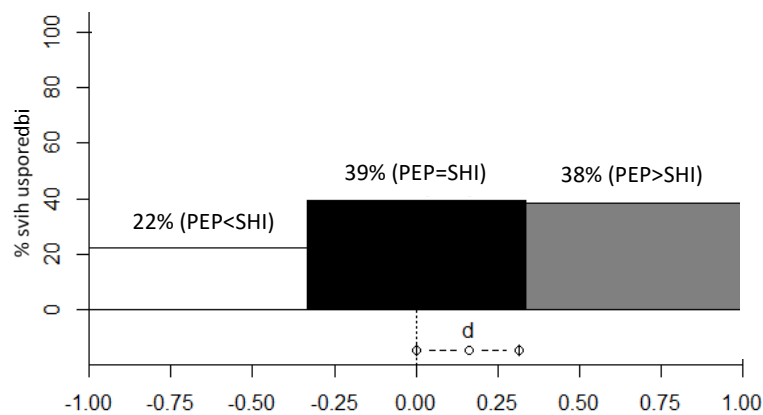
Slika 21. Dijagram pravokutnika točno prepoznate sreće u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila, a crveni trokutići ispitanike s rezultatom za 3 interkvartilna raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila

Medijani postotka točno prepoznate sreće nisu se razlikovali između naša tri uzorka i razlika je postojala samo u raspršenju rezultata. U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) točno prepoznate sreće iznosio je 100 (88-100), u uzorku bolesnika sa shizofrenijom 100 (75-100), a u uzorku iz kontrolne zdrave populacije 100 (100-100). Raspodjela rezultata postotka točno prepoznate sreće bivarijabilno je bila statistički značajno različita između ispitanika s PEP i ispitanika iz zdrave kontrolne populacije (Mann-Whitney test, $z=-3,00$; $p=0,003$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=-0,21$ (95% IP -0,34 do -0,07) (Slika 22). I bivarijabilna razlika između ispitanika s PEP te onih s dijagnosticiranom shizofrenijom u raspodjelama rezultata točnog prepoznavanja facijalne ekspresije sreće bila je statistički značajna uz stopu lažnih otkrića manju od 10% (Mann-Whitney test, $z=1,99$; $p=0,046$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=0,16$ (95% IP 0,00 do 0,32) (Slika 23). Razlika u raspodjeli rezultata točnog prepoznavanja sreće bivarijabilno je bila statistički značajno različita i između ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom i ispitanika iz zdrave kontrolne populacije (Mann-Whitney test, $z=4,55$; $p<0,001$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=-0,34$ (95% IP -0,47 do -0,20) (Slika 24).

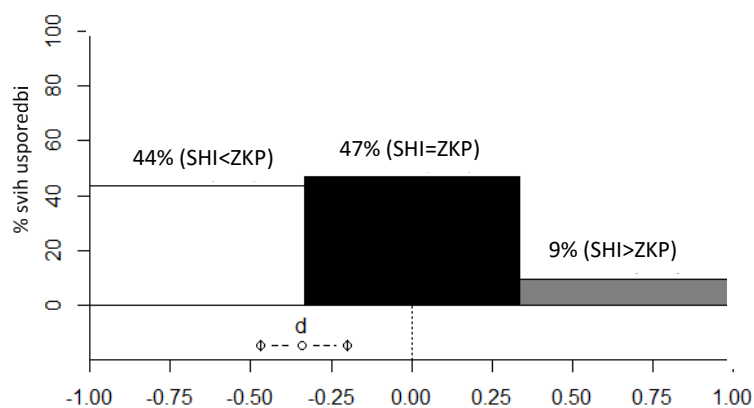
Nakon prilagodbe za dob i spol nije više bilo ni tih razlika u raspršenjima rezultata (Tablica 6) i ovaj dio naše prve hipoteze nije potvrđen.



Slika 22. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja sreće u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



Slika 23. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja sreće u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



Slika 24. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja sreće u skupini sa shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)

Međutim, čini se da ER40 nema dovoljno dobru specifičnost u mjerenju prepoznavanja facijalne ekspresije sreće. Zato smo raspodjelu točnog prepoznavanja sreće podijelili u dvije kategorije: i) ispitanici koji su prepoznali svih osam slika koje predstavljaju sreću (100% prepoznavanja sreće), ii) ispitanici koji su prepoznali manje od osam slika koje predstavljaju sreću (<100% prepoznavanja). Ova analiza nije unaprijed planirana i nije testiranje naše hipoteze već čini dodatnu, neplaniranu eksplorativnu analizu. Utoliko su ovdje formalni testovi statističkih značajnosti navedeni samo ilustrativno i bez procjene SLO. U uzorku bolesnika s PEP bilo je statistički značajno manje ispitanika koji su u 100% slučajeva prepoznali sreću, 51/80 (63,8%) nego u uzorku iz zdrave populacije, 68/80 (85,0%) (Hi-kvadrat test, $X^2=9,48$; $ss=1$; $p=0,002$; $CLO<10\%$; Cramerov $V=0,24$) (Tablica 5). Na razini ovog konkretnog uzorka ispitanici s PEP za 11,3 postotna boda češće su sreću prepoznavali u 100% slučajeva, nego bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom, no ta razlika nije bila statistički značajna (Hi-kvadrat test, $X^2=2,08$; $ss=1$; $p=0,149$; $SLO>10\%$; Cramerov $V=0,11$) i ne može se pouzdano tvrditi kako postoji i između te dvije populacije.

Tablica 5. Postotak prepoznavanja facijalne ekspresije sreće

	PEP (n=80)	SHI (n=80)	ZKP (n=80)
Nepotpuno prepoznavanje (<100%)	29 (36,3)	38 (47,5)	12 (15,0)
Potpuno prepoznavanje (100%)	51 (63,8)	42 (52,5)	68 (85,0)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZKP= uzorak iz zdrave, kontrolne populacije; IKR= interkvartilni raspon

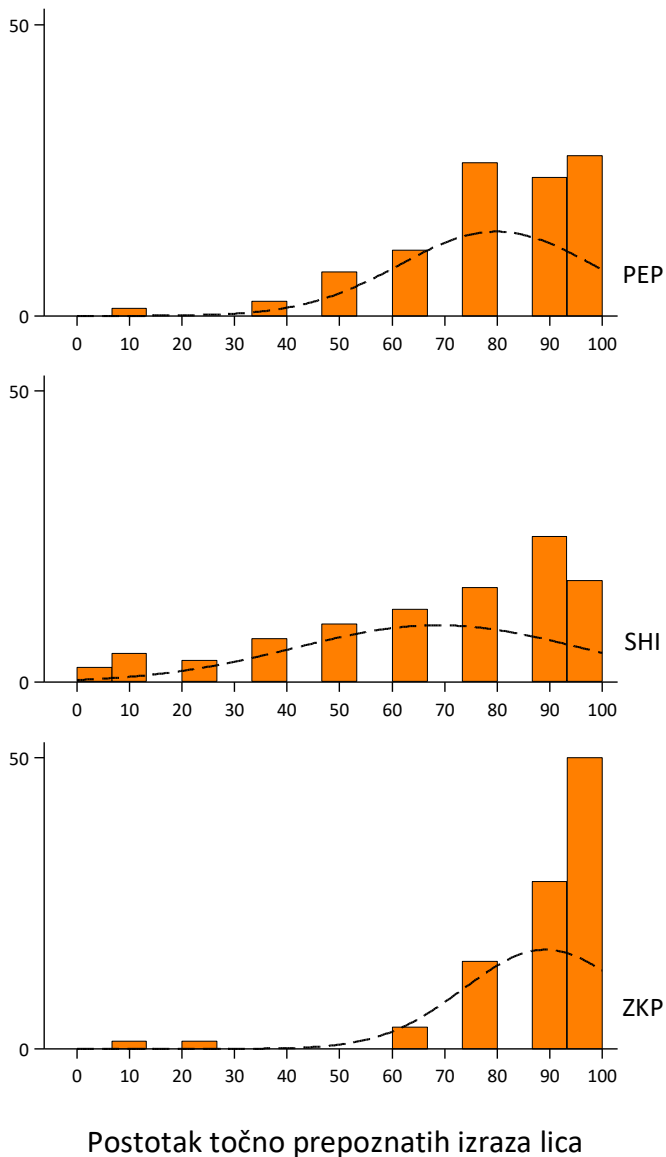
4.2.5. Tuga

Raspodjele točno prepoznate tuge statistički su značajno odstupale od normalne raspodjele u sva tri naša uzorka (Shapiro-Wilk test: PEP $V=6,54$; $z=4,11$; $p<0,001$; SHI $V=4,69$; $z=3,39$; $p<0,001$; ZKP $V=26,36$; $z=7,17$; $p<0,001$) (Slika 25). Prema Tukeyevom kriteriju u uzorku iz populacije s PEP prepoznat je jedan ispitanik s postotkom točno prepoznate tuge za $>1,5$ interkvartilnih raspona ispod donjeg kvartila rezultata svih ispitanika (postotak točno prepoznate tuge: 13%) (Slika 26). U uzorku iz populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom nije bilo ispitanika koji bi prema Tukeyevom kriteriju izrazito odstupali od medijana rezultata svih ispitanika, a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije takvih je ispitanika bilo pet (postotak točno prepoznatih svih emocija: 13%, 25% i tri ispitanika s 63% točno prepoznate tuge).

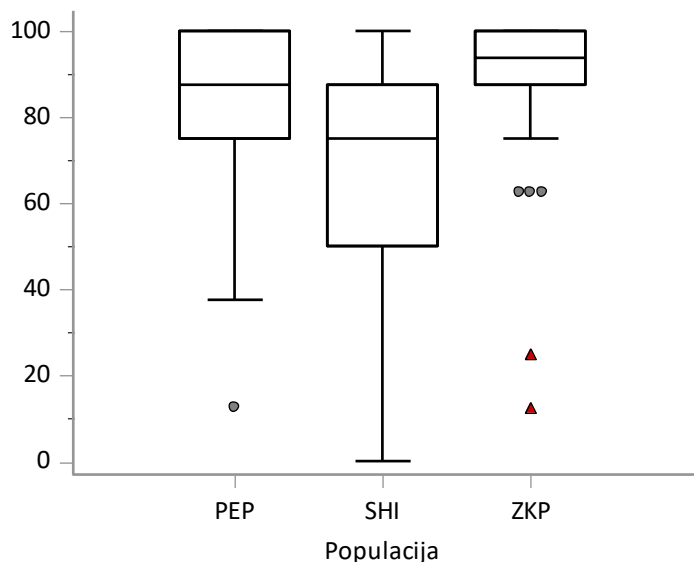
U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) postotka točno prepoznate tuge iznosio je 88 (75-100), u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom 75 (50-88), a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije 94 (88-100) (Slika 26). Bivarijabilna razlika u postotku točno prepoznate tuge bila je statistički značajna između ispitanika s PEP i zdrave kontrolne skupine (Mann-Whitney test, $z=-3,78$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,33$ (95% IP -0,48 do -0,16) (Slika 27). Statistički je značajna bila i bivarijabilna razlika u postotku točno prepoznate tuge i između ispitanika s PEP i ispitanika sa shizofrenijom (Mann-Whitney test, $z=-2,41$; $p=0,016$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,22$ (95% IP 0,04 do 0,38) (Slika 28). I razlika između ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom i ispitanika iz zdrave kontrolne populacije, također je bivarijabilno bila statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=-5,56$; $p<0,001$; SLO $<10\%$; Cliffov $\delta=-0,49$ (95% IP -0,63 do -0,33) (Slika 29).

Nakon prilagodbe za dob i spol, medijan točno prepoznate tuge bio je statistički značajno različit između populacije s PEP i zdrave kontrolne populacije (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-13$ (95% IP -18 do -7); $\Delta\%=-15\%$ (95% IP -20% do -8%); $p=0,001$; SLO <10). U prosjeku su ispitanici s PEP 13% lošije prepoznavali tugu nego ispitanici iz zdrave kontrolne populacije (Tablica 6). Između ispitanika s PEP i onih s dijagnosticiranom shizofrenijom nismo uočili statistički značajnu razliku u prepoznavanju tuge (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=0$ (95% IP -10 do 10); $p>0,999$; SLO >10), kao ni između ispitanika sa shizofrenijom i onih iz zdrave kontrolne populacije (kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; $\Delta=-9$ (95% IP -23 do 4); $\Delta\%=-10\%$ (95% IP -26% do 4%); $p=0,181$; SLO <10).

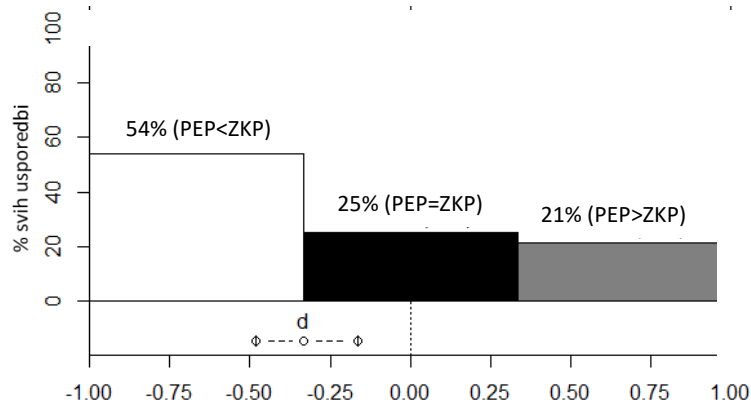
Ovime smo potvrdili dio naše prve hipoteze, odnosno dokazali da pacijenti s PEP pokazuju oštećenja prepoznavanja tuge u odnosu na zdravu populaciju, ali nismo potvrdili dio hipoteze koji tvrdi da su ta oštećenja manja nego u pacijenata s dijagnosticiranom shizofrenijom.



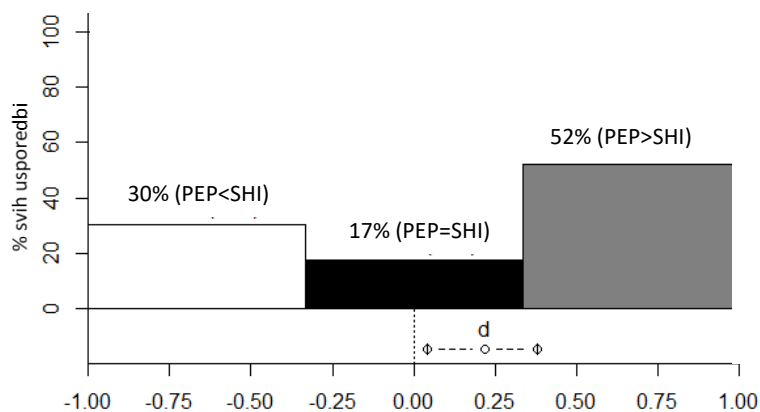
Slika 25. Histogrami raspodjela točno prepoznate tuge u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



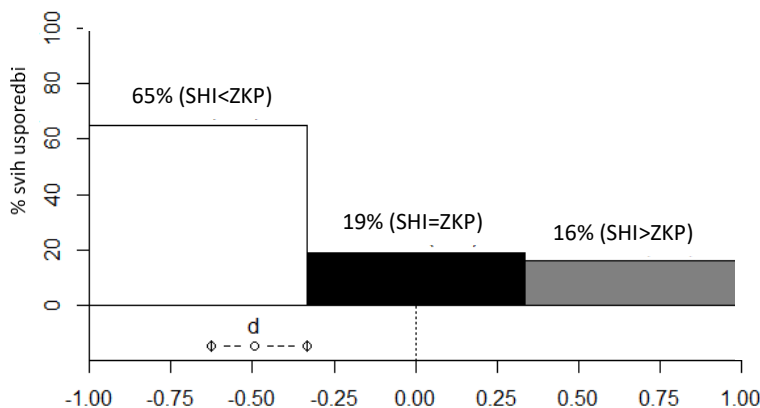
Slika 26. Dijagram pravokutnika točno prepoznate tuge u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila, a crveni trokutići ispitanike s rezultatom za 3 interkvartilna raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila



Slika 27. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja tuge u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d= Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



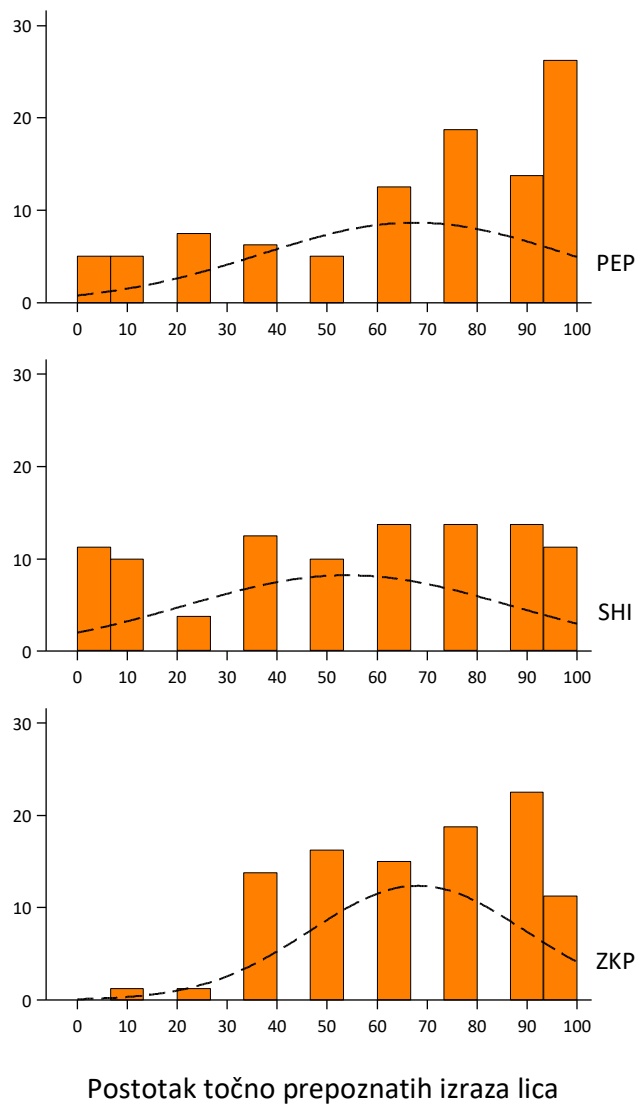
Slika 28. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja tuge u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



Slika 29. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja tuge u skupini sa shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)

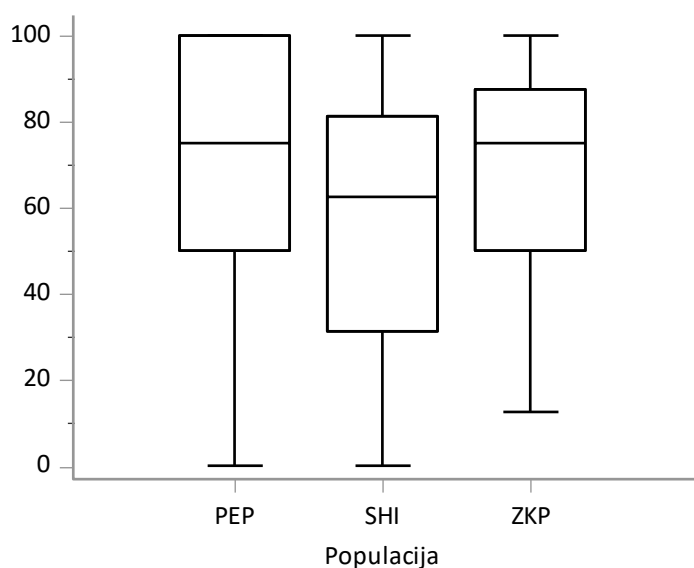
4.2.6. Neutralno

Raspodjele točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica u uzorcima iz populacije bolesnika sa shizofrenijom i zdrave populacije, nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test: $V=1,61$; $z=1,04$; $p=0,149$ u prvom te Shapiro-Wilk test: $V=1,42$; $z=0,77$; $p=0,222$ u drugom slučaju). Raspodjela točno prepoznatih neutralnih izraza lica u uzorku iz populacije s PEP statistički je značajno odstupala od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, $V=3,92$; $z=3,00$; $p=0,001$) (Slika 30).



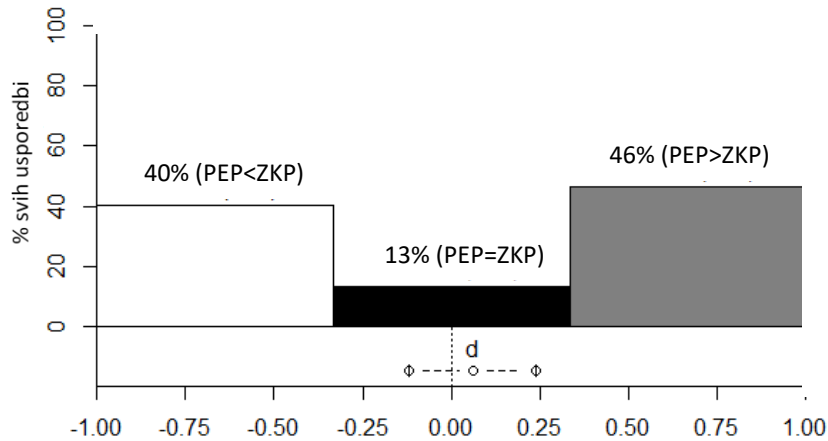
Slika 30. Histogrami raspodjela točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica u uzorcima iz tri populacije; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele

Prema Tukeyevom kriteriju nismo prepoznali ispitanike čiji bi rezultati izrazito odstupali od medijana rezultata svih ispitanika (Slika 31).

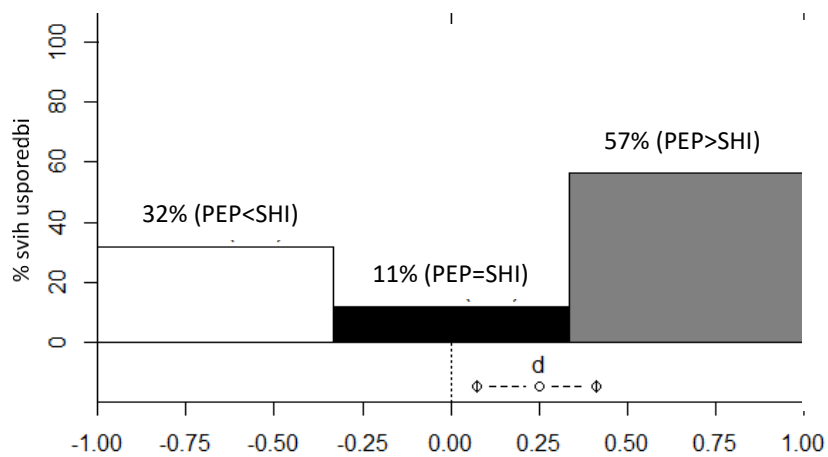


Slika 31. Dijagram pravokutnika točno prepoznatog neutralnog izraza lica u uzorcima iz tri populacije; izvorni, neprilagođeni podaci; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80); crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana

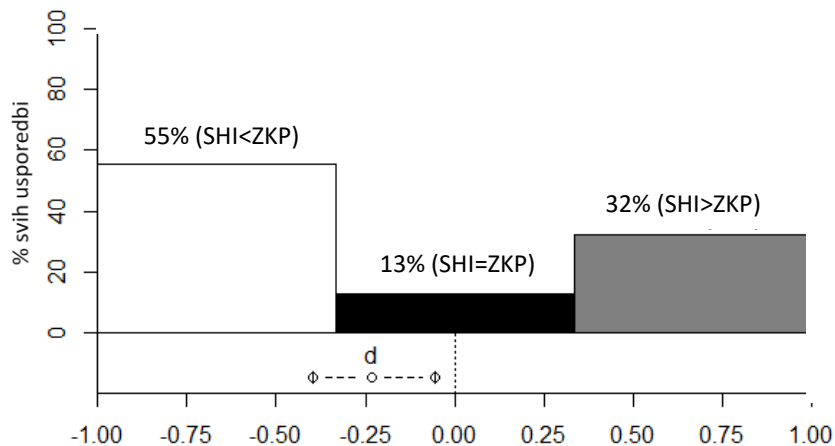
U uzorku iz populacije s PEP medijan (IKR) postotka točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica iznosio je 75 (50-100), u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom 63 (31-81), a u uzorku iz zdrave kontrolne populacije 75 (50-88) (Slika 31). Bivarijabilna razlika između ispitanika s PEP i onih iz zdrave kontrolne populacije nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=0,68$; $p=0,497$; $SLO>10\%$; Cliffov $\delta=0,06$ (95% IP -0,12 do 0,24) (Slika 32). Statistički značajnu razliku uočili smo u bivarijabilnoj analizi razlika između ispitanika s PEP i onih s dijagnosticiranom shizofrenijom (Mann-Whitney test, $z=2,76$; $p=0,006$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=0,25$ (95% IP 0,07 do 0,41) (Slika 33). Bivarijabilna razlika između ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika iz zdrave kontrolne skupine također je bila statistički značajna (Mann-Whitney test, $z=-2,57$; $p=0,010$; $SLO<10\%$; Cliffov $\delta=-0,23$ (95% IP -0,40 do -0,05) (Slika 34).



Slika 32. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja emocionalno neutralnih izraza lica u skupini s PEP i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Clifffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); ZKP= zdrava kontrolna populacija (n=80)



Slika 33. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja tuge u skupini s PEP i u skupini s dijagnosticiranom shizofrenijom; d = Clifffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)



Slika 34. Vjerojatnost boljeg prepoznavanja tuge u skupini sa shizofrenijom i u zdravoj kontrolnoj skupini; d = Cliffov δ s 95%-tnim intervalom pouzdanosti; SHI = shizofrenija ($n=80$); ZKP = zdrava kontrolna populacija ($n=80$)

Nakon prilagodbe za dob i spol, razlika medijana točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica nije bila statistički značajna niti između jedne od tri ispitivane skupine (Tablica 6).

Ovime nismo potvrdili dio prve hipoteze prema kojem pacijenti s PEP pokazuju oštećenja prepoznavanja emocionalno neutralnih izraza lica u odnosu na zdravu populaciju, ali manja nego pacijenti s dijagnosticiranom shizofrenijom.

Tablica 6. Postotak točno prepoznatih emocionalnih izraza na licu mjeren pomoću *Penn Emotion Recognition Task* (ER40), prilagođeno za dob i spol

	PEP (n=80)	SHI (n=80)	ZKP (n=80)	PEP vs. ZKP			SHI vs. ZKP			PEP vs. SHI		
				Δ (95% IP)	$\Delta\%$	p	Δ (95% IP)	$\Delta\%$	p	Δ (95% IP)	$\Delta\%$	p
Sve emocije	70 (68-73)	62 (59-66)	77 (75-80)	-8 (-12 do -3)	-10%	0,001	-18 (-25 do -10)	-23%	<0,001	8 (1 do 15)	13%	0,020
Ljutnja	58 (37-79)	45 (20-71)	70 (46-94)	-13 (-18 do -7)	-19%	<0,001	-13 (-23 do -0)	-19%	0,025	13 (3 do 22)	29%	0,014
Strah	50 (27-73)	38 (11-64)	75 (52-98)	-14 (-23 do -5)	-20%	0,002	-38 (-49 do -26)	-51%	<0,001	13 (0 do 26)	34%	0,063
Sreća	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	0 (-2 do -2)	0%	>0,999	0 (-4 do 4)	0%	>0,999	0 (-7 do 7)	0%	>0,999
Tuga	79 (74-85)	79 (73-86)	89 (83-95)	-13 (-18 do -7)	-15%	<0,001	-9 (-23 do 4)	-10%	0,181	0 (-10 do 10)	0%	>0,999
Neutralno	71 (65-77)	63 (55-70)	66 (59-72)	8 (-4 do 19)	12%	0,194	-13 (-32 do 7)	-20%	0,199	8 (-7 do 23)	13%	0,277

Podaci su prikazani kao medijan postotka točnih odgovora (95% IP) prilagođen za dob i spol

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; ZKP= uzorak iz zdrave, kontrolne populacije; Δ = apsolutna razlika između dva medijana; 95% CI = Bonett-Priceov 95%-tni interval pouzdanosti apsolutne razlike između dva medijana; $\Delta\%$ = relativna razlika između dva medijana izračunata s drugom skupinom kao referentnom; p = dvosmjerna statistička značajnost razlike između dva medijana izračunata pomoću kvantilne regresije

* Stopa lažnih otkrića $\leq 10\%$

4.3. Pogreške u prepoznavanju emocija

Dodatno smo izračunali pogreške u prepoznavanju emocija iz izraza lica. Rezultati su prikazani kao postotak pogrešnog odgovora.

Tablica 7. Pogreške u prepoznavanju emocija

Točne emocije po grupi ispitanika	Pogreške u prepoznavanju emocija					Ukupno
	Ljutnja	Strah	Sreća	Tuga	Neutralno	
PEP						
Ljutnja		31%	7%	28%	33%	100%
Strah	8%		8%	33%	51%	100%
Sreća	6%	10%		27%	57%	100%
Tuga	18%	24%	18%		40%	100%
Neutralno	19%	9%	22%	50%		100%
SHI						
Ljutnja		30%	12%	25%	33%	100%
Strah	9%		20%	23%	48%	100%
Sreća	12%	26%		19%	44%	100%
Tuga	19%	30%	16%		36%	100%
Neutralno	21%	10%	21%	49%		100%
ZKP						
Ljutnja		49%	5%	18%	27%	100%
Strah	5%		3%	34%	57%	100%
Sreća	9%	14%		45%	32%	100%
Tuga	33%	25%	10%		31%	100%
Neutralno	32%	2%	12%	54%		100%

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom

4.4. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s težinom psihotičnih simptoma

4.4.1. Uvodna deskriptivna statistika

Tablica 8. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima PANSS ljestvice težine psihotičnih simptoma

	Ukupni PANSS rezultat		Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
PPE								
Sve emocije	-0,25	0,029	-0,33	0,003	-0,22	0,051	-0,14	0,205
Ljutnja	-0,17	0,140	-0,14	0,211	-0,13	0,245	-0,19	0,094
Strah	-0,20	0,073	-0,34	0,002	-0,18	0,111	-0,07	0,559
Sreća	-0,11	0,318	-0,16	0,169	-0,11	0,326	-0,08	0,465
Tuga	-0,27	0,014	-0,29	0,009	-0,29	0,008	-0,18	0,106
Neutralno	-0,03	0,784	-0,07	0,529	-0,03	0,801	0,01	0,959
SCH								
Sve emocije	0,12	0,297	0,10	0,356	-0,11	0,328	0,17	0,128
Ljutnja	-0,03	0,793	-0,04	0,755	-0,09	0,449	0,04	0,751
Strah	0,09	0,455	0,17	0,145	-0,09	0,446	0,10	0,360
Sreća	-0,05	0,656	-0,10	0,366	-0,06	0,578	0,03	0,790
Tuga	0,11	0,350	0,16	0,145	-0,16	0,160	0,13	0,261
Neutralno	0,09	0,429	0,07	0,546	-0,03	0,768	0,10	0,357

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

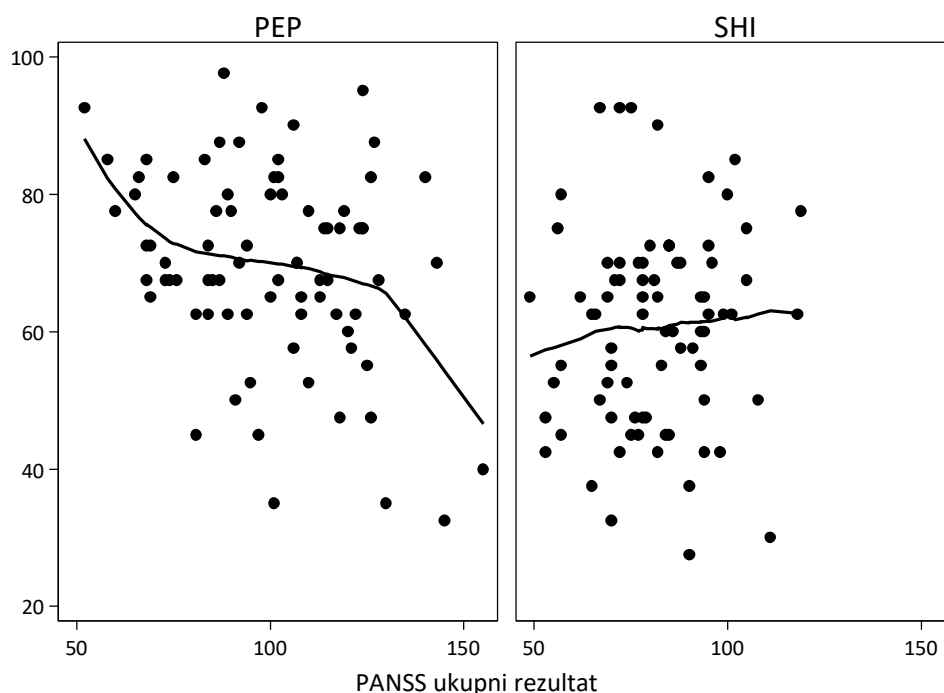
* SLO<10%

4.4.2. Sve emocije

U uzorku iz populacije bolesnika s PEP, nakon prilagodbe za spol i dob, uočena je statistički značajna povezanost između postotka točno prepoznatih svih emocija i ukupnog rezultata PANSS ljestvice. Ta je povezanost bila najbolje opisana polinomijalnom regresijom trećeg reda (kubnom krivuljom) (Slika 35, Tablica 9). Čini se, dakle, da povezanosti postotka prepoznavanja svih emocija i ukupnog rezultata PANSS ljestvice nije linearna već je različita kod bolesnika s različitim ukupnom težinom psihotičnih simptoma kako je mjerena ukupnim rezultatom PANSS ljestvice. Povezanost ukupnog rezultata PANSS ljestvice s medijanom ukupnog prepoznavanja emocija, nakon prilagodbe za dob i spol kvantilnom regresijom, nije bio statistički značajan ($C=-0,13$; 95% IP $-0,30$ do $0,04$; $p=0,133$; $SLO>10\%$). U uzorku iz populacije bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom nismo uočili statistički značajnu povezanost između težine psihotičnih simptoma mjerenih ukupnim rezultatom PANSS ljestvice i postotka točno prepoznatih svih emocija (Slika 35, Tablica 8).

Simultanom kvantilnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s PEP, nakon prilagodbe za dob i spol, utvrdili smo da su predikcija 15-og kvantila te donjeg kvartila, odnosno 25% najlošijeg prepoznavanja svih emocija, statistički značajno, negativno povezane s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice. Svaki bod više ukupnog rezultata PANSS ljestvice, značio je $-0,35$ (95% IP $-0,48$ do $-0,21$; $p<0,001$) niži 15-ti centil ukupnog prepoznavanja emocija. Svaki bod više ukupnog rezultata PANSS ljestvice, značio je za $-0,25$ (95% IP $-0,46$ do $-0,04$; $p=0,020$; $SLO<10\%$) niži donji kvartil (25-ti centil) postotka ukupno prepoznatih svih emocija. Ukupni rezultat PANSS ljestvice nije, nakon prilagodbe za dob i spol, bio statistički značajan prediktor medijana ukupnog prepoznavanja facijalne ekspresije svih emocija ($C=-0,13$; 95% IP $-0,34$ do $-0,08$; $P=0,219$), niti 75-og ili 85-og centila ($C=-0,12$; 95 IP $-0,26$ do $0,03$; $p=0,110$; $SLO<10\%$; $C=-0,10$; 95% IP $-0,25$ do $-0,04$; $p=0,171$, prema redoslijedu navođenja).

Povezanost ukupnog rezultata PANSS ljestvice i postotka točno prepoznatih svih emocija bila je statistički značajno različita između uzorka bolesnika s PEP i uzorka iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom (Kvantilna regresija prilagođena za dob i spol; interakcija ukupnog rezultata PANSS ljestvice i ispitivane skupine; $C=-0,33$; 95% IP $-0,64$ do $-0,03$; $p=0,030$; $SLO<10\%$).



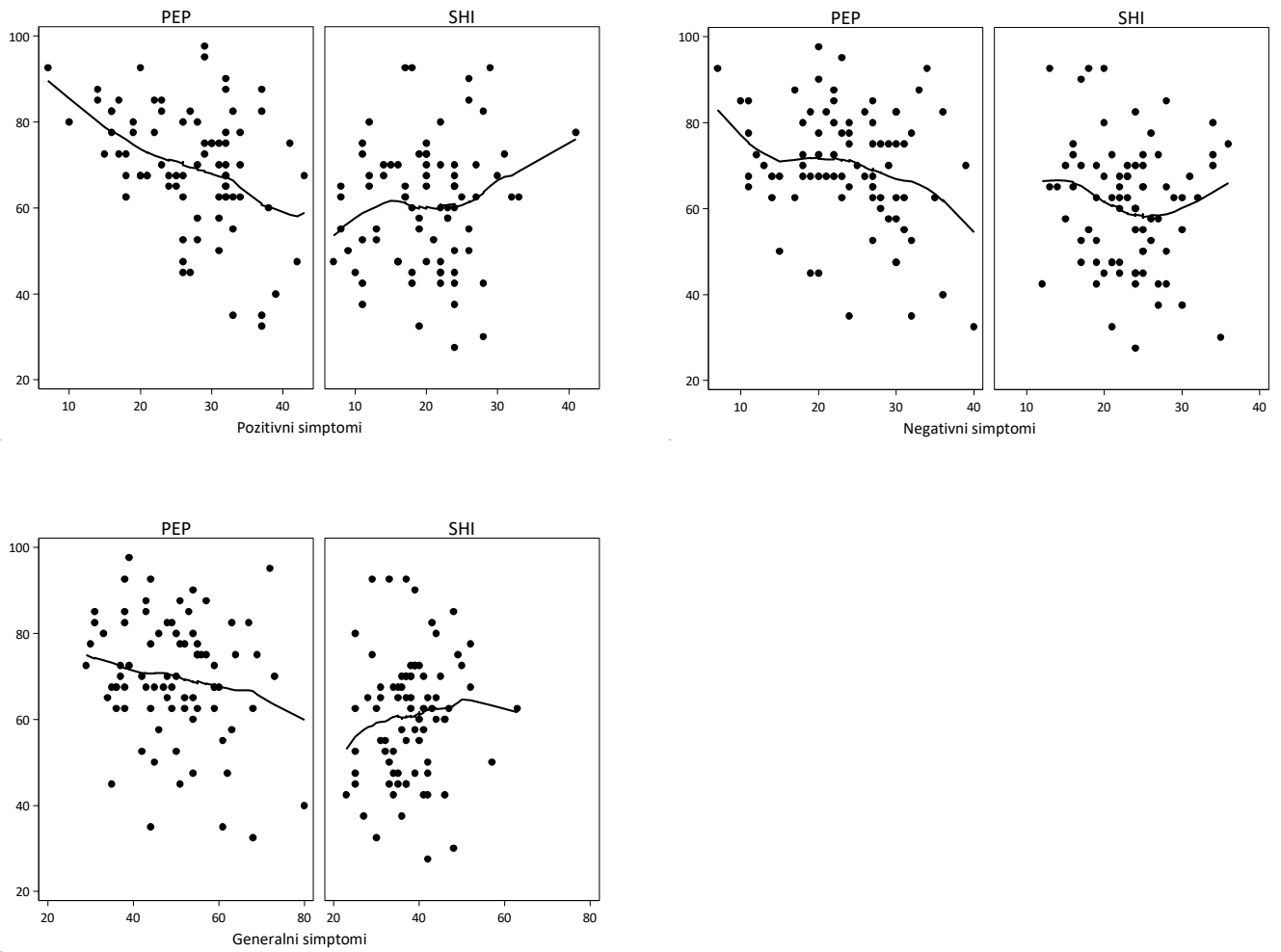
Slika 35. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatih svih emocija s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=79); ispušten je jedan ispitanik s dijagnosticiranom shizofrenijom koji je imao 0% točno prepoznatih emocija

Tablica 9. Hijerarhijska polinomijalna regresija trećeg reda postotka točno prepoznatih svih emocija na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i linearna regresija kod bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)					SHI (n=79†)				
	R ²	R ² _{prilag}	p	ΔR ²	p(Δ)	R ²	R ² _{prilag}	p	ΔR ²	p(Δ)
Dob i spol	0,02	0,00	0,436	0,02	0,436	0,05	0,02	0,146	0,05	0,146
PANSS										
linearna funkcija	0,12	0,08	0,025*	0,09	0,006*	0,05	0,01	0,261	0,00	0,669
kvadratna funkcija	0,12	0,07	0,046*	0,01	0,515					
kubna funkcija	0,19	0,13	0,008*	0,07	0,016*					

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; R²= koeficijent determinacije cijelog modela s prediktorima uključenima do pojedinog retka; R²_{prilag}= koeficijent determinacije prilagođen za broj prediktora; p= statistička značajnost različitosti koeficijenta determinacije cijelog modela s prediktorima uključenima do pojedinog retka; ΔR²= promjena koeficijenta determinacije nakon uvođenja prediktora iz pojedinog retka u odnosu na koeficijent determinacije cijelog modela do prediktora uključenih u prethodnom retku; p(Δ)= statistička značajnost promjene koeficijenta determinacije; - = ispušteno iz modela jer je promjena F omjera *SLO<10%. † Ispušten je jedan ispitanik s dijagnosticiranom shizofrenijom koji je imao 0% točno prepoznatih emocija

Postotak točno prepoznatih svih emocija bio je statistički značajno, linearno, negativno povezan s rezultatom PANSS podljestvice pozitivnih simptoma nakon prilagodbe za dob i spol te rezultata PANSS podljestvica negativnih i generalnih simptoma (Slika 36, Tablica 10) (hijerarhijska linearna višestruka regresija: $b=-0,69$; 95% IP -1,20 do -0,18; $\beta=-0,37$; $p=0,009$; $r_{sp}=-0,28$; SLO<10%). Dakle, čini se da u uzorku iz populacije PEP promjena od jednog boda na PANSS podljestvici pozitivnih simptoma bila je povezana sa smanjenjem od -0,69 postotnih bodova prepoznavanja svih emocija. Simultanom kvantilnom regresijom pokazalo se da je povezanost ukupnog prepoznavanja emocija i rezultata na PANSS podljestvici pozitivnih simptoma, nakon prilagodbe za rezultate PANSS ljestvica negativnih i generalnih simptoma te dobi i spola, statistički značajan prediktor 25% najlošijih te medijana ukupnog prepoznavanja svih emocija (simultana kvantilna regresija na 25-i kvantil; $C=-0,06$; 95% IP -0,12 do -0,00; $p=0,038$; SLO<10%; simultana kvantilna regresija na medijan; $C=-0,05$; 95% IP -0,09 do -0,00; $p=0,035$; SLO<10%). Rezultati PANSS podljestvica težine negativnih i općih simptoma nisu nakon prilagodbe za rezultat PANSS ljestvice pozitivnih simptoma, dob i spol, bili statistički značajno povezani s prepoznavanjem svih emocija. U analizi prilagođenoj samo za dob i spol, a ne i za rezultate PANSS podljestvica pozitivnih i općih simptoma, rezultat PANSS podljestvice negativnih simptoma bio je statistički značajno, linearno i negativno povezan s točnim prepoznavanjem svih emocija kod ispitanika s PEP, ali je SLO bila veća od 10% (linearna višestruka regresija prilagođena samo za dob i spol; $b=-0,51$; 95% IP -0,94 do -0,08; $\beta=-0,26$; $p=0,021$; $r_{sp}=-0,26$; SLO<10%). Iako se nakon vizualne inspekcije točkastog dijagrama i LOWESS krivulje korelacije rezultata na PANSS podljestvici negativnih simptoma i prepoznavanja svih emocija (Slika 36) činilo da je taj odnos nije linearan niti kod ispitanika s PEP niti kod onih s dijagnosticiranom shizofrenijom, formalno testiranje to nije potvrdilo (odstupanje od linearnosti: $F(27,51)=0,82$; $p=0,712$).



Slika 36. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatih svih emocija s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=79); ispušten je jedan ispitanik s dijagnosticiranom shizofrenijom koji je imao 0% točno prepoznatih emocija (Slika)

Tablica 10. Hijerarhijska linearna regresija postotka točno prepoznatih svih emocija na rezultat na PANSS podljestvicama kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)					SHI (n=79†)				
	R ²	R ² _{prilag}	p	ΔR ²	p(Δ)	R ²	R ² _{prilag}	p	ΔR ²	p(Δ)
Dob i spol	0,02	0,00	0,436	0,02	0,436	0,05	0,02	0,146	0,05	0,146
PANSS										
pozitivni simptomi	0,16	0,12	0,005*	0,13	0,001*	0,06	0,02	0,235	0,01	0,509
negativni simptomi	0,16	0,12	0,010*	0,01	0,457	0,06	0,01	0,314	0,01	0,476
opći simptomi	0,17	0,11	0,015*	0,01	0,382	0,07	0,01	0,346	0,01	0,347

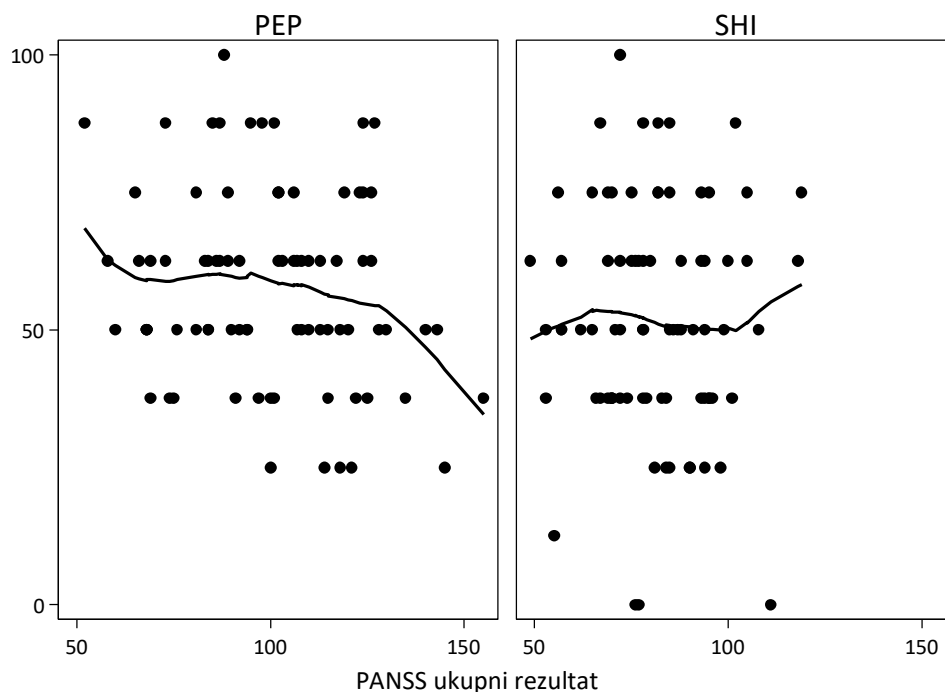
Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; R²= koeficijent determinacije cijelog modela s prediktorima uključenima do pojedinog retka; R²_{prilag}= koeficijent determinacije prilagođen za broj prediktora; p = statistička značajnost različitosti koeficijenta determinacije cijelog modela s prediktorima uključenima do pojedinog retka; ΔR²= promjena koeficijenta determinacije nakon uvođenja prediktora iz pojedinog retka u odnosu na koeficijent determinacije cijelog modela do prediktora uključenih u prethodnom retku; p(Δ)= statistička značajnost promjene koeficijenta determinacije; - = ispušteno iz modela jer je promjena F omjera

*SLO<10%

† Ispušten je jedan ispitanik s dijagnosticiranom shizofrenijom koji je imao 0% točno prepoznatih emocija

4.4.3. Ljutnja

Postotak točno prepoznate ljutnje nije bio statistički značajno povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 37, Tablica 11).



Slika 37. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate ljutnje s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

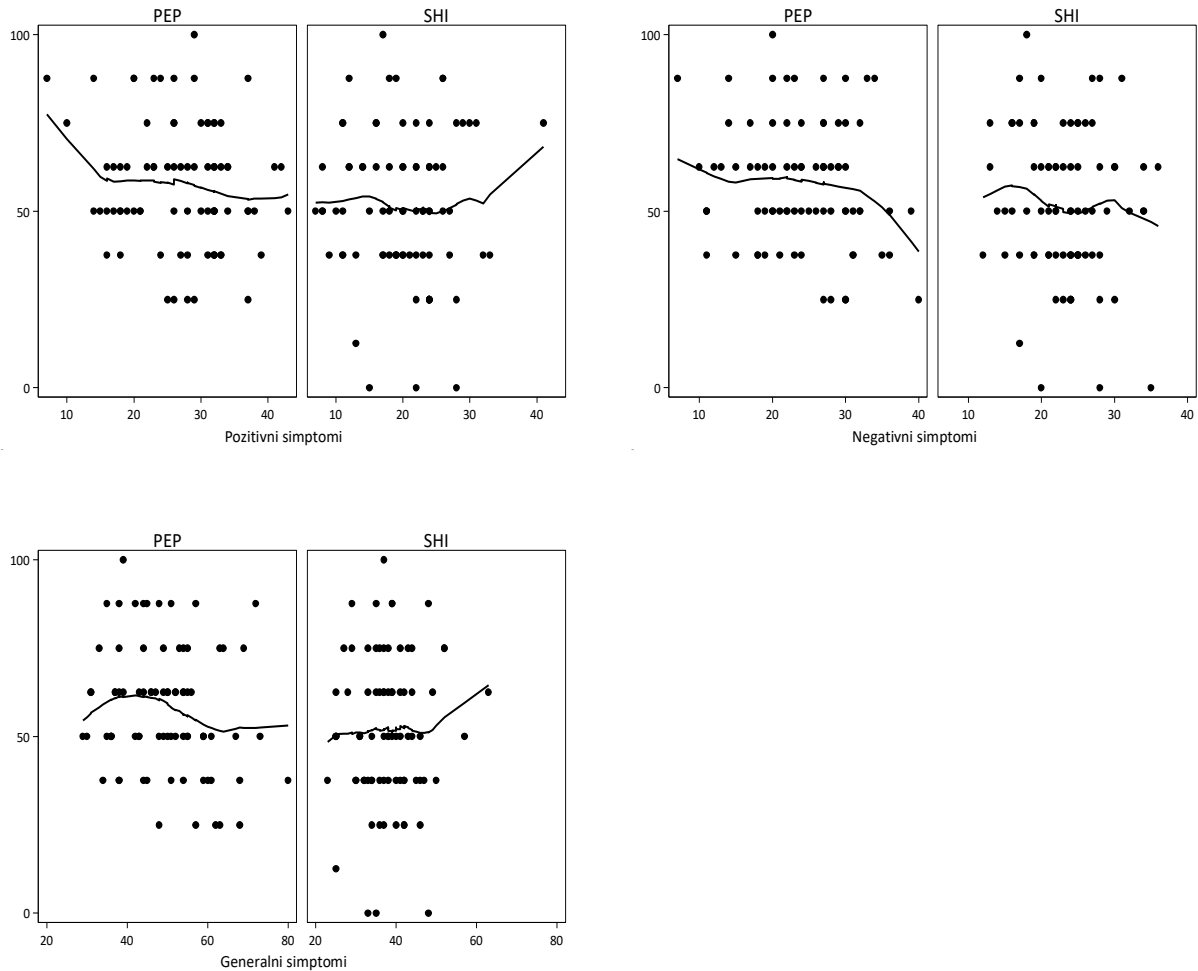
Tablica 11. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate ljutnje na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	-0,00 (-0,23 do 0,23)	>0,999	-0,17 (-0,62 do 0,28)	0,445
Dob	0,00 (-0,64 do 0,64)	>0,999	-0,42 (-1,08 do 0,24)	0,211
Spol (žene)	-12,5 (-23,4 do -1,63)	0,025*	0,17 (-14,5 do 14,8)	0,981

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

Postotak točno prepoznate ljutnje nije bio statistički značajno povezan s rezultatima PANSS podljestvica nakon prilagodbe za dob i spol niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 38, Tablica 12).



Slika 38. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate ljutnje s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i generalnih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

Tablica 12. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate ljutnje na rezultate PANSS podljestvica težine pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

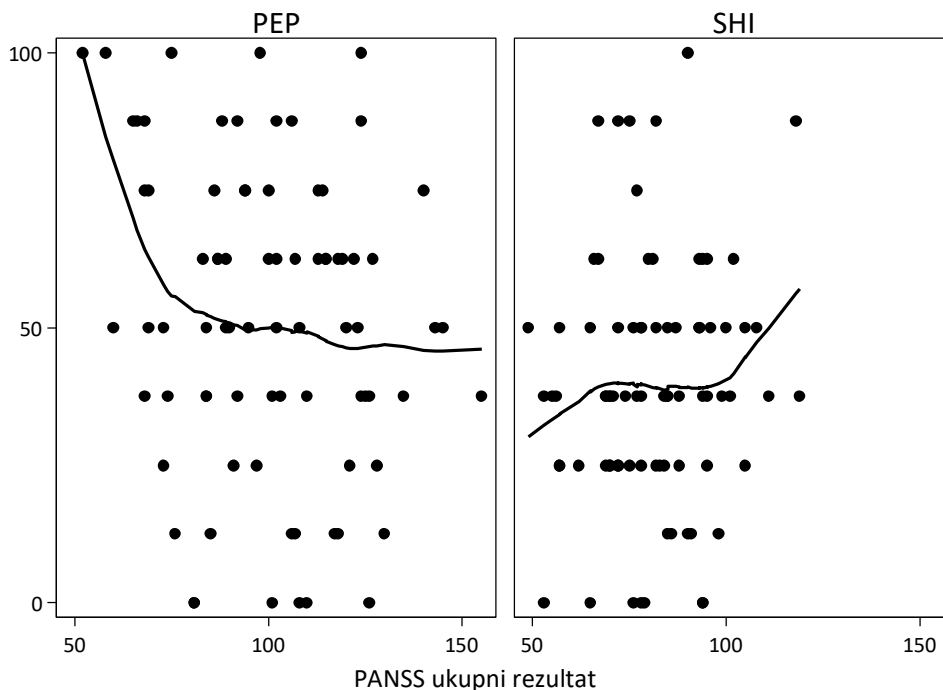
	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS				
pozitivni simptomi	0,02 (-0,97 do 1,01)	0,964	-0,55 (-2,00 do 0,91)	0,458
negativni simptomi	-0,22 (-1,35 do 0,92)	0,701	-0,20 (-1,70 do 1,30)	0,787
opći simptomi	-0,20 (-1,01 do 0,60)	0,620	0,20 (-1,23 do 1,63)	0,778
Dob	0,01 (-0,72 do 0,73)	0,985	-0,31 (-1,02 do 0,40)	0,384
Spol (žene)	-6,60 (-18,80 do 5,60)	0,284	2,53 (-12,53 do 17,60)	0,739

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

4.4.4. Strah

Postotak točno prepoznatog straha nije bio statistički značajno povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 39, Tablica 13).



Slika 39. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatog straha s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

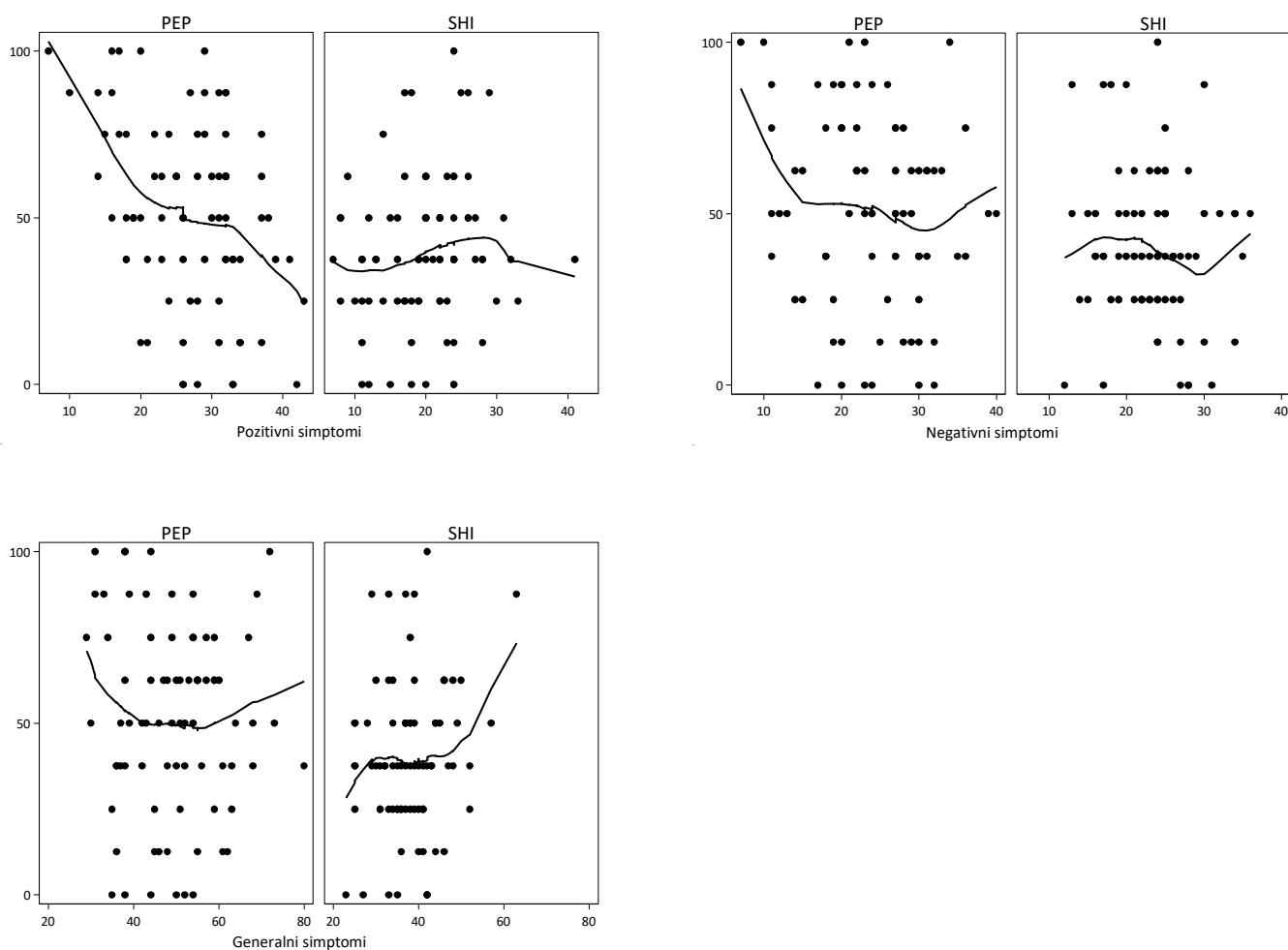
Tablica 13. Kvantilna regresija postotka točno prepoznatog straha na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	-0,24 (-0,60 do 0,12)	0,187	0,00 (-0,42 do 0,42)	>0,999
Dob	-0,77 (-1,75 do 0,22)	0,126	0,00 (-0,62 do 0,62)	>0,999
Spol (žene)	7,73 (-9,02 do 24,49)	0,361	0,00 (-13,63 do 13,63)	>0,999

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

Postotak točno prepoznatog straha bio je, nakon prilagodbe za spol i dob, kod ispitanika s PEP statistički značajno, negativno povezan s rezultatima PANSS podljestvice pozitivnih simptoma neovisno o rezultatima PANSS podljestvica težine negativnih i općih simptoma, ali je SLO bila veća od 10%. Postotak točno prepoznatog straha nije bio statistički značajno povezan s PANSS podljestvicama negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP, odnosno s niti jednom podljestvicom PANSS u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom (Slika 40, Tablica 14).



Slika 40. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatog straha s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i generalnih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP = prva epizoda psihoze (n=80); SHI = shizofrenija (n=80)

Tablica 14. Kvantilna regresija postotka točno prepoznatog straha na rezultate PANSS podljestvica težine pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

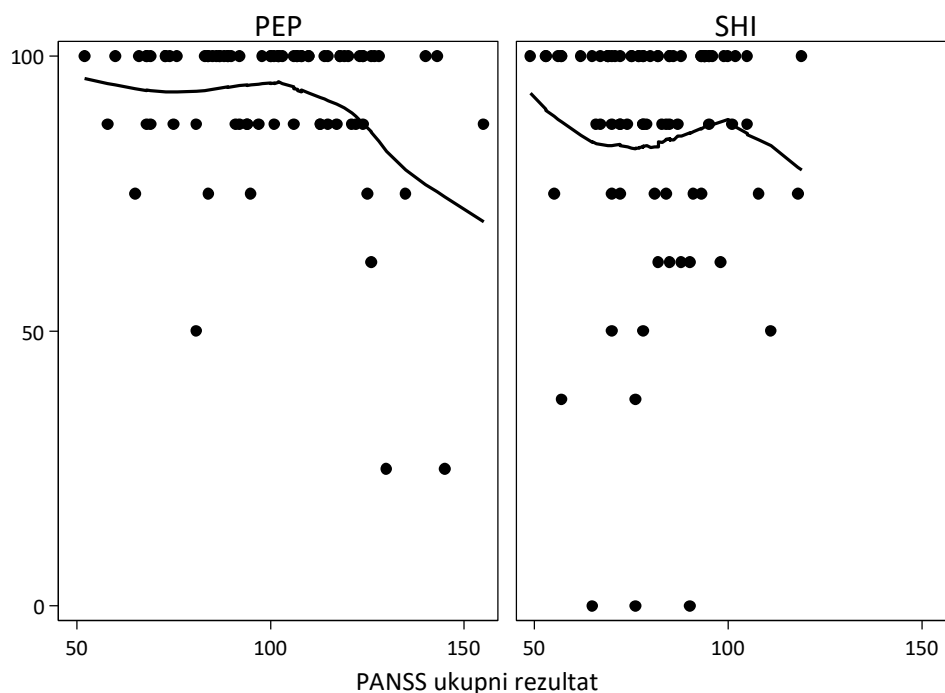
	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS				
pozitivni simptomi	-1,59 (-3,02 do -0,15)	0,031*	0,00 (-1,23 do 1,23)	>0,999
negativni simptomi	-0,44 (-2,09 do 1,21)	0,600	0,00 (-1,26 do 1,26)	>0,999
opći simptomi	0,59 (-0,58 do 1,76)	0,320	-0,00 (-1,21 do 1,21)	>0,999
Dob	-0,31 (-1,36 do 0,74)	0,556	0,00 (-0,60 do 0,60)	>0,999
Spol (žene)	8,10 (-9,62 do 25,82)	0,365	0,00 (-12,71 do 12,71)	>0,999

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti.

*SLO<10%

4.4.5. Sreća

Postotak točno prepoznate sreće nije bio statistički značajno povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 41, Tablica 15).



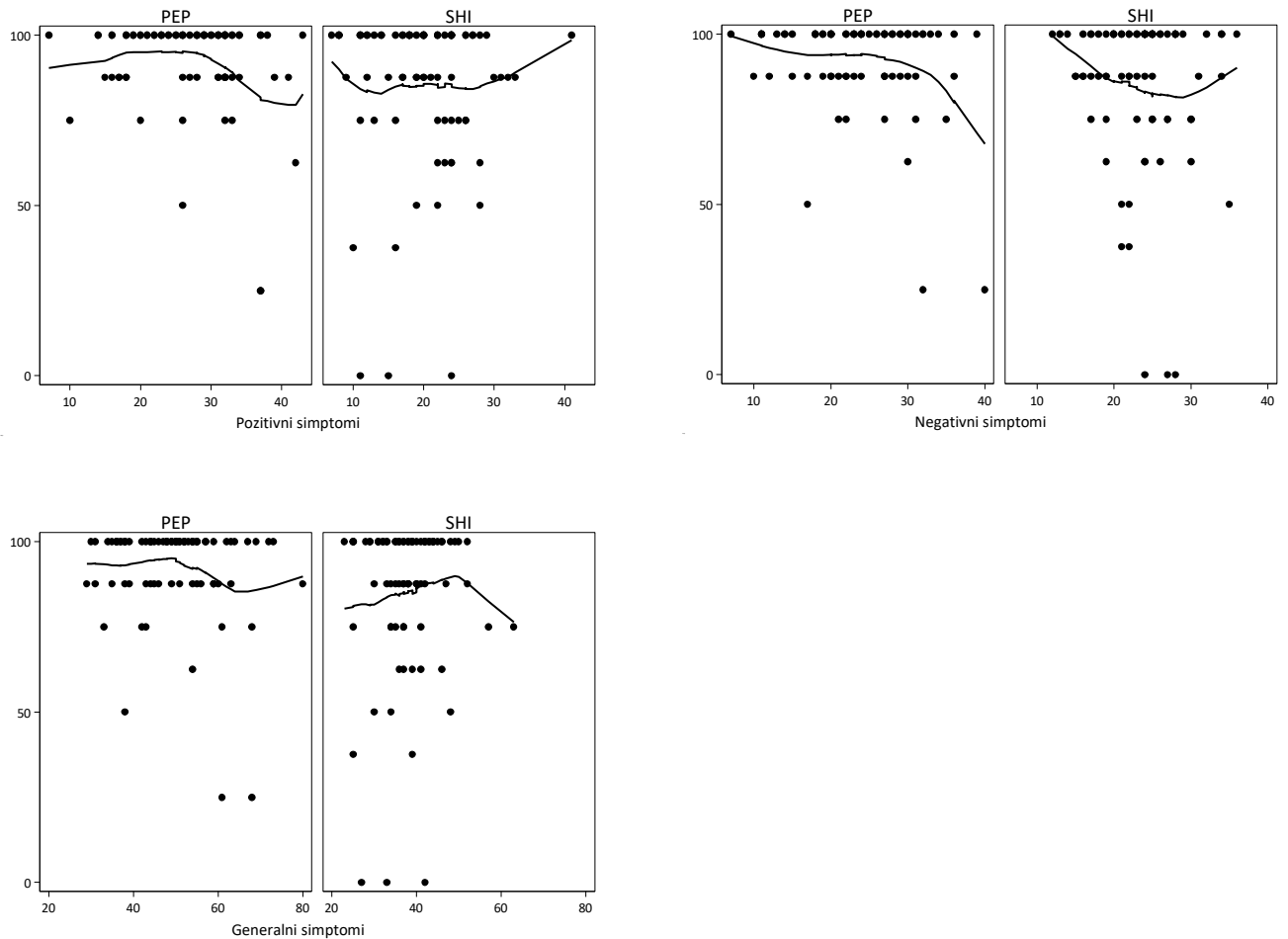
Slika 41. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate sreće s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

Tablica 15. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate sreće na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	-0,00 (-0,13 do 0,13)	>0,999	-0,20 (-0,54 do 0,15)	0,263
Dob	0,00 (-0,35 do 0,35)	>0,999	0,24 (-0,28 do 0,75)	0,362
Spol (žene)	0,00 (-5,89 do 5,89)	>0,999	2,63 (-8,69 do 13,95)	0,644

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

Postotak točno prepoznate sreće nije bio statistički značajno povezan s rezultatima PANSS podljestvica nakon prilagodbe za dob i spol niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 42, Tablica 16).



Slika 42. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate sreće s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

Tablica 16. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate sreće na rezultate PANSS podljestvica težine pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

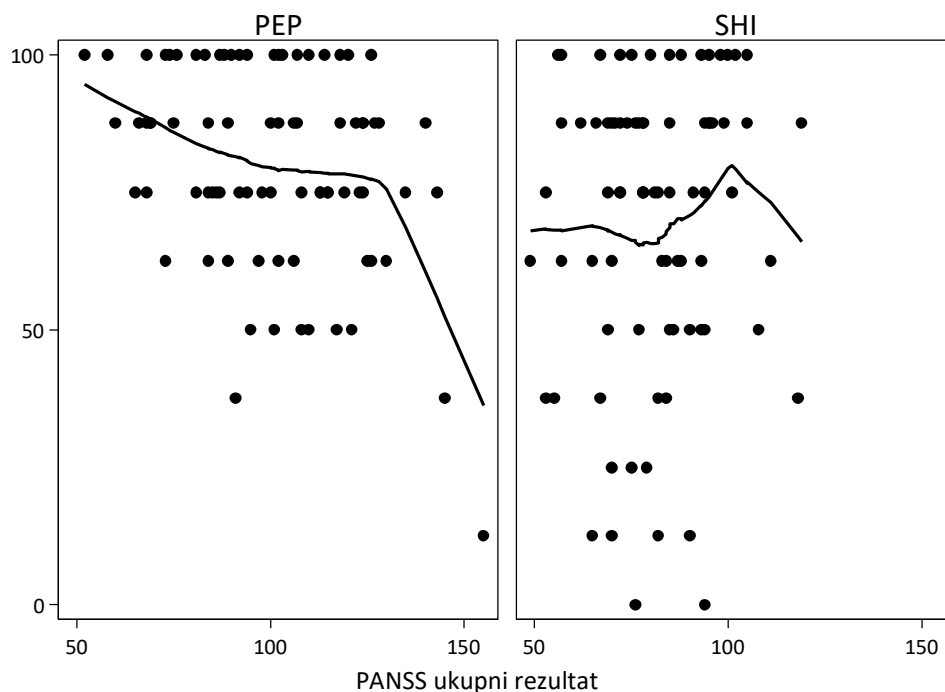
	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS				
pozitivni simptomi	-0,00 (-0,53 do 0,53)	>0,999	-0,77 (-2,07 do 0,53)	0,244
negativni simptomi	-0,00 (-0,61 do 0,61)	>0,999	-0,15 (-1,49 do 1,19)	0,821
opći simptomi	0,00 (-0,43 do 0,43)	>0,999	0,51 (-0,77 do 1,79)	0,427
Dob	0,00 (-0,39 do 0,39)	>0,999	0,25 (-0,39 do 0,88)	0,444
Spol (žene)	-0,00 (-6,51 do 6,51)	>0,999	1,48 (-12,00 do 14,96)	0,827

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

4.4.6. Tuga

Postotak točno prepoznate tuge nije bio statistički značajno povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 43, Tablica 17).



Slika 43. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate tuge s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

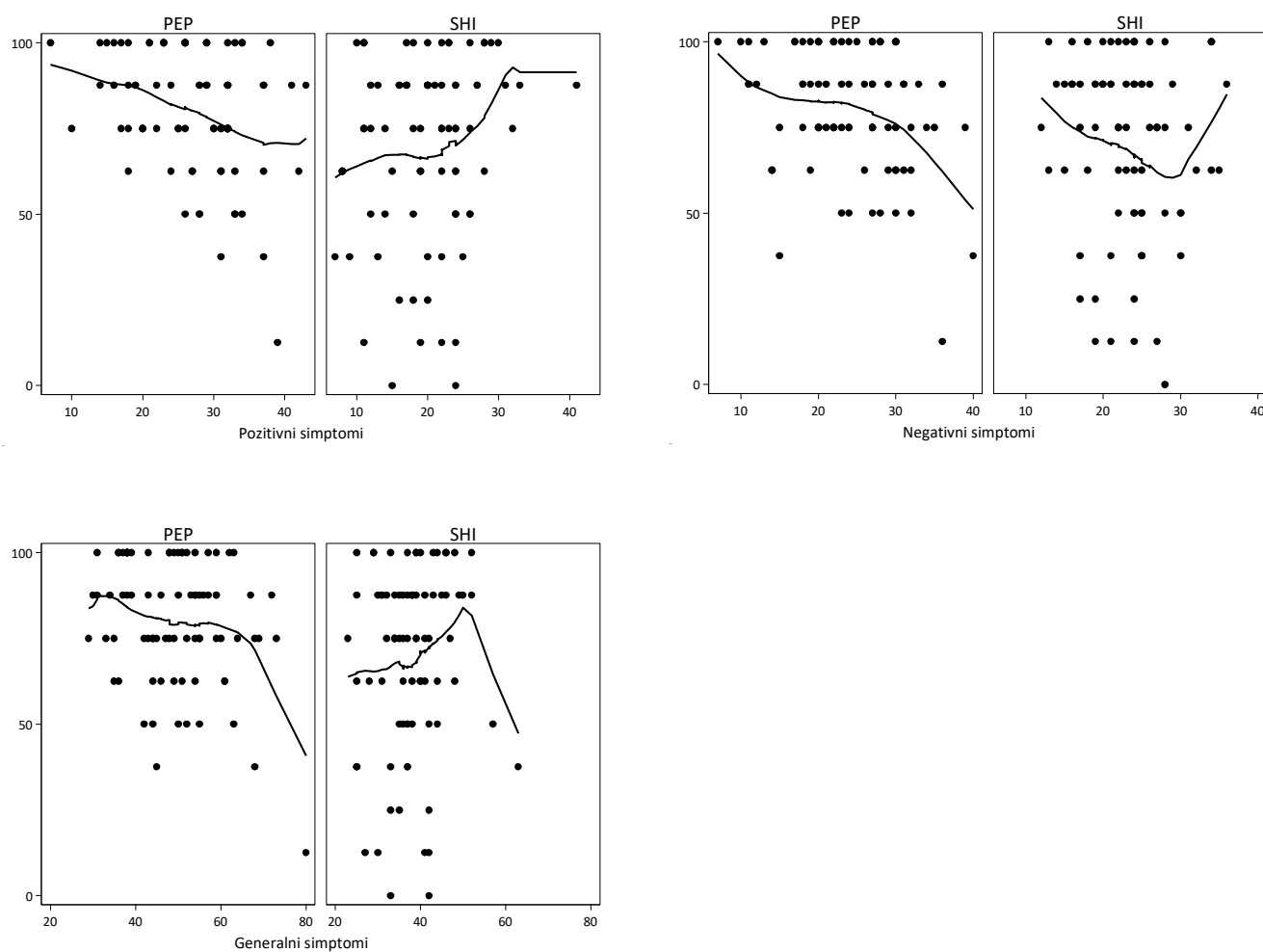
Tablica 17. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate tuge na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	-0,22 (-0,48 do 0,03)	0,088	0,03 (-0,46 do 0,52)	0,909
Dob	-0,11 (-0,82 do 0,60)	0,763	-0,56 (-1,29 do 0,16)	0,126
Spol (žene)	-1,56 (-13,64 do 10,51)	0,797	13,77 (-2,25 do 29,79)	0,091

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

Postotak točno prepoznate tuge nije bio statistički značajno povezan s rezultatima PANSS podljestvica nakon prilagodbe za dob i spol niti u jednoj od dvije skupine (Slika 44, Tablica 18).



Slika 44. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznate tuge s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

Tablica 18. Kvantilna regresija postotka točno prepoznate tuge na rezultate PANSS podljestvica težine pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

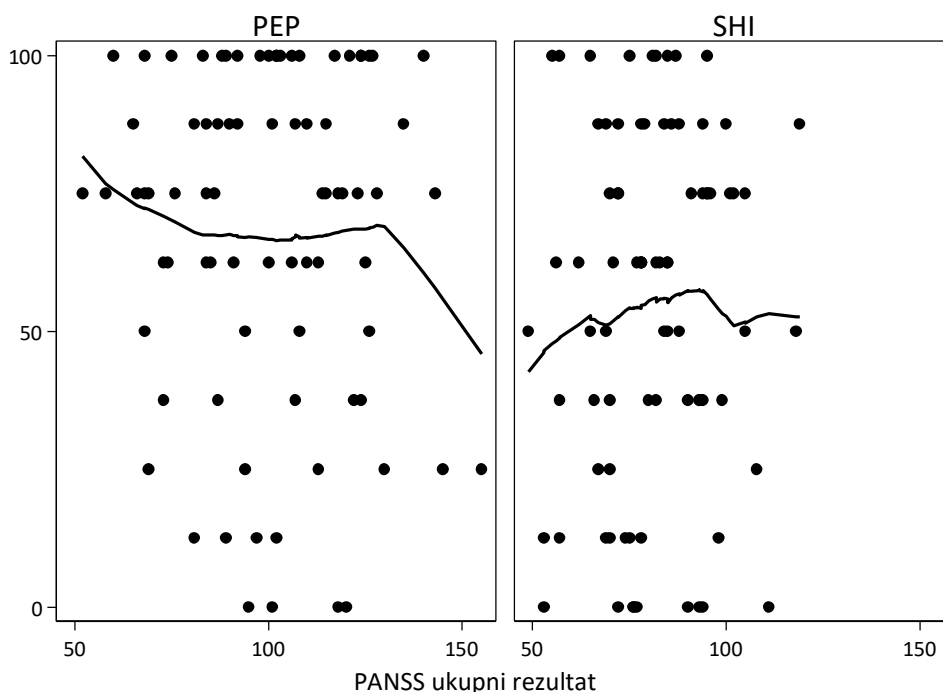
	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS				
pozitivni simptomi	-0,45 (-1,38 do 0,49)	0,344	0,88 (-0,66 do 2,43)	0,257
negativni simptomi	-0,63 (-1,70 do 0,45)	0,247	-0,46 (-2,04 do 1,13)	0,569
opći simptomi	0,12 (-0,64 do 0,88)	0,751	-1,13 (-2,64 do 0,38)	0,141
Dob	-0,06 (-0,74 do 0,62)	0,860	-0,64 (-1,39 do 0,11)	0,095
Spol (žene)	-2,96 (-14,49 do 8,58)	0,611	15,97 (0,02 do 31,92)	0,050

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

4.4.7. Neutralno

Postotak točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica nije bio statistički značajno povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 45, Tablica 19).



Slika 45. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

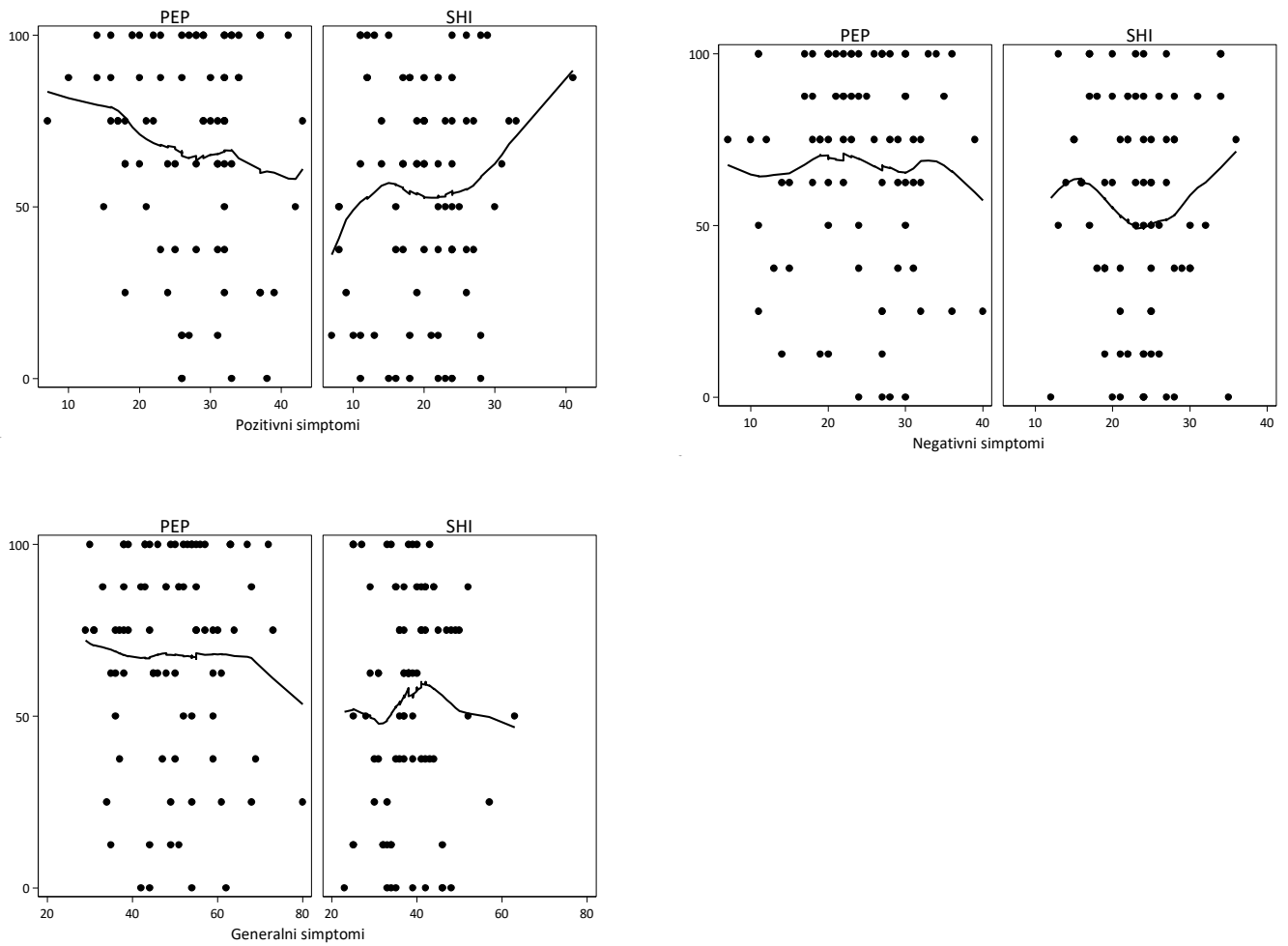
Tablica 19. Kvantilna regresija postotka točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica na ukupni rezultat PANSS ljestvice kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		SHI (n=80)	
	C (95% IP)	p	C (95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	0,08 (-0,41 do 0,57)	0,749	0,59 (-0,20 do 1,38)	0,143
Dob	-0,77 (-2,12 do 0,58)	0,258	-0,26 (-1,43 do 0,90)	0,653
Spol (žene)	-8,76 (-31,64 do 14,13)	0,448	-30,08 (-55,84 do -4,31)	0,023*

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

Postotak točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica nije bio statistički značajno povezan s rezultatima PANSS podljestvica nakon prilagodbe za dob i spol niti u jednoj od dvije ispitivane skupine (Slika 46, Tablica 20).



Slika 46. Točkasti dijagrami korelacija postotka točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica s rezultatom PANSS podljestvica pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i kod ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom; crta predstavlja krivulju lokalno otežane regresije (LOWESS); PEP= prva epizoda psihoze (n=80); SHI= shizofrenija (n=80)

Tablica 20. Kvantilna regresija postotka točno prepoznatih emocionalno neutralnih izraza lica na rezultate PANSS podljestvica težine pozitivnih, negativnih i općih simptoma kod ispitanika s PEP i bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, nakon prilagodbe za dob i spol

	PEP (n=80)		p	SHI (n=80)	
	C	(95% IP)		C (95% IP)	p
PANSS					
pozitivni simptomi	-0,37	(-2,09 do 1,36)	0,673	0,60	(-1,47 do 2,67) 0,565
negativni simptomi	0,48	(-1,50 do 2,46)	0,633	0,15	(-1,98 do 2,28) 0,891
opći simptomi	-0,01	(-1,41 do 1,39)	0,990	0,61	(-1,42 do 2,64) 0,782
Dob	-0,87	(-2,13 do 0,39)	0,174	-0,14	(-1,15 do 0,87) 0,782
Spol (žene)	-8,68	(-29,95 do 12,60)	0,419	-30,52	(-51,93 do -9,11) 0,006

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; SHI= uzorak bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom; C= koeficijent kvantilne regresije, odnosno promjena medijana uz jediničnu promjenu neovisne varijable i prilagodbu za dob i spol; IP= interval pouzdanosti

*SLO<10%

4.4.8. Nakon 18 mjeseci liječenja

Nakon 18 mjeseci liječenja PEP, postotak točno prepoznatih svih emocija bio je statistički značajno uz SLO<10% negativno iako vrlo nisko povezan s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice te s rezultatima podljestvica negativnih i općih simptoma (Tablica 21). Točno prepoznavanje tuđe bilo je statistički značajno uz SLO<10%, negativno i vrlo nisko povezano s rezultatom PANSS podljestvice negativnih simptoma.

Tablica 21. Korelacije postotka točno emocija iz izraza lica s rezultatima PANSS ljestvice težine psihotičnih simptoma nakon 18 mjeseci liječenja PEP (n=125)

	Ukupni PANSS rezultat		Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
PPE								
Sve emocije	-0,22	0,016*	-0,15	0,091	-0,23	0,010*	-0,20	0,028*
Ljutnja	-0,13	0,151	-0,13	0,154	-0,07	0,454	-0,10	0,290
Strah	-0,11	0,211	-0,14	0,119	-0,14	0,131	-0,13	0,137
Sreća	-0,15	0,094	-0,13	0,148	-0,13	0,163	-0,16	0,080
Tuga	-0,15	0,106	0,01	0,927	-0,22	0,015*	-0,11	0,218
Neutralno	-0,17	0,052	-0,10	0,268	-0,19	0,038	-0,16	0,069

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule.* SLO<10%

4.5. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s agresivnosti

Tablica 22. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima upitnika agresivnosti

	Ukupni rezultat		Fizička agresivnost		Verbalna agresivnost		Ljutnja		Hostilnost	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
PPE										
Sve emocije	-0,21	0,069	-0,12	0,304	-0,25	0,023*	-0,21	0,064	-0,15	0,197
Ljutnja	-0,03	0,826	0,08	0,468	-0,07	0,533	-0,15	0,172	0,01	0,915
Strah	-0,05	0,643	0,00	0,982	-0,12	0,306	-0,03	0,783	-0,05	0,645
Sreća	-0,24	0,032*	-0,20	0,078	-0,20	0,077	-0,22	0,048	-0,21	0,067
Tuga	-0,25	0,027*	-0,15	0,197	-0,31	0,005*	-0,18	0,111	-0,23	0,040*
Neutralno	-0,11	0,334	-0,12	0,281	-0,13	0,243	-0,13	0,252	-0,03	0,771
SCH										
Sve emocije	0,10	0,405	0,01	0,926	0,21	0,068	-0,02	0,861	0,12	0,287
Ljutnja	0,07	0,545	-0,07	0,549	0,05	0,674	0,13	0,240	0,07	0,543
Strah	0,10	0,386	0,13	0,246	0,22	0,053	-0,10	0,384	0,05	0,675
Sreća	0,03	0,773	0,04	0,695	0,13	0,238	-0,09	0,418	0,03	0,788
Tuga	-0,07	0,560	-0,16	0,154	0,13	0,242	-0,11	0,321	-0,03	0,813
Neutralno	-0,02	0,892	-0,04	0,723	-0,06	0,621	-0,02	0,893	0,04	0,722

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.6. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s impulzivnosti

Tablica 23. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima Barratove ljestvice impulzivnosti

	Ukupni rezultat	Pažnja (2. reda)	Kognitivna nestabilnost	Pažnja (1. reda)	Motorika (2. reda)	Ustrajnost	Motorika (1. reda)	Samokontrola	Kognitivna složenost	Neplaniranje
	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P	ρ P
PEP										
Sve emocije	-0,03 0,794	-0,14 0,225	-0,08 0,510	-0,12 0,311	-0,16 0,150	0,09 0,413	-0,10 0,360	0,05 0,666	0,02 0,867	0,04 0,759
Ljutnja	0,06 0,600	0,05 0,636	-0,10 0,391	0,00 0,977	-0,17 0,124	0,04 0,760	-0,11 0,350	0,02 0,870	0,13 0,242	0,05 0,689
Strah	0,09 0,412	-0,08 0,472	0,06 0,608	0,02 0,871	-0,03 0,819	0,07 0,554	0,06 0,603	0,11 0,343	-0,02 0,890	0,07 0,543
Sreća	-0,06 0,613	-0,16 0,158	-0,09 0,456	-0,15 0,178	-0,13 0,264	0,18 0,114	-0,03 0,825	0,01 0,934	-0,04 0,756	-0,04 0,749
Tuga	-0,19 0,087	-0,16 0,147	-0,17 0,126	-0,21 0,057	-0,26 0,020*	0,01 0,945	-0,23 0,045*	-0,09 0,444	-0,10 0,387	-0,10 0,391
Neutralno	-0,05 0,695	-0,15 0,199	-0,06 0,582	-0,14 0,206	-0,10 0,384	0,08 0,505	-0,10 0,404	0,06 0,617	0,09 0,431	0,08 0,488
SHI										
Sve emocije	0,02 0,855	-0,02 0,836	0,05 0,676	0,01 0,961	-0,07 0,564	0,04 0,704	0,00 0,989	0,16 0,167	-0,08 0,488	0,05 0,651
Ljutnja	0,09 0,418	0,11 0,338	0,01 0,960	0,08 0,473	-0,14 0,225	0,09 0,442	-0,08 0,504	0,23 0,042*	-0,02 0,858	0,14 0,222
Strah	-0,08 0,504	-0,19 0,100	0,02 0,896	-0,11 0,313	0,01 0,941	-0,09 0,417	-0,04 0,734	-0,12 0,299	-0,05 0,669	-0,08 0,477
Sreća	0,23 0,041*	0,18 0,108	0,25 0,028*	0,25 0,026*	-0,09 0,451	0,05 0,636	-0,02 0,855	0,26 0,019*	0,17 0,134	0,26 0,018
Tuga	-0,01 0,906	-0,09 0,405	0,09 0,450	-0,02 0,849	-0,01 0,923	0,00 0,998	0,00 0,997	0,05 0,636	-0,16 0,156	-0,07 0,529
Neutralno	-0,11 0,349	-0,01 0,958	-0,11 0,318	-0,08 0,490	-0,10 0,379	0,11 0,318	0,00 0,978	0,06 0,592	-0,09 0,413	-0,02 0,893

Kratice: ρ= Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.7. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s depresijom

Prepoznavanje emocija iz izraza lica nije bilo statistički značajno povezano s rezultatima Calgary ljestvice težine depresije niti u jednom od dva uzorka (Tablica 24).

Tablica 24. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima Calgary ljestvice težine depresije

	ρ	p
PEP		
Sve emocije	0,10	0,398
Ljutnja	0,07	0,513
Strah	0,17	0,137
Sreća	-0,13	0,261
Tuga	0,00	0,974
Neutralno	0,04	0,750
SHI		
Sve emocije	-0,06	0,614
Ljutnja	-0,04	0,710
Strah	0,01	0,960
Sreća	0,10	0,360
Tuga	-0,13	0,238
Neutralno	-0,15	0,178

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.8. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s kvalitetom života

Kvaliteta života mjerenja pomoću WHOQOL ljestvice, u domeni socijalnih odnosa, bila je uz SLO<10% statistički značajno povezana s prepoznavanjem emocije straha u uzorku populacije pacijenata s PEP. Nismo pronašli druge statistički značajne poveznice ni u uzorku iz populacije s PEP, niti u uzorku iz populacije s dijagnosticiranom shizofrenijom (Tablica 25).

Tablica 25. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima WHOQOL upitnika o kvaliteti života

	Ukupni rezultat		Tjelesno zdravlje		Psihološko zdravlje		Socijalni odnosi		Okruženje	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
PEP										
Sve emocije	0,05	0,664	-0,03	0,824	0,06	0,626	0,16	0,145	-0,06	0,589
Ljutnja	-0,11	0,345	-0,06	0,583	-0,05	0,641	-0,08	0,490	-0,07	0,514
Strah	0,21	0,065	0,18	0,108	0,07	0,555	0,27	0,017*	0,17	0,129
Sreća	0,07	0,555	-0,07	0,516	0,21	0,063	0,09	0,448	-0,09	0,447
Tuga	0,01	0,918	-0,15	0,185	0,04	0,702	0,11	0,329	-0,07	0,564
Neutralno	-0,04	0,700	-0,08	0,497	0,00	0,980	0,04	0,696	-0,12	0,290
SHI										
Sve emocije	0,10	0,392	0,09	0,445	0,10	0,385	0,05	0,651	0,10	0,402
Ljutnja	-0,04	0,698	-0,02	0,831	0,05	0,665	-0,06	0,596	-0,03	0,796
Strah	0,13	0,261	0,03	0,789	0,05	0,638	0,14	0,214	0,15	0,175
Sreća	-0,17	0,139	-0,17	0,142	-0,15	0,190	-0,08	0,491	-0,13	0,261
Tuga	0,12	0,273	0,08	0,505	0,07	0,536	0,11	0,349	0,09	0,433
Neutralno	0,11	0,316	0,20	0,074	0,12	0,307	0,06	0,630	0,04	0,756

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.8.1. Nakon 18. mjeseci liječenja

Nakon 18 mjeseci liječenja PEP postotak točno prepoznatih emocija nije bio statistički značajno povezan s kvalitetom života mjerenom pomoću WHOQOL uz SLO<10% (Tablica 26).

Tablica 26. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima WHOQOL upitnika o kvaliteti života nakon 18 mjeseci liječenja (n=129)

	Ukupni rezultat		Tjelesno zdravlje		Psihološko zdravlje		Socijalni odnosi		Okruženje	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
PEP										
Sve emocije	0,02	0,817	0,05	0,613	0,02	0,824	0,09	0,339	-0,07	0,455
Ljutnja	-0,01	0,937	0,02	0,810	-0,05	0,590	0,08	0,401	-0,03	0,731
Strah	0,02	0,863	-0,03	0,736	-0,00	0,980	0,10	0,279	-0,05	0,590
Sreća	0,10	0,260	0,13	0,151	0,06	0,533	0,13	0,157	0,05	0,612
Tuga	0,04	0,700	0,05	0,567	0,07	0,447	0,07	0,453	-0,04	0,694
Neutralno	0,07	0,438	0,16	0,079	0,10	0,253	0,04	0,679	-0,03	0,728

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.9. Povezanost prepoznavanja emocija iz izraza lica s funkcioniranjem kod PEP

Opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF nije u uzorku iz populacije bolesnika s PEP bilo statistički značajno povezano s točnošću prepoznavanja facijalnih ekspresija emocija (Tablica 27).

Tablica 27. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima Ljestvice općeg funkcioniranja (GAF); samo uzorak ispitanika s PEP (n=159)

	ρ	p
PEP		
Sve emocije	0,17	0,062
Ljutnja	0,01	0,952
Strah	0,16	0,072
Sreća	0,05	0,567
Tuga	0,03	0,702
Neutralno	0,17	0,057

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* SLO<10%

4.9.1. Nakon 18 mjeseci liječenja

Nakon 18 mjeseci liječenja standardnom terapijom, opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF u uzorku iz populacije bolesnika s PEP bilo je statistički značajno, uz $SLO < 10\%$, iako vrlo nisko pozitivno povezano s postotkom točno prepoznate sreće (Tablica 28).

Tablica 28. Korelacije postotka točno prepoznatih emocija iz izraza lica s rezultatima Ljestvice općeg funkcioniranja (GAF); samo uzorak ispitanika s PEP (n=129)

	ρ	p
PEP		
Sve emocije	0,11	0,246
Ljutnja	-0,01	0,949
Strah	0,11	0,226
Sreća	0,21	0,022*
Tuga	0,02	0,793
Neutralno	0,12	0,181

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p= statistička značajnost razlike koeficijenta korelacije od nule

* $SLO < 10\%$

4.10. Promjena prepoznavanja emocija iz izraza lica tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja PEP

4.10.1. Opis uzoraka ispitanika u longitudinalnom dijelu istraživanja

U longitudinalni dio istraživanja bilo je izvorno uključeno 159 bolesnika. Za 4/159 (2,5%) podaci o prepoznavanju emocija iz izraza lica nisu bili pravilno prikupljeni, pa je valjani uzorak inicijalno bio 155. Tijekom 18 mjeseci od uključivanja za praćenje je iz različitih razloga bilo izgubljeno 30/159 (18,8%) ispitanika s PEP: preseljenje ili promjena ustanove liječenja (n=20), odbijanje sudjelovanja u drugoj procjeni (n=2), nepoznat razlog (n=8). S potpunim podacima do kraja je praćeno 129 bolesnika. Dob bolesnika koji su kasnije izgubljeni za praćenje u trenutku uključivanja bila je usporediva s dobi ispitanika koji su uspješno praćeni do kraja. Medijan (IKR) dobi pri uključivanju, kasnije izgubljenih za praćenje iznosio je 23 (19-30), a uspješno praćenih do kraja 24 (22-30) (Tablica 29). U prvoj je skupini bilo 10/30 (33,3%) žena, u skupini praćenih do kraja 47/125 (37,6%).

Tablica 29. Sociodemografske i kliničke karakteristike uzoraka ispitanika s PEP praćenih 18 mjeseci i ranije izgubljenih za praćenje

	PPE praćeni do kraja (n=129)	PPE izgubljeni za praćenje (n=30)
Muškarci	78 (62,4)	20 (66,7)
Dob (godine), medijan (IKR)	24 (22-30)	23 (19-30)
Završena srednja škola	77 (61,6)	15 (50,0)
Završen fakultet	48 (38,4)	15 (50,0)
Djeca	13 (10,4)	3 (10,0)
Zaposlenost	35 (28,0)	9 (30,0)
Početak bolesti (godine), medijan (IKR)	23 (20-30)	23 (19-29)
Broj hospitalizacija, medijan (IKR)	1 (1-1)	1 (1-1)
Pozitivan psihijatrijski hereditet	65 (52,0)	16 (53,3)
Pokušaj samoubojstva	11 (8,8)	4 (13,3)
Antipsihotici- monoterapija	65 (52,0)	12 (40,0)
Antipsihotici- 2 lijeka	48 (38,4)	16 (53,3)
Antipsihotici- 3 lijeka	12 (9,6)	2 (6,7)
Antipsihotici- konvencionalni	45 (33,6)	11 (36,7)
Antipsihotici- atipični	117 (93,6)	29 (96,7)
Oralna primjena antipsihotika	119 (95,2)	29 (96,7)
Depot	13 (10,4)	4 (13,3)
Benzodiazepini	65 (52,0)	15 (50,0)
Hipnotici	3 (2,4)	1 (3,3)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika, ako nije drukčije navedeno

Kratice: PEP= uzorak bolesnika s prvom epizodom psihoze; IKR= interkvartilni raspon

4.10.2. Promjena prepoznavanja emocija iz izraza lica

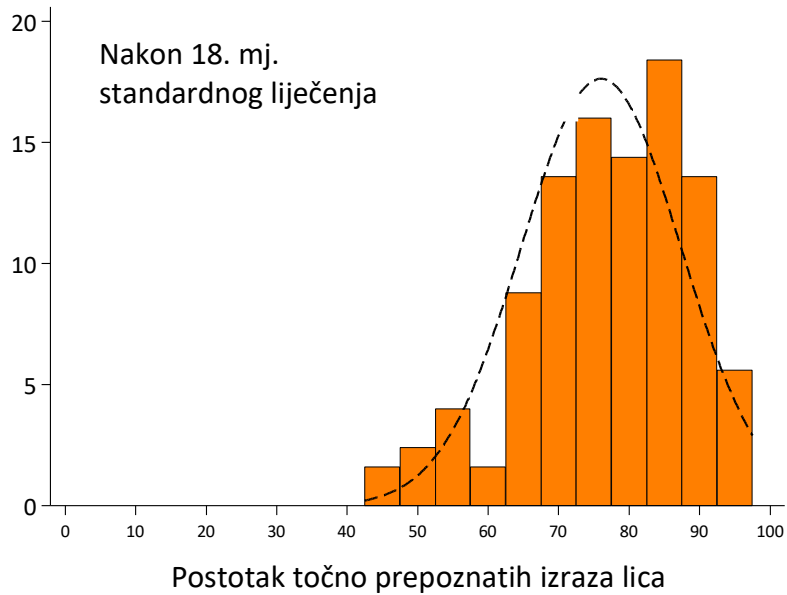
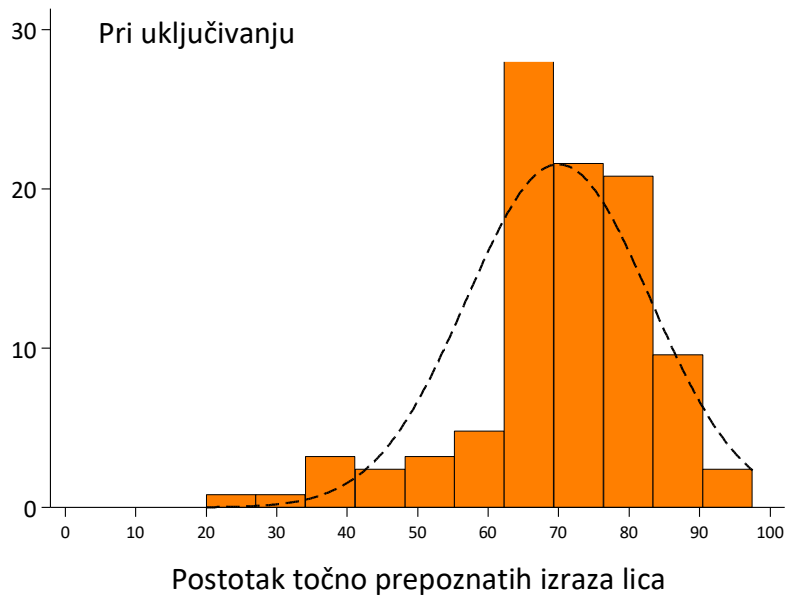
Poboljšanje prepoznavanja svih emocija ukupno i svake pojedine, osim tuge, bilo je statistički značajno između mjerenja pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja (Tablica 30). Time smo potvrdili drugu hipotezu istraživanja.

Tablica 30. Postotak točno prepoznatih emocija iz izraza lica pri uključivanju i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja, samo uzorak iz populacije s PEP (n=129)

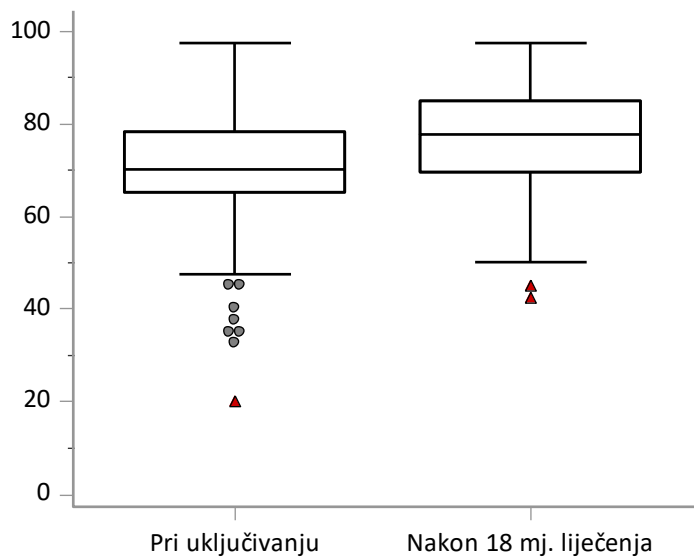
	Pri uključivanju		Nakon 18 mj. liječenja		m Δ	(95% IP)	p	rw
Sve emocije	70	(65-78)	78	(70-85)	5	(2,5 do 7,5)	<0,001*	0,46
Ljutnja	63	(50-75)	63	(50-75)	0	(-6,2 do 6,2)	0,003*	0,27
Strah	40	(30-60)	50	(30-70)	10	(5,0 do 15,0)	0,006*	0,25
Sreća	100	(88-100)	100	(100-100)	0	(0,0 do 0,0)	0,030*	0,19
Tuga	88	(75-100)	88	(75-100)	0	(0,0 do 0,0)	0,222	0,11
Neutralno	75	(50-100)	88	(63-100)	13	(6,3 do 18,7)	<0,001*	0,39

Podaci su prikazani kao medijan (IKR)

Kratice: m Δ = medijan apsolutnih razlika između dva mjerenja; IP= interval pouzdanosti; p= statistička značajnost razlike između dva medijana izračunata pomoću Wicxonovog testa ekvivalentnih parova; r= standardizirana mjera veličine učinka



Slika 47. Histogrami raspodjela točno prepoznatih svih emocija u uzorku iz populacije PEP (n=129); isprekidana krivulja predstavlja krivulju normalne raspodjele



Slika 48. Dijagram pravokutnika točno prepoznatih svih emocija u uzorku iz tri populacije s PEP (n=129); izvorni, neprilagođeni podaci; crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi okomitih crta 1,5 interkvartilnih raspona ispod ili iznad medijana; sivi kružići predstavljaju ispitanike s rezultatom za 1,5 interkvartilnog raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila, a crveni trokutići ispitanike s rezultatom za 3 interkvartilna raspona ispod donjeg ili iznad gornjeg kvartila

5. RASPRAVA

5.1. Kratki pregled najvažnijih rezultata

Prvi, presječni dio istraživanja je pokazao da iako je prepoznavanje emocija iz izraza lica najlošije u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na druge dvije skupine ispitanika, nema statistički značajnih razlika između dvije skupine pacijenata, dakle između bolesnika s PEP i sa shizofrenijom u prepoznavanju specifičnih emocija, s iznimkom u prepoznavanju emocije ljutnje. Međutim, na razini ukupnog prepoznavanja emocija, pronašli smo statistički značajne razlike između sve tri skupine ispitanika. U odnosu na zdravu populaciju, i kod pacijenata s PEP i kod pacijenata sa shizofrenijom dobivene su statistički značajne razlike u prepoznavanju emocija na ukupnoj i na razini različitih specifičnih emocija koje su pokazale određene poveznice s psihopatologijom. Prema rezultatima iz drugog, prospektivnog dijela istraživanja u kojem smo pratili skupinu pacijenata s PEP tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja, došlo je do statistički značajnog poboljšanja na razini općeg prepoznavanja emocija, kao i prepoznavanja svih specifičnih emocija osim tuge. Iako nismo pronašli značajnu poveznicu između prepoznavanja emocija i funkcioniranja pacijenata s PEP na početku, rezultati pokazuju na povezanost s prepoznavanjem emocije sreće nakon 18 mjeseci praćenja. Povezanost između procijenjene kvalitete života kod pacijenata s FEP bila je statistički značajna u domeni socijalnih odnosa i straha na početku istraživanja, no nakon 18 mjeseci praćenja nismo pronašli statistički značajnih razlika.

5.2. Usporedba prepoznavanja emocija iz izraza lica između tri skupine ispitanika

Proveli smo istraživanje na velikom uzorku pacijenata u ranoj fazi bolesti (prva epizoda), pacijenata sa shizofrenijom i zdravih kontrola istražujući razlike u općenitom prepoznavanja emocija iz izraza lica te u specifičnom prepoznavanju pet emocija: sreća, tuga, strah, ljutnja i neutralnost. Rezultati istraživanja su djelomično potvrdili prvu hipotezu istraživanja. Naime, iako su i na općenitoj i na razini specifičnih emocija pacijenti s FEP imali lošije rezultate od zdravih kontrola te bolje rezultate od pacijenata sa shizofrenijom, samo je dio ovih razlika bio statistički značajan. Na ukupnoj, općenitoj razini prepoznavanja emocija tri skupine su se međusobno statistički značajno razlikovale, s najboljim rezultatima u zdravoj kontrolnoj skupini i najlošijim u skupini pacijenata sa shizofrenijom. Dok su obje skupine pacijenata pokazale statistički značajne razlike u prepoznavanju negativnih emocija (tuga, ljutnja, strah) u odnosu na kontrolnu skupinu, nije nađeno statistički značajnih poveznica s prepoznavanjem sreće niti s prepoznavanjem neutralnog izraza lica. Također,

osim na ukupnoj razini prepoznavanja emocija i prepoznavanja ljutnje, skupine pacijenata se nisu međusobno značajno razlikovale u prepoznavanju specifičnih emocija.

U skladu s našim rezultatima, većina prethodnih studija podupire nalaz o općenitom deficitu u prepoznavanju emocija, prisutnom već od prve epizode bolesti, ali i nalaz da nije bilo oštećenja u prepoznavanju pozitivnih emocija ili da su ona manja od oštećenja u negativnim emocijama (142,236,237). Štoviše, čini se da je prepoznavanje pozitivnih emocija (sreća) najlakše prepoznati u usporedbi s drugim emocijama u sve tri skupine. U usporedbi pacijenta s PEP sa pacijentima sa shizofrenijom, u većini slučajeva nisu nađene statistički značajne razlike između ove dvije skupine ispitanika na općenitoj razini (143,203,232,261,262), osim u nekim specifičnim negativnim emocijama, ponajprije ljutnje koju značajno lošije prepoznaju pacijenti sa shizofrenijom (227,263), što odgovara i našim rezultatima. Međutim, literatura je prilično nedosljedna kada je u pitanju identifikacija deficita na razini specifične emocije, pogotovo kod ispitanika s PEP. Catalan i suradnici su izvijestili o značajnoj razlici između pacijenata s PEP i zdravih kontrola u prepoznavanju ljutih lica, što je u skladu s našim rezultatima (238). S druge strane, neka istraživanja nisu pronašla značajne razlike u prepoznavanju izraza ljutnje u PEP uzorku u odnosu na zdrave kontrole (261,264), a nedavna meta-analiza govori o tek manjim razlikama u prepoznavanju ljutnje (142). Jedno moguće objašnjenje razlika u ovoj meta-analizi moglo bi biti u manjim veličinama uzoraka studija uključenih u meta-analizu u usporedbi s našom studijom, a koje možda nisu dovoljne za usporedbu (142). Naime, u navedenoj meta-analizi, najveći broj ispitanika s PEP (n=50) su imale tri uključene studije (224,261,262), a ostalih devet studija je imalo znatno manji broj ispitanika. Ove tri studije su djelomično oprečne u svojim rezultatima: studija Addington i suradnika na 50 pacijenata s PEP i 55 zdravih kontrola govori o oštećenju i pozitivnih i negativnih emocija (ljutnja, gađenje, strah i sreća), studija Leung i suradnika s 50 pacijenta s PEP i 26 zdravih kontrola govori o oštećenju iznenađenja, straha i gađenja, ali ne i ljutnje, straha i sreće, dok treća studija od Comparelli i suradnika s 50 pacijenata s PEP i 86 zdravih kontrola govori o oštećenju straha, gađenja, ljutnje i tuge, ali ne sreće i iznenađenja (142,224,261,262). Istraživanje Leunga i suradnika je specifično i po tome što je provedeno na kineskoj populaciji, a u procjeni su korištena lica bijele i žute rase (261). Od većih i recentnijih istraživanja, Won i suradnici su uključili 323 pacijenta u ranoj fazi psihoze koje su podijelili u tri skupine, prema težini bolesti i 62 zdrave kontrole. Pronašli su značajna oštećenja u prepoznavanju negativnih emocija, posebice ljutnje, straha i prezira, što je u skladu s našim rezultatima. Međutim, treba uzeti u obzir da su oni koristili „širu“ definiciju PEP uključivši ispitanike unutar dvije godine od početka liječenja, kao i specifičnu, korejsku populaciju ispitanika (265). Drugo moguće objašnjenje je da je prepoznavanje emocija u korelaciji s psihopatologijom i stoga varijabilno, tj. ovisno o specifičnoj fazi bolesti. Doista, otkrili smo da je ispravno prepoznavanje

emocija bilo značajno povezano s psihopatologijom u obje skupine pacijenata, ali konzistentnije u skupini pacijenata s PEP. To bi moglo upućivati na to da akutna psihoza bolesti, kao što je to slučaj u našem uzorku pacijenata s PEP uzorku i u određenoj mjeri s uzorku pacijenata sa shizofrenijom, može promijeniti prepoznavanje određenih emocija, o čemu ću više pisati kasnije.

Zanimljivo je da smo prilikom procjene netočne identifikacije emocija otkrili da zdravi ispitanici daju „konkretnije“ pogrešne odgovore (najčešća pogreška u prepoznavanju ljutnje je strah, u prepoznavanju tuge bio je bijes itd., s iznimkom straha gdje je izabran neutralan izraz kao najčešća pogreška). Nasuprot tome, obje skupine pacijenata su slabije prepoznavanje emocija iskazale i kroz odabir pogrešnih odgovora jer su druga četiri osjećaja (ljutnju, strah, sreću i tugu) najčešće pogrešno označile kao „neutralno“, s više netočnih odgovora u skupini pacijenata sa shizofrenijom nego u skupini s PEP. Ovo bi se moglo objasniti i kroz potencijalan utjecaj drugih kognitivnih procesa na emocionalno prepoznavanje. Ovakav odabir pogrešnih odgovora u skupinama pacijenata bi mogao biti posljedica sveukupnog oštećenja u prepoznavanju emocija koje utječe i na njihovu sposobnost ispravnog prepoznavanja emocija, ali i na njihov način pronalaženja drugih mogućih rješenja. Naime, iako se socijalna kognicija uglavnom smatra odvojenom od „nesocijalne“ tj neurokognicije, ipak postoje zajednička obilježja i kognitivni procesi koji su značajni za oba tipa kognicije (144). Na primjer, utvrđeno je da su zaključivanje i rješavanje problema snažno povezani s prepoznavanjem emocija u usporedbi s drugim neurokognitivnim domenama (266). Štoviše, budući da se prepoznavanje emocija može povezati s neurokognicijom u shizofreniji (266,267), različita razina kognitivnog pada u našoj grupi pacijenata sa shizofrenijom može utjecati na njihovu izvedbu kao važan i neovisan faktor. Našu su skupinu pacijenata sa shizofrenijom činili kronični bolesnici s višestrukim epizodama psihoze i s trajanjem bolesti duže od pet godina, tako da postoji velika mogućnost da te osobe imaju značajna neurokognitivna oštećenja u različitim neurokognitivnim domenama (268,269).

5.3. Emocionalno prepoznavanje u pacijenta s PEP nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

Prema rezultatima istraživanja, kod pacijenata s PEP dolazi do poboljšanja prepoznavanja emocija iz izraza lica na općenitoj razini i na razini prepoznavanja specifičnih emocija nakon 18 mjeseci standardnog liječenja, čime smo potvrdili drugu hipotezu. Ovo je poboljšanje statistički značajno za ukupno prepoznavanje emocija i za sve pojedinačne emocije, osim za emociju tuge.

Ranija je literatura po pitanju longitudinalnih istraživanja emocionalnog prepoznavanja u skupini ispitanika s PEP prilično štura, s tek vrlo malim brojem istraživanja koja su pratila ova oštećenja kroz

vrijeme. Prema meta-analizi iz 2016. godine, nađene su samo dvije ovakve studije, a obje su govorele u prilog stabilnosti oštećenja u prepoznavanju emocija (225). Istraživanje Hill i suradnika rađeno je unutar velike CATIE studije te je uz praćenje promjena neurokognitivnih funkcija uključilo i praćenje prepoznavanja emocija u velikom uzorku od 219 pacijenata s prvom epizodom psihoze. Međutim, ovo istraživanje nije uključilo oštećenja na razini specifičnih emocija, a samo vrijeme praćenja je zapravo vrlo kratko- trajalo je tri mjeseca (270). Drugo istraživanje je uključilo dulje praćenje, od godinu dana, i ispitanika s PEP i zdrave kontrolne skupine. Ispitanici iz zdrave kontrolne skupine su pokazali poboljšanje u odnosu na početno mjerenje, koje je izostalo kod skupine s PEP (262). Treba naglasiti da je ovo istraživanje provedeno na maloj skupini ispitanika s PEP (n=50) s graničnim početnim vrijednostima psihotičnih simptoma na PANSS ljestvici i da također nije gledalo razlike u prepoznavanju specifičnih emocija (262). Stoga, rezultate obje studije treba uzeti s oprezom, pogotovo zbog kratkog, možda zapravo i neadekvatnog vremena praćenja, nedovoljnog da bi se uistinu mogle vidjeti značajne razlike u prepoznavanju emocija (153,235). Pretraživanjem literature pronašli smo još i manji broj studija koji je uključivao longitudinalno praćenje pacijenata u ranoj psihozi, no zbog duljeg vremena trajanja bolesti i liječenja ispitanika nisu usporedive s našim istraživanjem (234). Također, neke longitudinalne studije koje su se bavile procesuiranjem emocija, nisu zasebno izdvajale rezultate emocionalnog prepoznavanja kao specifične domene (234,271).

Naši bi se rezultati mogli objasniti i prevladavajućim oštećenjima ponajprije negativnih emocija pronađenima i u skupini ispitanika s PEP i u skupini s razvijenom bolešću nađenim u ranijim studijama (142,236,237). Također, iako postoje varijacije u rezultatima o specifičnim oštećenjima prepoznavanja emocija, čini se da su najkonzistentniji nalazi ranijih presječnih i longitudinalnih studija povezani s lošim prepoznavanjem negativnih emocija, s naglaskom na prepoznavanje tuge (225) te nije neobičan nalaz da ova oštećenja zaostaju i nakon 18 mjeseci liječenja. Na razini specifičnih emocija, zanimljiva je i studija Darosa i suradnika iz 2014. godine koja je uspoređivala prepoznavanje emocija sreće i tuge između skupina pacijenata s prvom epizodom shizofrenije, prvom epizodom bipolarnog afektivnog poremećaja s psihotičnim simptomima i zdravih kontrola tijekom 7 tjedana (210). Iako je riječ o manjem istraživanju koje završilo je 24 ispitanika s PEP, 16 ispitanika s bipolarnim poremećajem 32 ispitanika iz kontrolne skupine, treba naglasiti da su u obje skupine uključeni pacijenti na početku liječenja, u akutnoj fazi. Istraživanje je pokazalo da pacijenti s PEP imaju poteškoće u prepoznavanju sreće i tuge na početku te tuge na kraju praćenja. Međutim, dok je prepoznavanje sreće koje je u početku bilo povezano s pozitivnim psihotičnim simptomima na kraju praćenja pokazalo određeni trend poboljšanja, prepoznavanje tuge je i na kraju praćenja bilo značajno oštećeno. Također, ova su oštećenja su bila značajno povezana s negativnim simptomima shizofrenije (210). Drugim riječima, promjena prepoznavanja emocija povezana je s promjenama u kliničkom

statusu pacijenata, tj. prijelazom iz akutne u subakutnu fazu u kojoj blijedenjem pozitivnih simptoma sve veći značaj imaju negativni simptomi. Stabilizacijom pozitivnih simptoma psihoze u subakutnoj fazi moguć je napredak u prepoznavanju pozitivnih emocija, dok poboljšanje u prepoznavanju tuge izostaje, pod utjecajem tada relativno izraženijih negativnih simptoma, što je i u skladu s našim rezultatima.

Stoga, naši bi rezultati mogli govoriti da je možda riječ o oštećenju kojem je potrebno dulje vrijeme za oporavak, ali uzimajući u obzir rezultate studija koje su se bavile istraživanjima pacijenata u kasnijoj fazi bolesti (236), čini se vjerojatnijom interpretacija o relativnoj stabilnosti oštećenja prepoznavanja tuge i negativnih emocija kao potencijalnom markeru bolesti, moguće uz značajnu poveznicu s negativnim simptomima shizofrenije. Također, iako smo zabilježili poboljšanje na razini ukupnog prepoznavanja i prepoznavanja nekih specifičnih emocija, koje je u skladu s dijelom ranije literature vezanoj uz istraživanja u shizofreniji (229–231), zapravo ne znamo kakvo je ono na razini usporedbe sa zdravom kontrolnom skupinom. S obzirom da su ranije studije otvorile pitanje razlika u uspjehu prepoznavanja emocija u PEP i u odnosu na zdravu populaciju (262,272), tj. da li su poboljšanja slična onima u zdravim kontrolama, ovo je svakako predstavlja ograničenje u našem istraživanju.

5.4. Povezanost emocionalnog prepoznavanja s psihopatologijom i kvalitetom života kod ispitanika sa shizofrenijom i PEP

Rezultati istraživanja su djelomično potvrdili treću hipotezu prema kojoj kod pacijenata s prvom epizodom psihoze i sa shizofrenijom postoji povezanost facijalnog emocionalnog prepoznavanja s psihopatologijom i kvalitetom života.

5.4.1. Prepoznavanje emocija i psihopatologija

Pronašli smo statističku značajnu povezanost između ukupnih i pozitivnih psihotičnih simptoma mjerenih PANSS-om i prepoznavanja emocija na općenitoj razini i povezanost pozitivnih psihotičnih simptoma na razini specifične negativne emocije, straha, u skupini pacijenata s PEP. Nakon 18 mjeseci liječenja, statistički je značajna bila povezanost između ukupnog rezultata PANSS-a te negativne podljestvice i podljestvice općih psihotičnih simptoma s općim prepoznavanjem emocija, dok je negativna podljestvica psihotičnih simptoma bila značajno povezana s prepoznavanjem tuge. Nadalje, u ovoj smo skupini ispitanika pronašli značajnu povezanost agresivnosti s općim prepoznavanjem emocija te prepoznavanjem sreće i tuge, a impulzivnost je bila povezana s

prepoznavanjem tuge. Dok u skupini pacijenata nije bilo poveznica ni s psihotičnim simptomima ni s agresivnosti, emocionalno prepoznavanje sreće, tuge i ljutnje je u ovoj skupini bilo značajno povezano s različitim aspektima impulzivnosti. Razina simptoma depresije nije bila značajno povezana s emocionalnim prepoznavanjem ni u jednoj skupini ispitanika.

Rezultati o povezanosti psihotičnih simptoma i prepoznavanja emocija u skupini s PEP i izostanku takve povezanosti u skupini pacijenata sa shizofrenijom u skladu su s većinom prijašnje literature (210,227,273–276). Objašnjenje ovih rezultata možda treba potražiti u specifičnim karakteristikama ovih skupina. S obzirom da je u skupini ispitanika s PEP riječ o akutnim, prethodno neliječenim pacijentima, i razina početne psihopatologije je bila nešto viša u odnosu na pacijente sa shizofrenijom. Također, treba uzeti u obzir i relativnu heterogenost uzorka pacijenata sa shizofrenijom s pretpostavkom o različitom stupnju ukupnih simptoma, broju epizoda i funkcionalnog oštećenja kroz vrijeme, što može smanjiti statističku snagu uzorka. Stoga možemo pretpostaviti da homogeniji uzorak, kao što je FEP, sa sličnim trajanjem bolesti, sličnim specifičnostima psihopatologije i kraćim periodom liječenja može proizvesti pouzdanije rezultate po pitanju utjecaja specifičnih psihotičnih simptoma na prepoznavanje emocija. S druge strane, moguće je i da u skupini pacijenata s PEP psihopatologija pokazuje specifičnu povezanost s prepoznavanjem emocija, koja se i kvalitativno razlikuje od povezanosti u shizofreniji, kako je prikazano na Slici 35.

Prema prethodnoj literaturi, različiti pozitivni simptomi (dezorganiziranost, deluzije) bi mogli utjecati na smanjeno prepoznavanje emocija u PEP, posebno u kontekstu specifičnih emocija (277), smatra se da bi ova povezanost mogla biti obostrana- značajniji simptomi doprinose povećanju pogrešnih identifikacija emocija, što povratno može dodatno pogoršati simptome, ponajprije u smislu paranoidnih interpretacija i deluzija (277). U našoj skupini pacijenata s PEP, uz negativnu povezanost prepoznavanja emocija i ukupnih psihotičnih simptoma na početku i na kraju istraživanja, tijekom bolesti se mijenjala povezanost specifičnih simptoma- od značajne povezanosti sa pozitivnim simptomima u početku, prema većoj povezanosti s općim i negativnim simptomima nakon 18 liječenja. Nadalje, na razini prepoznavanja negativnih emocija, otkrili smo da je ispravno prepoznavanje ovih emocija bilo značajno i nezavisno, negativno povezano s psihopatologijom i na početku, prilikom uključivanja u istraživanje (pozitivni simptomi), kao i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja (negativni simptomi). Iako ranija longitudinalna istraživanja emocionalnog prepoznavanja u PEP uglavnom nisu uključila rezultate ljestvica psihotičnih simptoma u analizu (262,270), rezultati su u skladu s jednom manjom studijom (210), kao i sa specifičnostima same PEP. Kako je ranije opisano, rezultati su u skladu s kliničkom slikom PEP u kojoj u početku prevladavaju

pozitivni simptomi, ali i trenutnim ograničenjima u liječenju shizofrenije koje je mnogo uspješnije za pozitivne simptome, dok negativni pokazuju relativnu rezistentnost na psihofarmakologiju (278,279).

Po pitanju agresivnosti, smatra se da prepoznavanje emocija ima značajan utjecaj na postizanje adekvatnih socijalnih interakcija i kroz kontrolu agresivnog ponašanja (242,280). Iako postoji nešto manji broj istraživanja o povezanosti agresivnosti i prepoznavanja emocija u shizofreniji, smjer ove povezanosti još nije u potpunosti jasan. Ipak, nedavno je istraživanje pokazalo da pacijenti sa shizofrenijom i agresivnim ponašanjem u anamnezi slabije prepoznaju i negativne i pozitivne emocije od pacijenata koji nisu nikada manifestirali nasilno ponašanje (243). Prema našim rezultatima, emocionalno prepoznavanje je bilo statistički značajno negativno povezano s verbalnom agresivnošću (ukupno prepoznavanje i prepoznavanje tuge), hostilnošću (prepoznavanje tuge) i ukupnim rezultatom na ljestvici agresivnosti (prepoznavanje sreće i tuge) u skupini pacijenata s PEP. Međutim, kao i u slučaju psihotičnih simptoma, nismo našli značajnu povezanost u skupini pacijenata sa shizofrenijom, što bi se opet moglo objasniti specifičnostima kliničke slike PEP koja je češće karakterizirana agresivnim ponašanjem u usporedbi s razvijenom shizofrenijom s više epizoda bolesti (242). S druge strane, iako smo pronašli statistički značajnu negativnu povezanost između motoričke domene impulzivnosti i prepoznavanje tuge u FEP, čini se da je mnogo više poveznica bilo u skupini pacijenata sa shizofrenijom. Ova je povezanost, neočekivano, bila u pozitivnom smjeru, tj. različite domene impulzivnog ponašanja su bile u statistički značajno pozitivno povezane s prepoznavanjem sreće, a u manjoj mjeri i ljutnje. Ipak, u interpretaciji rezultata vezanih i uz agresivnost i uz impulzivnost potreban je određen oprez s obzirom da su ove karakteristike procjenjivane pomoću samoocjenjskih upitnika koje su ispunjavali pacijenti u akutnoj fazi svoje bolesti, što bi potencijalno moglo biti povezano sa smanjenom objektivnošću rezultata. Ovo bi pogotovo moglo vrijediti za skupinu pacijenata sa shizofrenijom, s obzirom na trajanje bolesti od minimalno pet godina i na potencijalna neurokognitivna oštećenja, kako je opisano ranije.

Prema podacima iz dosadašnje literature, oštećenja u prepoznavanju emocija su pronađena i u ispitanika s depresijom, PEP i shizofrenijom, no pokazuju određene razlike na razini specifičnih emocija. Dok se za ispitanike s PEP i shizofrenijom smatra da pokazuju oštećenja ponajprije u prepoznavanju negativnih emocija (što je u skladu i s našim rezultatima), ispitanici s depresijom najčešće pokazuju specifične deficite u prepoznavanju emocija koji su „kongruentni s raspoloženjem“ (88,264,281). Drugim riječima, smatra se kako oboljeli od depresije također prokazuju značajna oštećenja u prepoznavanju emocija, no ona su više usmjerena na pozitivne emocije, dok prepoznavanje tuge najčešće nije oštećeno (207,281). Nadalje, u nedavnom objavljenom istraživanju pronađena je poveznica između prepoznavanja emocija i depresije u komorbiditetu u skupini

ispitanika s PEP, u vidu boljeg prepoznavanja emocije tuge (240). Međutim, naši rezultati nisu pokazali da postoje statistički značajne korelacije depresivnih simptoma ni s prepoznavanjem emocija na općenitoj razini, niti na razini specifičnih emocija. Moguće je objašnjenje i razina depresivnih simptoma u naših ispitanika, koja vjerojatno nije bila dovoljna da bismo dobili značajne korelacije, što je u skladu i s nekim ranijim istraživanjima koja nisu pronašla poveznicu depresivnih simptoma i prepoznavanja emocija (282–284). U skladu s tim, moguća je interpretacija da tek značajne razine depresivnih simptoma tj. depresivni poremećaj u komorbiditetu potencijalno mijenjanju razinu prepoznavanja specifičnih emocija poput tuge, dok niže razine depresivnih simptoma ne pokazuju takav utjecaj.

5.4.2. Prepoznavanje emocija i kvaliteta života

Dok u skupini pacijenata s PEP nismo pronašli značajne poveznice prepoznavanja emocija i procijenjene kvalitete života nakon 18 mjeseci liječenja, točna identifikacija straha je bila značajno povezana s boljom kvalitetom društvenih odnosa u akutnoj fazi bolesti. Moguće tumačenje ovog rezultata bi moglo biti da su pacijenti s boljim sposobnostima prepoznavanja emocija imali bolje socijalne vještine i zadovoljniji su ostvarenim odnosima. Uz to, pacijenti koji su u akutnoj fazi s razvijenim pozitivnim simptomima (s naglaskom na paranoidne interpretacije) pokazuju i različite distorzije prilikom procjene i prosuđivanja općenito, a pogotovo prilikom procesuiranja informacija povezanih s emocijama (277,285,286). Ove bi distorzije mogle utjecati na stvaranje različitih predrasuda i pogrešnih interpretacija, posebice ako je riječ o pogreškama u prepoznavanju negativnih emocija. Naime, mogle bi dovesti do negativne procjene drugih ljudi, ali i do zaključaka da drugi ljudi imaju loše mišljenje o njima, što bi sigurno narušilo i procjenu zadovoljstva samim odnosima s drugima (287). Stoga, ukoliko je razina prepoznavanja negativnih emocija lošija, mogla bi potencijalno narušiti snalaženje u različitim socijalnim interakcijama i rezultirati manjim zadovoljstvom u odnosima. Kako je ranije opisano, stabilizacijom pozitivnih psihotičnih simptoma smanjuje se i njihov utjecaj na emocionalno prepoznavanje nakon 18 mjeseci liječenja, a posredno moguće i utjecaj na kvalitetu života. Od prethodno spomenutih longitudinalnih istraživanja, prema Addington i suradnicima rezultati upitnika o kvaliteti života su pokazali poboljšanje konkordantno smanjenju pozitivnih simptoma, s tek granično značajnom povezanosti s prepoznavanjem emocija nakon godinu dana praćenja pacijenata s PEP (262).

Iako postoje istraživanja koja govore u prilog (doduše slabije) povezanosti kvalitete života i prepoznavanja emocija u kroničnoj shizofreniji (244), naši rezultati to nisu pokazali. Izostanak statistički značajne povezanosti u skupini pacijenata sa shizofrenijom mogao bi biti posljedica samih

karakteristika ove skupine, kao što je objašnjeno i ranije. Isto tako, uz heterogenost populacije, ni kod ovih rezultata se ne smije zanemariti da smo koristili samoocjenski upitnik što je također moglo donekle utjecati na objektivnost rezultata. Iako se socijalna kognicija i neurokognicija danas uglavnom smatraju odvojenim konceptima, neupitan je njihov međuodnos, kao i utjecaj različitih domena neurokognicije na prepoznavanje emocija (117). S obzirom na to, dodatan učinak na objektivnost i razumijevanje samoocjenskih upitnika mogli bi imati i neurokognitivni deficiti koji su jače izraženi u ovoj skupini ispitanika (266).

5.5. Povezanost prepoznavanja emocija s funkcioniranjem kod pacijenata s PEP u akutnoj fazi i nakon 18 mjeseci liječenja

Rezultati istraživanja su djelomično potvrdili našu četvrtu hipotezu o postojanju povezanosti prepoznavanja emocija i funkcioniranja pacijenata s PEP. Dok u akutnoj fazi nismo pronašli statistički značajnu poveznicu, nakon 18 mjeseci liječenja funkcioniranje je bilo slabo, ali statistički značajno pozitivno povezano s prepoznavanjem emocije sreće.

Napredak u liječenju shizofrenije, u smislu razvoja ne samo novih bioloških, već i različitih psihosocijalnih metoda, pomaknuo je cilj liječenja sa simptomatske remisije na funkcionalnu remisiju, što je bilo praćeno i sve većim brojem istraživanja o mogućim čimbenicima koji bi mogli utjecati na funkcioniranje pacijenata. U posljednje se vrijeme sve veći naglasak stavlja na istraživanja povezanosti neurokognitivnih simptoma i socijalne kognicije na moguće ishode liječenja, ponajprije na socijalno funkcioniranje. Iako postoje jasna preklapanja između ove dvije skupine, jasno je da je ipak riječ o dvije različite domene kognicije. Prema nekih istraživanjima, smatra se da bi socijalna kognicija mogla biti medijator između neurokognitivnih simptoma i ishoda (262,288,289), dok bi prema drugima ona neovisno mogla predstavljati važan prediktor ishoda liječenja, čak i važniji od samih neurokognitivnih simptoma (117,290–292). Po pitanju specifične domene prepoznavanja emocija, rezultati istraživanja su prilično raznoliki, s tim neka govore čak i o potpunom nedostatku dokaza za povezanost emocionalnog prepoznavanja sa socijalnim funkcioniranjem (293). Ipak, čini se većina studija ipak ide u prilog ovoj povezanosti, na manjoj do srednjoj razini (117,203,262,277,294), što je u skladu i s našim rezultatima. Objašnjenje slabijih razina povezanosti možda leži i u neodgovarajućim metodama procjene funkcioniranja, npr. Addington i suradnici su kao mjeru socijalnog funkcioniranja koristili upitnik koji bi bio prikladniji za procjenu kvalitete života (262). Prema nekim autorima, čak je GAF (psihijatrijska ljestvica koju smo koristili u našem istraživanju) možda nedovoljno precizan za procjenu socijalnog funkcioniranja s obzirom da se interpretira kao ukupna vrijednosti i ne uključuje zasebne domene funkcioniranja kao što su

funkcioniranje unutar određenih uloga (npr. u školi ili na poslu), interpersonalnih odnosa ili vještina potrebnih za samostalan život (277,295). Međutim, čini se i da su ranija istraživanja uglavnom bazirana na ukupnom prepoznavanju emocija, što daje dodatnu važnost našem nalazu o specifičnoj emociji. Nadalje, iako se emocionalno prepoznavanje doima relativno rezistentnim na psihofarmakološke metode liječenja (248), sve se više razvijaju psihosocijalne metode koje pokazuju uspjehe u ublažavanju ovih oštećenja, a time moguće i posredno poboljšavaju socijalno funkcioniranje pacijenata (249,296,297).

5.6. Ograničenja istraživanja

Prvo, kako smo odabrali uzastopni uzorak pacijenata s PEP i pacijenata sa shizofrenijom te prikladan uzorak od zdrave populacije, studija ima povećani rizik od pristranosti uzorka i manju vjerojatnost reprezentativnosti za ciljane populacije. Drugo, naša zdrava kontrolna skupina je izabrana iz populacije studenata medicine i zdravstvenih djelatnika. Treće, naš se uzorak ne može tretirati kao reprezentativan za cijelu hrvatsku populaciju pacijenata s PEP i shizofrenijom, iako nema razloga za pretpostavku da se prepoznavanje emocija značajno razlikuje u različitim regijama zemlje. Četvrto, ne možemo isključiti učinke drugih čimbenika koji nisu uključeni u studiju, kao što je opće neurokognitivni oštećenje. Peto, neke od korištenih mjera (za procjenu impulzivnosti, agresivnosti i kvalitete života) bile su upitnici za samoprocjenu čiji rezultati mogu biti pod utjecajem pristranosti odgovora. To je u skladu s prethodnom literaturom. Na primjer, Rosenman i suradnici su izvijestili o pristranosti odgovora u mjerenjima samoprocjene kao dobro poznatom učinku, moguće povezanim s različitim razlozima, npr. nerazumijevanjem, pretjerivanjem ili pristranošću u smislu davanja odgovora koji se smatraju društveno prihvatljivima (298). Možemo pretpostaviti da je akutna faza bolesti također mogla povećati pristranost, ali nije poznato u kojoj mjeri. Šesto, u prospektivno praćenje nismo uključili ispitanike iz zdrave kontrolne skupine, za koje je u ranijoj studiji pokazan određen stupanj poboljšanja prepoznavanja emocija u retestiranju (262).

6. ZAKLJUČCI

U sklopu ove doktorske disertacije proveli smo istraživanje na velikom uzorku pacijenata u ranoj fazi bolesti (PEP), pacijenata s višestrukim epizoda psihoze tj. s razvijenom shizofrenijom i zdravoj kontrolnoj skupine. Istraživanje je provedeno s ciljem utvrđivanja razlika u prepoznavanju emocija iz izraza lica između ove tri skupine ispitanika te između skupine ispitanika s PEP u akutnoj fazi i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja, kao i potencijalne povezanosti emocionalnog prepoznavanja s psihopatologijom, kvalitetom života i funkcioniranjem pacijenata. Potvrdili smo da u skupinama pacijenata postoje značajna oštećenja prepoznavanja emocija na općenitoj razini i na razini specifičnih, negativnih emocija u usporedbi sa zdravim kontrolama, s najlošijim rezultatima u skupini pacijenata sa shizofrenijom. Emocionalno prepoznavanje bilo je povezano s psihopatologijom, posebno pozitivnim psihotičnim simptomima, impulzivnošću i agresivnošću, što vjerojatno ukazuje da emocionalno prepoznavanje može varirati u bolesnika ovisno o psihopatologiji, iako je smjer tog odnosa nejasan. U skupini pacijenata s PEP, psihopatologija je bila značajno povezana s prepoznavanjem emocija i nakon 18 mjeseci liječenja, s naglaskom na negativne simptome. Iako smo zabilježili poboljšanje prepoznavanja emocija nakon 18 mjeseci liječenja pacijenata s PEP, ono je izostalo na razini negativne emocije, tj. tuge. Našim smo rezultatima pokazali da oštećenja u prepoznavanju emocija prisutna već od prve akutne epizode bolesti, i to u značajnoj mjeri u odnosu na zdrave kontrole. Međutim, čini se da je posebno važno oštećenje na razini negativnih emocija koja ne pokazuju poboljšanja ni nakon 18 mjeseci liječenja. Nadalje, pokazali smo i da bi prepoznavanje emocija potencijalno moglo utjecati i na funkcionalnost pacijenata s PEP. U zaključku, ovi rezultati ukazuju na težinu oštećenja prepoznavanja emocija od početka bolesti i na njezine implikacije na kliničke simptome i funkcioniranje pacijenata. Stoga bi prepoznavanje emocija trebalo uzeti u obzir u kliničkoj procjeni kao i u planu liječenja od početka bolesti, posebice s obzirom na to da studije pokazuju pozitivne rezultate liječenja usmjerenog na prepoznavanje emocija (249,296,297).

7. SAŽETAK

Rezultati istraživanja o oštećenju u prepoznavanju emocija iz izraza lica (PEIL) u shizofreniji (SHI) su vrlo raznoliki. Naše smo istraživanje podijelili u dva dijela: presječno istraživanje s ciljem utvrđivanja razlika u PEIL između 80 pacijenata s prvom epizodom psihoze (PEP), 80 pacijenata sa SHI i 80 zdravih kontrola (ZK) i prospektivno praćenje 159 pacijenta s PEP s ciljem utvrđivanja promjena u PEIL između prve akutne epizode i nakon 18 mjeseci liječenja. Istraživali smo i povezanost PEIL s psihopatologijom, kvalitetom života i funkcioniranjem pacijenata. Potvrdili smo postojanje statistički značajnih oštećenja na općenitoj i na razini negativnih emocija u obje skupine pacijenata u odnosu na ZK, s najlošijim rezultatima u SHI. Iako je u skupini s PEP došlo do značajnog poboljšanja PEIL, ono je izostalo u prepoznavanju tuge. Pokazali smo da su psihopatologija, kvaliteta života i funkcioniranje povezani s PEIL, pogotovo u PEP. Zaključno, oštećenja PEIL su značajna već od početka bolesti, s naglaskom na negativne emocije koje ne pokazuju poboljšanje ni nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. S obzirom na to, ali i na povezanost s psihopatologijom, kvalitetom života i funkcioniranjem, ova bi oštećenja trebala biti uključena u inicijalnu procjenu i plan liječenja već od prve epizode bolesti.

8. SUMMARY

Results of the previous studies regarding facial emotion recognition (FER) in schizophrenia (SCH) are very heterogeneous. Our study was divided in two parts: cross-sectional study aiming to investigate differences in FER between 80 patients with first-episode psychosis (FEP), 80 patients with SCH and 80 healthy controls (HC) and prospective study with 159 patients with FEP aiming to investigate changes in FAR between first acute episode and after 18 months of treatment. We analyzed correlations of FAR with psychopathology, quality of life and functioning. Our results showed statistically significant differences between HC and patients' groups in overall recognition and recognition of negative emotions, with the worst results in SCH. After 18 months of treatment, FAR improved for all emotions except sadness. Also, we found significant correlations of psychopathology, quality of life and functioning with FAR, especially in FEP. In conclusion, FAR deficits are present since the beginning of the illness, with emphasis on negative emotions which do not show improvement even after 18 months of treatment. Taking this into account, along with the correlations with psychopathology, quality of life and functioning, FAR deficits should be included in the initial assessment and treatment plan since the first episode of the illness.

9. LITERATURA

1. Begić D. Psihopatologija. 3rd ed. Begić D, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
2. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009;374(9690):635–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700006>
4. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998;24(1):75–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502547>
5. Strassnig M, Signorile J, Gonzalez C, Harvey PD. Physical performance and disability in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2014 Jun;1(2):112–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254158>
6. Chong HY, Chaiyakunapruk N, D B C W, K K C L, Chiou CF. Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review. *Value Health* [Internet]. 2014 Nov;17(7):A767. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27202817>
7. Klages D, Usher K, Jackson D. “Canaries in the mine”. Parents of adult children with schizophrenia: An integrative review of the literature. *Int J Ment Health Nurs* [Internet]. 2017;26(1):5–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27996189>
8. Caqueo-Urizar A, Alessandrini M, Urzúa A, Zendjidjian X, Boyer L, Williams DR. Caregiver's quality of life and its positive impact on symptomatology and quality of life of patients with schizophrenia. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2017;15(1):76. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-017-0652-6>
9. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2017;4(4):295–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237639>
10. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar;25(2):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249081>
11. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;8(2):114–26. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrendo.2011.156>
12. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004;66(1):51–7.
13. Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–23.

14. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2008;30:67–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480098>
15. World Health Organization. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. Geneva: World Health Organization; 1997. 142 p.
16. Silva RD de C, Albuquerque SGC, Muniz A de V, Filho PPR, Ribeiro S, Pinheiro PR, et al. Reducing the Schizophrenia Stigma: A New Approach Based on Augmented Reality. *Comput Intell Neurosci* [Internet]. 2017;2017:2721846. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317860>
17. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 1992;46(3):248–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1645081>
18. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V, Kulcar Z. The incidence of schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1990;156:363–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2346835>
19. Folnegović-Smalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. *Medicus*. 1998;7:15–9.
20. Silobrčić-Radić M, Hrabak-Žerjavić V. Registar za psihoze Hrvatske *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. 2006.
21. Silobrčić Radić M. Registar za psihoze Hrvatske. *Hrvat časopis za javno Zdr*. 2013;
22. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th editi. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
23. Messias EL, Chen C-Y, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2007 Sep;30(3):323–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720026>
24. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za psihoze. *Hrvat Zdr Ljetop za 2017.godinu*. 2017;
25. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2017;11:322. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28690503>
26. Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;18(7):492–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28112043>
27. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov;16(4):260–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194760>
28. Wender PH, Rosenthal D, Kety SS, Schulsinger F, Welner J. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1974 Jan;30(1):121–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4808731>

29. Tienari P, Sorri A, Lahti I, Naarala M, Wahlberg KE, Rönkkö T, et al. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Yale J Biol Med* [Internet]. 58(3):227–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4049906>
30. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2004 Mar;184:216–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990519>
31. Ng MYM, Levinson DF, Faraone S V, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009 Aug;14(8):774–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349958>
32. Vieland VJ, Walters KA, Lehner T, Azaro M, Tobin K, Huang Y, et al. Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2014 Mar;171(3):350–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170318>
33. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, et al. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015;20(5):555–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754081>
34. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Oct;45(10):1150–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974872>
35. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* [Internet]. 2011 Sep 18;43(10):969–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926974>
36. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* [Internet]. 2014 Jul 24;511(7510):421–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056061>
37. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* [Internet]. 2016 Feb 11;530(7589):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814963>
38. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* [Internet]. 2007 May;30(5):194–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408759>
39. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein H-G, Steiner J, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front psychiatry* [Internet]. 2014;5:47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904434>
40. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1987;91(4):415–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2884687>
41. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and

- Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;81(1):9–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720198>
42. Baumeister AA. The chlorpromazine enigma. *J Hist Neurosci* [Internet]. 2013;22(1):14–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323529>
 43. Matthyse S. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc* [Internet]. 1973 Feb;32(2):200–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4348519>
 44. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009;35(3):549–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325164>
 45. Lavolette SR. Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Schizophr Bull* [Internet]. 2007 Jul;33(4):971–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519393>
 46. Lau C-I, Wang H-C, Hsu J-L, Liu M-E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci* [Internet]. 2013;24(4):389–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843581>
 47. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009;60:355–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630576>
 48. Lin S-H, Lee L-T, Yang YK. Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2014 Dec;12(3):196–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598822>
 49. Iqbal N, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1995;5 Suppl:11–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8775754>
 50. De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Nov 23;17(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886063>
 51. Meltzer H, Massey B. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2011 Feb;11(1):59–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489211000208>
 52. Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1988;14(2):297–315. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3059473>
 53. Coyle JT. Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2006 Nov 20;26(4–6):363–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10571-006-9062-8>
 54. McCullumsmith RE, Hammond J, Funk A, Meador-Woodruff JH. Recent advances in targeting the ionotropic glutamate receptors in treating schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2012 Jun;13(8):1535–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283761>

55. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Feb;29(2):97–115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586400>
56. Egerton A, Stone JM. The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2012 Jun;13(8):1500–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283750>
57. Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia? *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2011 Feb;1(1):5–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983922>
58. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M, Javitt DC, Werbeloff N, Gershon AA, et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2012 Jun;73(6):e728–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795211>
59. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Mar;153(1–3):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503176>
60. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2013 Oct 15;86(8):1122–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856289>
61. Bender L. Childhood schizophrenia: Clinical study of one hundred schizophrenic children. *Am J Orthopsychiatry* [Internet]. 1947 Jan;17(1):40–56. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1111/j.1939-0025.1947.tb04975.x>
62. Watt NF. Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1978 Feb;35(2):160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/623502>
63. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2002;25:409–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052915>
64. Murray RM, O’Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1992;18(2):319–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1377834>
65. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec;17(12):1228–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488257>
66. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Jul;40(4):721–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870447>
67. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci* [Internet]. 2019 Mar 4;22(3):374–85. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41593-018-0334-7>

68. Akil M, Lewis DA. Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1997 Jul;154(7):1010–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210754>
69. Kulhara P, Gupta S. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2010;52(1):21. Available from: <http://www.indianjpsychiatry.org/text.asp?2010/52/1/21/58891>
70. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* [Internet]. 1995 Aug 1;16(2):87–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577773>
71. Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, Sawa A. A Review of Disrupted-in-Schizophrenia-1 (disc1): Neurodevelopment, Cognition, and Mental Conditions. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Jun;59(12):1189–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306005488>
72. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2014 Jan;68(1):21–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12089>
73. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2002;8(1):51–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11921387>
74. Rehn AE, Van Den Buuse M, Copolov D, Briscoe T, Lambert G, Rees S. An animal model of chronic placental insufficiency: Relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience* [Internet]. 2004 Jan;129(2):381–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452204006967>
75. Susser ES. Schizophrenia After Prenatal Exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1992 Dec 1;49(12):983. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1992.01820120071010>
76. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2011 Jan;93(1):23–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008210001681>
77. Cutajar MC, Mullen PE, Ogloff JRP, Thomas SD, Wells DL, Spataro J. Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2010 Nov;34(11):813–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145213410002267>
78. Holtzman CW, Trotman HD, Goulding SM, Ryan AT, Macdonald AN, Shapiro DI, et al. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience* [Internet]. 2013 Sep 26;249:172–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298853>
79. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun;38(4):661–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461484>

80. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, et al. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk “prodromal” population. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 May;40(3):697–706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455040>
81. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, Franic T, Vidovic D, De Vriendt N, et al. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Mar;126(1–3):270–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996410014180>
82. Jovanović N. Neurobiološke promjene tijekom psihotične dekompenzacije. In: Jovanović N, Medved V, editors. *Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 9–17.
83. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2001;27(3):457–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596847>
84. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2014 Jan;38:72–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763413002753>
85. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008 Dec 12;9(12):947–57. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn2513>
86. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Jul;40(4):744–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770934>
87. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO. Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2008 Jan;192(1):67–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174514>
88. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Schlögelhofer M, Mossaheb N, et al. Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Sep;38(5):1030–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422108>
89. Corcoran CM, Keilp JG, Kayser J, Klim C, Butler PD, Bruder GE, et al. Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Oct;45(14):2959–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040537>
90. Szöke A, Trandafir A, Dupont M-E, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 2;192(04):248–57. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000234508/type/journal_article
91. Andreasen NC. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2010;12(3):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954434>

92. Puri BK. Progressive structural brain changes in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2010;10(1):33–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021319>
93. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TGM, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 Jan 15;77(2):147–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034946>
94. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2010;52(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174514>
95. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Oct;162(10):1785–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199825>
96. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* [Internet]. 33(6):513–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10628528>
97. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1991;17(2):325–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679255>
98. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 Jun;59(6):553–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044198>
99. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* [Internet]. 1999 Apr;122 (Pt 4):593–624. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219775>
100. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 Dec;155(12):1661–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9842773>
101. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* [Internet]. 1984;10(2):300–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6729414>
102. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Feb;73:191–218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993603>
103. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2008;4:189–216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370616>
104. Moskow DM, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. The relations of age and pubertal development with cortisol and daily stress in youth at

clinical risk for psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2016 Apr;172(1–3):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905038>

105. Ward TA, Gaynor KJ, Hunter MD, Woodruff PWR, Garety PA, Peters ER. Appraisals and responses to experimental symptom analogues in clinical and nonclinical individuals with psychotic experiences. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Jul;40(4):845–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858493>
106. Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2019.
107. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Curr Treat options psychiatry* [Internet]. 3:133–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376016>
108. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W, et al. Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7:643. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24109449>
109. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Jun;69(6):562–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664547>
110. Giuliano AJ, Li H, Mesholam-Gately RI, Sorenson SM, Woodberry KA, Seidman LJ. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012;18(4):399–415. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239571>
111. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med* [Internet]. 2018;48(3):392–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735586>
112. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* [Internet]. 2009 May;23(3):315–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19413446>
113. Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological treatment of neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a review of old and new targets. *CNS Drugs* [Internet]. 2014 Apr;28(4):301–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526625>
114. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Tellús G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2015 Mar;131(3):185–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25597383>
115. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, Frazier TW, Vemulapalli MS, Pareek P, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Nov;159(2–3):385–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240772>
116. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011 May;168(5):472–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406461>
117. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, 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* [Internet]. 2011 Jan;35(3):573–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620163>
118. Kurtz MM, Tolman A. Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: what is their relationship? *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Apr;127(1–3):157–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211943>
 119. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2014 Jan;59(1):5–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444318>
 120. Moritz S, Klein JP, Desler T, Lill H, Gallinat J, Schneider BC. Neurocognitive deficits in schizophrenia. Are we making mountains out of molehills? *Psychol Med* [Internet]. 2017 Nov 9;47(15):2602–12. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291717000939/type/journal_article
 121. Bucci P, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, et al. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2018 Sep;138(3):253–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984409>
 122. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study. *World Psychiatry* [Internet]. 2004 Oct;3(3):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633488>
 123. McNeil TF, Harty B, Blennow G, Cantor-Graae E. Neuromotor deviation in offspring of psychotic mothers: a selective developmental deficiency in two groups of children at heightened psychiatric risk? *J Psychiatr Res* [Internet]. 27(1):39–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8515388>
 124. Kumra S, Nicolson R, Rapaport JL. Childhood – onset schizophrenia. In: Zipursky RB, Schultz SC, editors. *The Early Stages of Schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2002. p. 161–91.
 125. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije – važnost ranog otkrivanja bolesti što o tome trebaju znati socijalni radnici? *Ljetop Soc rada*. 2012;19(1):53–72.
 126. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Apr 1;67(2–3):131–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984872>
 127. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res* [Internet]. 2002 Mar 1;54(1–2):177–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853992>
 128. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* [Internet]. 2003;29(4):703–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989408>

129. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell’Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 39(11–12):964–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343296>
130. Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Valmaggia LR, Tabraham P, Gafoor R, et al. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug;20(5–6):372–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171652>
131. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Jan;65(1):28–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180426>
132. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 Jan;35(1):5–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074497>
133. Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, et al. Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014 Dec 15;220(1–2):129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149131>
134. Stone JM, Howes OD, Egerton A, Kambeitz J, Allen P, Lythgoe DJ, et al. Altered Relationship Between Hippocampal Glutamate Levels and Striatal Dopamine Function in Subjects at Ultra High Risk of Psychosis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct;68(7):599–602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632231000569X>
135. Allen P, Chaddock CA, Howes OD, Egerton A, Seal ML, Fusar-Poli P, et al. Abnormal Relationship Between Medial Temporal Lobe and Subcortical Dopamine Function in People With an Ultra High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Sep 1;38(5):1040–9. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbr017>
136. Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012;18(4):459–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239576>
137. Anticevic A, Haut K, Murray JD, Repovs G, Yang GJ, Diehl C, et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Sep 1;72(9):882. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2015.0566>
138. Chung Y, Jacobson A, He G, van Erp TGM, McEwen S, Addington J, et al. Prodromal Symptom Severity Predicts Accelerated Gray Matter Reduction and Third Ventricle Expansion Among Clinically High Risk Youth Developing Psychotic Disorders. *Mol neuropsychiatry* [Internet]. 2015 May 1;1(1):13–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26005673>
139. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019 Nov 1;2019(11).

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31689359>

140. Haijma S V., Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Sep;39(5):1129–38. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbs118>
141. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 22;20(1):84–97. Available from: <http://www.nature.com/articles/mp201466>
142. Barkl SJ, Lah S, Harris AWF, Williams LM. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Oct;159(1):62–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178803>
143. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jul;38(4):854–64. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbq171>
144. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2015 Oct 16;16(10):620–31. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn4005>
145. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* [Internet]. 1998;172(33):53–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764127>
146. Álvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the Second Episode: A Systematic Review and Meta-analysis of Psychosocial and Pharmacological Trials in First-Episode psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011 May;37(3):619–30. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbp129>
147. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Sep;36(5):1001–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321629>
148. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1993 May;50(5):369–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098203>
149. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A, Gleeson JF, Bendall S, Gonzalez-Blanch C, et al. Beyond Clinical Remission in First Episode Psychosis: Thoughts on Antipsychotic Maintenance vs. Guided Discontinuation in the Functional Recovery Era. *CNS Drugs* [Internet]. 2016;30(5):357–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106296>
150. Freudenreich O, Holt DJ, Cather C, Goff DC. The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 15(5):189–211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924256>

151. Weiden PJ, Buckley PF, Grody M. Understanding and treating “first-episode” schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2007;30(3):481–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720033>
152. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2001;178:506–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388966>
153. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2017;58:59–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29042139>
154. Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J, Mäntylä T, Rikandi E, Lindgren M, et al. Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis? *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Nov 13;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00580/full>
155. Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, et al. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Mar;42(3):595–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854682>
156. Marchesi C, Affaticati A, Monici A, De Panfilis C, Ossola P, Ottoni R, et al. Decrease of functioning in remitted and non-remitted patients 16 years after a first-episode schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2015 Jun;203(6):406–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974058>
157. Marino L, Nossel I, Choi JC, Nuechterlein K, Wang Y, Essock S, et al. The RAISE Connection Program for Early Psychosis: Secondary Outcomes and Mediators and Moderators of Improvement. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2015 May;203(5):365–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900546>
158. McFarlane WR. *Multifamily groups in the treatment of severe psychiatric disorders*. New York: Guilford; 2002.
159. Goldstein MJ. Psycho-education and family treatment related to the phase of a psychotic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1996 May;11 Suppl 2:77–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8803665>
160. Breitborde NJ, Moe AM, Ered A, Ellman LM, Bell EK. Optimizing psychosocial interventions in first-episode psychosis: current perspectives and future directions. *Psychol Res Behav Manag* [Internet]. 2017;10:119–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490910>
161. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F, Cipriani A, Lennox B. Specialised early intervention teams for first episode psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Mar 18; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013288>
162. Albert N, Weibell MA. The outcome of early intervention in first episode psychosis. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 18;31(5–6):413–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540261.2019.1643703>
163. Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural

- brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun;60(6):585–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796222>
164. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Sep 22;353(12):1209–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172203>
 165. zdravstvena organizacija S. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja MKB-10. Deseta rev. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
 166. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
 167. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* [Internet]. 2019 Feb;18(1):3–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30600616>
 168. Volpe U. The development of the ICD-11 chapter on mental disorders. *S Afr J Psychiatr* [Internet]. 2017;23:1105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30263204>
 169. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9896):951–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613607333>
 170. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Apr;163(4):600–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585434>
 171. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Oct;32(4):715–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540702>
 172. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 15;360(3):225–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144938>
 173. Hashimoto Y, Uno J, Miwa T, Kurihara M, Tanifuji H, Tensho M. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Aug;66(5):405–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834658>
 174. Jordanova V, Maric NP, Alikaj V, Bajcs M, Cavic T, Iosub D, et al. Prescribing practices in psychiatric hospitals in Eastern Europe. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2011;26(7):414–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933810001379>
 175. Bergendal A, Schiöler H, Wettermark B, Björkstén KS. Concomitant use of two or more

antipsychotic drugs is common in Sweden. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2015;5(4):224–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301078>

176. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2019 May 1;76(5):499. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
177. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct;10(5):365–77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eip.12278>
178. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Apr;127(1–3):83–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257294>
179. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012 Jun 2;379(9831):2063–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560607>
180. American Psychiatric Association. *Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. Washington; 2009.
181. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2001 Nov;158(11):1835–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11691689>
182. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 Mar 29;371(9618):1085–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374841>
183. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koren A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1999 Apr;156(4):544–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10200732>
184. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Edition*. London: Wiley-Blackwell; 2018.
185. Baghai TC, Möller H-J. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2008;10(1):105–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472488>
186. Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innov Clin Neurosci* [Internet]. 12(7–8):12–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351619>
187. Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial Magnetic

Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2019 Sep 10;1–13. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/502148>

188. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017;43(3):546–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27521348>
189. Suenderhauf C, Walter A, Lenz C, Lang UE, Borgwardt S. Counter striking psychosis: Commercial video games as potential treatment in schizophrenia? A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;68:20–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090742>
190. Adell A, Celada P, Abellán MT, Artigas F. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev* [Internet]. 2002;39(2–3):154–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423765>
191. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* [Internet]. 2017;16(3):251–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941089>
192. Penaherrera CA, Duarte MC. Schizophrenia and Social Cognition: A Review of Concepts and Treatment Options. *J Soc*. 2016;5:150.
193. Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL, Silverstein S. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* [Internet]. 2005 Oct;31(4):882–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135561>
194. Tso IF, Fang Y, Phan KL, Welsh RC, Taylor SF. Abnormal GABAergic function and face processing in schizophrenia: A pharmacologic-fMRI study. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Oct;168(1–2):338–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363970>
195. Statucka M, Walder DJ. Efficacy of social cognition remediation programs targeting facial affect recognition deficits in schizophrenia: a review and consideration of high-risk samples and sex differences. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013 Apr 30;206(2–3):125–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375627>
196. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2009;60:693–716. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771388>
197. Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 Dec 1;148(2–3):75–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088049>
198. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* [Internet]. 2009 Jan 7;29(1):38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129382>
199. Lieberman MD. *Social: Why Our Brains Are Wired to Connect*. Crown Publishers; 2013.
200. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* [Internet]. 1997 Jan;121(1):114–32. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000894>

201. 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* [Internet]. 2008 Nov;34(6):1211–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184635>
202. Ekman P. Facial expression and emotion. *Am Psychol* [Internet]. 1993 Apr;48(4):384–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512154>
203. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Graham KA, Siegel M. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: a comparison of individuals “at-risk” for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 2007 May;12(3):198–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453901>
204. Atkinson AP, Adolphs R. The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2011 Jun 12;366(1571):1726–38. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2010.0349>
205. Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, et al. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage* [Internet]. 2011 Feb 1;54(3):2524–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951215>
206. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* [Internet]. 2007 Jan 7;45(1):174–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854439>
207. Bourke C, Douglas K, Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug;44(8):681–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636189>
208. Bilderbeck AC, Atkinson LZ, Geddes JR, Goodwin GM, Harmer CJ. The effects of medication and current mood upon facial emotion recognition: findings from a large bipolar disorder cohort study. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2017;31(3):320–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678089>
209. Chan RCK, Li H, Cheung EFC, Gong Q-Y. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2010 Jul 30;178(2):381–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483476>
210. Daros AR, Ruocco AC, Reilly JL, Harris MSH, Sweeney JA. Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Mar;153(1–3):32–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457036>
211. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Sep;36(5):1009–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329561>
212. 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* [Internet]. 2013 Sep;39(5):979–92. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949733>

213. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2016 Aug;175(1–3):72–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996416301670>
214. Fox JM, Abram S V, Reilly JL, Eack S, Goldman MB, Csernansky JG, et al. Default mode functional connectivity is associated with social functioning in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2017 May;126(4):392–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358526>
215. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ, Ragland JD, Ursu S, Carter CS. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec 15;64(12):1035–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822407>
216. Walther S, Federspiel A, Horn H, Bianchi P, Wiest R, Wirth M, et al. Encoding deficit during face processing within the right fusiform face area in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2009 Jun 30;172(3):184–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398309>
217. Delvecchio G, Sugranyes G, Frangou S. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Mar;43(3):553–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874625>
218. Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE, Repovs G, Dowd EC, Barch DM. Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 May;38(3):608–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123853>
219. McCleery A, Lee J, Joshi A, Wynn JK, Helleman GS, Green MF. Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 Jan 15;77(2):116–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24923618>
220. Taylor SF, Kang J, Brege IS, Tso IF, Hosanagar A, Johnson TD. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Jan 15;71(2):136–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993193>
221. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007 Nov;64(11):1242–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984393>
222. Allott KA, Rice S, Bartholomeusz CF, Klier C, Schlögelhofer M, Schäfer MR, et al. Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Feb;161(2–3):322–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414007208>
223. Yang C, Zhang T, Li Z, Heeramun-Aubeeluck A, Liu N, Huang N, et al. The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec 8;15(1):241.

Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0618-3>

224. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Jan;143(1):65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218561>
225. Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: A review of the literature. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2016 Dec;50:108–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735816302549>
226. Comparelli A, De Carolis A, Corigliano V, Romano S, Kotzalidis GD, Campana C, et al. Subjective disturbance of perception is related to facial affect recognition in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2011 Oct;199(10):802–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964276>
227. Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M, Phillips ML. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2005 Dec;187:523–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319404>
228. Yalcin-Siedentopf N, Hoertnagl CM, Biedermann F, Baumgartner S, Deisenhammer EA, Hausmann A, et al. Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Feb;152(2–3):440–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361305>
229. Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2002 Jul;22(6):789–832. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12214327>
230. Gaebel W, Wölwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1992;242(1):46–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1390955>
231. Gessler S, Cutting J, Frith CD, Weinman J. Schizophrenic inability to judge facial emotion: a controlled study. *Br J Clin Psychol* [Internet]. 1989;28(1):19–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2924024>
232. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Jan;143(1):65–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996412006196>
233. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M, Aleman A. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2007 Nov;96(1–3):135–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766089>
234. McCleery A, Lee J, Fiske AP, Ghermezi L, Hayata JN, Hellemann GS, et al. Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: A 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr Res* [Internet]. 2016;176(2–3):467–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443808>

235. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003;64 Suppl 1:5–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640142>
236. Barkhof E, de Sonnevile LMJ, Meijer CJ, de Haan L. Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2015 Mar;2(1):12–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29379756>
237. Lee SJ, Lee H-K, Kweon Y-S, Lee CT, Lee K-U. Deficits in facial emotion recognition in schizophrenia: a replication study with korean subjects. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2010 Dec;7(4):291–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253414>
238. Catalan A, Gonzalez de Artaza M, Bustamante S, Orgaz P, Osa L, Angosto V, et al. Differences in Facial Emotion Recognition between First Episode Psychosis, Borderline Personality Disorder and Healthy Controls. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(7):e0160056. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467692>
239. Arguedas D, Green MJ, Langdon R, Coltheart M. Selective attention to threatening faces in delusion-prone individuals. *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 2006 Nov;11(6):557–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354088>
240. Herniman SE, Allott KA, Killackey E, Hester R, Cotton SM. The effect of comorbid depression on facial and prosody emotion recognition in first-episode schizophrenia spectrum. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208:223–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27792967>
241. Antonius D, Kline B, Sinclair SJ, White-Ajmani M, Gianfagna S, Malaspina D, et al. Deficits in implicit facial recognition of fear in aggressive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Feb;143(2–3):401–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276483>
242. Krakowski MI, De Sanctis P, Foxe JJ, Hoptman MJ, Nolan K, Kamiel S, et al. Disturbances in Response Inhibition and Emotional Processing as Potential Pathways to Violence in Schizophrenia: A High-Density Event-Related Potential Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016;42(4):963–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895845>
243. Bulgari V, Bava M, Gamba G, Bartoli F, Ornaghi A, Candini V, et al. Facial emotion recognition in people with schizophrenia and a history of violence: a mediation analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2019 May 20; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00406-019-01027-8>
244. Hofer A, Benecke C, Edlinger M, Huber R, Kemmler G, Rettenbacher MA, et al. Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2009 Jan;24(1):27–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774270>
245. Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2000 Sep;6(6):649–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11011511>

246. Hamilton HK, Sun JC, Green MF, Kee KS, Lee J, Sergi M, et al. Social cognition and functional outcome in schizophrenia: The moderating role of cardiac vagal tone. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2014 Nov;123(4):764–70. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0037813>
247. Lee J, Zaki J, Harvey P-O, Ochsner K, Green MF. Schizophrenia patients are impaired in empathic accuracy. *Psychol Med* [Internet]. 2011 Nov;41(11):2297–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524334>
248. Gabay AS, Kempton MJ, Mehta MA. Facial affect processing deficits in schizophrenia: A meta-analysis of antipsychotic treatment effects. Pratt J, editor. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Feb 9;29(2):224–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881114560184>
249. Bozikas VP, Dardagani A, Parlapani E, Ntouros E, Lagoudis A, Tsotsi S. Improved facial affect recognition in patients with first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 8; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30298549>
250. Sevos J, Grosselin A, Gauthier M, Carmona F, Gay A, Massoubre C. Cinemotion, a Program of Cognitive Remediation to Improve the Recognition and Expression of Facial Emotions in Schizophrenia: A Pilot Study. *Front psychiatry* [Internet]. 2018;9:312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30083110>
251. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
252. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O, Hughett P, Macy L, et al. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2002 Apr 15;115(2):137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992665>
253. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1987;13(2):261–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
254. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* [Internet]. 1993 Dec;(22):39–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8110442>
255. Rekhi G, Ng WY, Lee J. Clinical utility of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2018;193:423–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712967>
256. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
257. Pinkham AE, Harvey PD, Penn DL. Social Cognition Psychometric Evaluation: Results of the Final Validation Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018;44(4):737–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981848>
258. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* [Internet]. 1995 Nov;51(6):768–74. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778124>

259. Buss AH, Perry M. The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 1992 Sep;63(3):452–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403624>
260. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* [Internet]. 1998 May;28(3):551–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626712>
261. Leung JS-Y, Lee TMC, Lee C-C. Facial emotion recognition in Chinese with schizophrenia at early and chronic stages of illness. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Dec 30;190(2–3):172–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856020>
262. Addington, J, Saeedi, H, Addington D. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res*. 2006;85(1–3):142–50.
263. Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodriguez-Torresano J, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Pedreira-Massa JL. Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophr Res* [Internet]. 2016 Apr;172(1–3):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874869>
264. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2001 Mar 30;48(2–3):235–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295377>
265. Won S, Lee WK, Kim S-W, Kim JJ, Lee BJ, Yu J-C, et al. Distinct Differences in Emotional Recognition According to Severity of Psychotic Symptoms in Early-Stage Schizophrenia. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Aug 12;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2019.00564/full>
266. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Dec;151(1–3):78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268469>
267. Mueser KT, Doonan R, Penn DL, Blanchard JJ, Bellack AS, Nishith P, et al. Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 1996 May;105(2):271–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723008>
268. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W, et al. Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Sep;149(1–3):63–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810121>
269. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2004;72(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531404>
270. Hill SK, Sweeney JA, Hamer RM, Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, et al. Efficiency of the CATIE and BACS neuropsychological batteries in assessing cognitive effects of antipsychotic treatments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2008 Mar;14(2):209–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282319>
271. Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Helleman G, Kee K, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-

- episode patients. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun;38(4):865–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382881>
272. Pantelis C, Wannan C, Bartholomeusz CF, Allott K, McGorry PD. Cognitive intervention in early psychosis — preserving abilities versus remediating deficits. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2015 Aug;4:63–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235215461500042X>
273. Vohs JL, Lysaker PH, Francis MM, Hamm J, Buck KD, Olesek K, et al. Metacognition, social cognition, and symptoms in patients with first episode and prolonged psychoses. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Mar;153(1–3):54–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503175>
274. Piskulic D, Addington J. Social cognition and negative symptoms in psychosis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Jul 30;188(2):283–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571376>
275. Lee SY, Bang M, Kim KR, Lee MK, Park JY, Song YY, et al. Impaired facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia, and their associations with neurocognitive deficits and self-reported schizotypy. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Jun;165(1):60–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864951>
276. Herbener ES, Hill SK, Marvin RW, Sweeney JA. Effects of antipsychotic treatment on emotion perception deficits in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Sep;162(9):1746–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135639>
277. Bonfils KA, Ventura J, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Affective prosody and facial emotion recognition in first-episode schizophrenia: Associations with functioning & symptoms. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2019 Dec;18:100153. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31497511>
278. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2018;268(7):625–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368205>
279. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Jul;41(4):892–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528757>
280. Corden B, Critchley HD, Skuse D, Dolan RJ. Fear recognition ability predicts differences in social cognitive and neural functioning in men. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2006 Jun;18(6):889–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839297>
281. Dalili MN, Penton-Voak IS, Harmer CJ, Munafò MR. Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Apr;45(6):1135–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395075>
282. Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, D'Amato T, Saoud M, et al. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2007

Aug;191:126–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666496>

283. Comparelli A, De Carolis A, Corigliano V, Di Pietro S, Trovini G, Granese C, et al. Symptom correlates of facial emotion recognition impairment in schizophrenia. *Psychopathology* [Internet]. 2014;47(1):65–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796958>
284. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2000 Jul 15;48(2):127–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903409>
285. Young HF, Bentall RP. Probabilistic reasoning in deluded, depressed and normal subjects: effects of task difficulty and meaningful versus non-meaningful material. *Psychol Med* [Internet]. 1997 Mar;27(2):455–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089837>
286. Mujica-Parodi LR, Malaspina D, Sackeim HA. Logical processing, affect, and delusional thought in schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 8(2):73–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902096>
287. Calder AJ, Keane J, Manly T, Sprengelmeyer R, Scott S, Nimmo-Smith I, et al. Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia* [Internet]. 2003;41(2):195–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459217>
288. Meyer MB, Kurtz MM. Elementary neurocognitive function, facial affect recognition and social-skills in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2009 May;110(1–3):173–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19328653>
289. Sergi MJ, Rassovsky Y, Nuechterlein KH, Green MF. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Mar;163(3):448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513866>
290. Penn DL, Mueser KT, Spaulding W. Information processing, social skill, and gender in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 1996 Jan 31;59(3):213–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930027>
291. Pinkham AE, Penn DL. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 Aug 30;143(2–3):167–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859754>
292. Pijnenborg GHM, Withaar FK, Bosch RJ van den, Brouwer WH. Impaired perception of negative emotional prosody in schizophrenia. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 2007 Sep;21(5):762–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17676542>
293. Janssens M, Lataster T, Simons CJP, Oorschot M, Lardinois M, van Os J, et al. Emotion recognition in psychosis: no evidence for an association with real world social functioning. *Schizophr Res* [Internet]. 2012 Dec;142(1–3):116–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122740>
294. Stouten LH, Veling W, Laan W, van der Helm M, van der Gaag M. Psychosocial functioning in first-episode psychosis and associations with neurocognition, social cognition, psychotic and affective symptoms. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb;11(1):23–36. Available

from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eip.12210>

295. Cornblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, Bearden CE, et al. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2007 May;33(3):688–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440198>
296. Bartholomeusz CF, Allott K, Killackey E, Liu P, Wood SJ, Thompson A. Social cognition training as an intervention for improving functional outcome in first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2013 Nov;7(4):421–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eip.12036>
297. Bordon N, O'Rourke S, Hutton P. The feasibility and clinical benefits of improving facial affect recognition impairments in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2017 Oct;188:3–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417300257>
298. Rosenman R, Tennekoon V, Hill LG. Measuring bias in self-reported data. *Int J Behav Healthc Res* [Internet]. 2011 Oct;2(4):320–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383095>

10. ŽIVOTOPIS

Dina Bošnjak Kuharić rođena je 1. kolovoza 1986. godine u Zagrebu. Po završetku osnovne i srednje škole, upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu na kojem je diplomirala 2012. godine. Na 6. godini fakultet, 2012. godine, dobila je Rektorovu nagradu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za istraživanje “Prepoznamo li depresiju? Istraživanje stavova studenata medicine”. Nakon diplomiranja i odrađenog pripravničkog staža u ordinaciji obiteljske medicine dr. Mladena Strukan u Zagrebu, u veljači 2014. godine počela je specijalizaciju iz psihijatrije u Klinici za psihijatriju Vrapče. U lipnju 2019. godine položila je specijalistički ispit te od tada radi kao specijalist psihijatrije u Zavodu za dijagnostiku i intenzivno liječenje u Klinici za psihijatriju Vrapče. Poslijediplomski doktorski studij “Translational research in Biomedicine” (TRIBE) upisala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu 2014. godine. Uz završeni Uvodnik iz grupne analize i stručni poslijediplomski studij Psihijatrija na Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu, trenutno je na edukaciji iz seksualne terapije i kognitivno-bihevioralne terapije (2. stupanj). Od 2015. godine aktivna je u Hrvatskoj sekcija mladih psihijatara i specijalizanata psihijatrije kao član odbora. U sklopu sekcije je uključena u rad znanstvene grupe European Federation of Psychiatric Trainees te je nacionalni koordinator za Hrvatsku istraživanja Brain Drain follow-up study. Sudjelovala je na brojnim inozemnim i hrvatskim psihijatrijskim kongresima s posterima i prezentacijama te je dobila dvije nagrade za najbolje postere. Objavila je više znanstvenih publikacija, između ostalih i sustavni pregled „Interventions for prodromal stage of psychosis“ u sklopu Cochrane Database of Systematic Reviews. Sudjelovala je u međunarodnom projektu „the mHealth Psycho-Educational Intervention Versus Antipsychotic-Induced Side Effects (mPIVAS) project i projektu „Biomarkeri u shizofreniji-integracija komplementarnih metoda u longitudinalnom praćenju pacijenata s prvom epizodom psihoze“, u sklopu kojeg je provedeno istraživanje doktorske disertacije.