

Несоциальные и социальные когнитивные функции при шизофрении: современное состояние и направления развития

Michael F. Green¹⁻³, William P. Horan¹⁻³, Junghee Lee¹⁻³

¹Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences University of California, Los Angeles (UCLA) Los Angeles CA USA;

²Desert Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System Los Angeles CA USA;

³Veterans Affairs Program for Enhancing Community Integration for Homeless Veterans Los Angeles CA USA

Перевод: Пикиреня В.И. (Минск)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18(2): 146-161.

Когнитивные нарушения при шизофрении включают широкий спектр несоциальных и социальных когнитивных областей. Это основной признак заболевания, существенно влияющий на лечение и прогноз. Наше понимание причин, последствий и вмешательств в отношении когнитивных нарушений при шизофрении значительно возросло за последние годы. Далее мы рассмотрим ряд тем, а именно: а) типы несоциальных, социальных и сенсорных когнитивных нарушений при шизофрении; б) отличия и сходства когнитивных нарушений при шизофрении с таковыми при других расстройствах; в) когнитивные нарушения в продромальном периоде и в течение жизни при шизофрении; г) нейровизуализация нервных субстратов несоциальных и социальных когнитивных функций; и д) связь несоциальных и социальных когнитивных функций с функциональными исходами. В статье также рассматриваются значительные усилия, которые были направлены на улучшение когнитивных нарушений при шизофрении при помощи новых препаратов, когнитивной реабилитации, социального когнитивного обучения и альтернативных подходов. В последнем разделе мы рассмотрим новые области, которые имеют потенциал к развитию в будущем, включая взаимодействие мотивации и познания, влияние неблагоприятных ситуаций в детстве, метапознание, роль нейровоспаления, компьютерное моделирование, применение дистанционных цифровых технологий и новые методы исследования организации нейронных сетей. Изучение когнитивных нарушений позволило приблизиться, изучить и понять широкий спектр особенностей шизофрении, и это может в конечном итоге повлиять на то, как мы определяем и диагностируем это сложное расстройство.

Ключевые слова: шизофрения, познание, социальное познание, когнитивная нейронаука, социальная нейронаука, функциональный результат, когнитивное улучшение, когнитивное исправление, метапознание, компьютерное моделирование, невзгоды детства, организация нейрональной сети.

Изучение когнитивных функций имеет существенное значение для понимания нейронных систем, лечения и прогноза при шизофрении. Это будет основным направлением исследований в течение длительного времени. В течение какого времени? Зависит от обстоятельств.

Можно утверждать, что когнитивные функции находились в фокусе исследований шизофрении более 100 лет, со времен глубоких наблюдений Блейлера, Крепелина и ранних феноменологов¹⁻³. Можно также сказать, что они были во внимании с момента внедрения подходов экспериментальной психологии в изучение шизофрении после Второй мировой войны⁴⁻⁶. Или они были в центре внимания с тех пор, как когнитивная нейронаука и связанные с ней методы нейровизуализации открыли неинвазивные методы исследования функционирования мозга при шизофрении⁷⁻⁹. Или когда стала понятна и задокументирована значимость когнитивных функций для ежедневного функционирования¹⁰⁻¹². Либо они начали становиться точкой приложения фармакологического и когнитивно-восстановительного лечения¹³⁻¹⁶. Или, возможно, внимание

наконец появилось с развитием различных новых концептов и методов.

В данной статье рассматриваются два вида когнитивных функций: социальные и несоциальные. Несоциальные когнитивные функции включают в себя общие психические способности, такие как внимание/концентрация, рабочая память, обучение и запоминание, скорость обработки информации, рассуждений и решения проблем^{17,18}. В них также включают слуховое и зрительное восприятие^{18,19}. К социальным когнитивным функциям относятся психические процессы, связанные с восприятием, кодированием, хранением, воспроизведением и управлением информацией о себе и окружающих²⁰⁻²³.

Мы сначала обобщим знания о некоторых аспектах когнитивных функций при шизофрении, которые давно известны и хорошо зафиксированы. Затем доложим о состоянии соответствующих когнитивных доменов, нейрональных субстратах когнитивных функций, связи с интеграцией в общество и различных подходах, направленных на улучшение когнитивных функций при шизофрении. В последнем разделе нами представле-

на подборка тем, которые появились только в последние годы.

ПРИРОДА НЕСОЦИАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Когнитивные домены, относящиеся к исследованиям шизофрении

Исследования когнитивных функций включают в себя широкий спектр процессов, таких как получение, обработка и формирование ответа на стимулы в физическом и социальном окружении для достижения поставленных целей и функциональной адаптации в повседневной жизни.

Сейчас очевидно, что шизофрения связана с широким спектром когнитивных нарушений. Как показано в таблице 1, спектр нарушений простирается от базовых перцептивных процессов до сложных несоциальных и социальных когнитивных процессов. В таблице 1 также приводятся примеры задач в повседневном функционировании,

Таблица 1. Соответствующие перцептивные, несоциальные и социальные когнитивные домены при шизофрении		
Домен	Описание процесса	Пример из реального мира
Восприятие		
Зрительное	Использование зрительной системы для восприятия и интерпретации того, что видно в окружающей среде	Выявление структурных визуальных особенностей лиц или объектов
Слуховое	Использование слуховой системы для восприятия и интерпретации услышанного в окружающей среде	Отличие тонов и тембров голосов
Несоциальные когниции		
Скорость обработки	Относительно быстрый и точный ответ на простые перцептивные, моторные и когнитивные задачи	Возможность быстрого сложения цифр или расчета изменений
Вербальное обучение и память	Возможность получать, хранить и извлекать устную информацию более чем за несколько минут	Запоминание списка товаров для покупки в супермаркете или запоминание того, что вы читали несколько часов назад
Визуально-пространственное обучение и память	Возможность собирать, хранить и извлекать информацию об объектах и их расположении в пространстве более чем за несколько минут	Вспомнить, в какое место в шкафу вы положили вещь
Оперативная память	Возможность хранить и манипулировать информацией «онлайн» во временном хранилище	Сохранение и набор номера телефона, который вам только что назвали
Внимание/сосредоточенность	Способность реагировать на цели и не обращать внимание на второстепенные задачи (цели) в течение определенного периода времени	Сосредоточить внимание во время получения инструкций или чтения книги
Рассуждения и решение проблем	Умение эффективно применять и менять стратегии, чтобы находить оптимальные решения проблем	Выяснить, как добраться до важной встречи, если ваша машина сломалась
Социальные когнитивные функции		
Обработка эмоций	Способность эффективно определять эмоции (например, по выражению лиц) у других и управлять своими эмоциями	Возможность определить по лицу вашего начальника, злится ли он на вас
Социальное восприятие	Способность идентифицировать социальные роли, правила и контекст из невербальных сигналов, включая язык тела, просодию и знание социальной схемы	Понимание отношений между людьми, основываясь на коротком примере разговора
Атрибутивный уклон/стиль	Способы, которыми люди объясняют причины и понимают социальные события или взаимодействия	Переход к выводу, что вы в опасности, если испытываете страх
Ментализация	Способность представлять психические состояния других людей и делать выводы об их намерениях и убеждениях	Способность принять точку зрения другого человека во время разговора

которые связаны с каждым из этих процессов. Тут мы суммируем типы когнитивных и перцептивных дефицитов, которые обычно оценивают по производительности, основанной на упражнениях, используемых при исследовании шизофрении.

Несоциальные когниции

Исследования шизофрении преимущественно сосредоточены на несоциальных когнициях (также называемых нейрокогнициями). Множество исследований показывает, что существующие несоциальные когнитивные нарушения являются всеохватывающими, существенными и относятся к фундаментальным особенностям расстройства. Нарушения выявлены во многих областях, оценивались с помощью компьютера или карандаша и бумаги. Наиболее часто нарушения включают в себя скорость обработки, вербальное

обучение и память, визуально-пространственное обучение и память, оперативную память, внимание, рассуждение и решение проблем²⁴.

Скорость обработки относится к способности быстро и качественно выполнять когнитивные операции, как правило, при решении относительно простых задач на восприятие и моторику. Вербальное (устное) обучение и память включают в себя первоначальное кодирование и последующее воспроизведение и распознавание слов и других абстракций (например, рассказов, пар слов), связанных с языком. Визуально-пространственное обучение и память также включают в себя начальное кодирование, последующее воспроизведение и распознавание невербальной информации, такой как цвет, форма, движение и расположение. Рабочая память отвечает за временное хранение или удержание и

манипулирование информацией «здесь и сейчас», как правило, в течение короткого времени (например, нескольких секунд). Ее можно оценить с помощью вербальных и визуальных стимулов. Внимание/сосредоточенность подразумевает устойчивую концентрацию в течение продолжительных периодов времени, которые требуются для направления и фокусирования когнитивной деятельности на определенных раздражителях. Рассуждения и решение проблем – набор когнитивных процессов, участвующих в логическом и стратегическом мышлении, создании и иницировании планов и поведенческом мониторинге для гибкого решения проблем и достижения целей. Исследования этих доменов и их подпроцессов, таких как когнитивный контроль с рассуждением и решением проблем, широко распространены в изучении шизофрении.

Все эти домены при качественной оценке обнаруживают значимые отличия у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми группами. Во всех доменах люди с шизофренией обычно демонстрируют нарушения в пределах 0,75-1,5 стандартных отклонений от здоровых групп^{25,26}. В контексте повсеместной распространенности нарушений при выполнении этих типов задач особенно заметные недостатки часто обнаруживаются в областях долговременной памяти и скорости обработки.

Несколько сходящихся линий доказательств указывают на то, что идея нарушения несоциальных когнитивных функций является ключевой особенностью заболевания²⁷⁻²⁹. Несоциальные когнитивные нарушения в значительной степени не зависят от позитивных психотических симптомов, не могут быть объяснены действием антипсихотических препаратов или их побочными эффектами. Они присутствуют на сопоставимых уровнях во время начала заболевания и остаются относительно стабильными до конца жизни, а также обнаруживаются на ослабленных уровнях у биологических родственников пациентов без расстройства и в продромальных случаях (то есть в случаях, которые считаются подверженными высокому риску психоза). Таким образом, существуют сильные и убедительные доказательства того, что нарушения несоциальных когнитивных функций отражают первичную уязвимость к шизофрении.

Социальные когниции

Интерес к социальной когнитивной деятельности при шизофрении появился относительно недавно, и число исследований в этой области резко выросло в последние 10-15 лет. Социальные когниции представляют собой очень широкую область, охватывающую мыслительные операции, необходимые для восприятия, интерпретации и обработки информации для адаптивных социальных взаимодействий. Наиболее частыми социальными когнициями, исследуемыми при шизофрении, являются обработка эмоций и ментализация. В значительно меньшем количестве исследований изучались области социального восприятия и ошибок атрибуции.

Обработка эмоций в широком смысле относится к восприятию и использованию (например, регулированию) эмоций адаптивно, наиболее часто изучаемым аспектом в этой области является восприятие/идентификация эмоций по выражению лица. Ментализация – это способность выявлять намерения, склонности, эмоции и убеждения других, в том числе умение

определить искренность, сарказм или ложь. В более чем 50 исследованиях зафиксированы выраженные нарушения в эмоциональной перцепции и обработке ($d=0,89$) и ментализации ($d=0,96$)³⁰ у пациентов с шизофренией.

Социальное восприятие – это способность человека идентифицировать социальные роли, социальные правила и социальные контексты по невербальным сигналам (например, интонация голоса, язык тела, проксемика). В нескольких исследованиях был обнаружен выраженный дефицит в данной области ($n=12$; $d=1,04$)³⁰ у пациентов с шизофренией.

Искажения атрибуции – это тенденция делать некоторые выводы о положительных или отрицательных событиях, как, например, повышенная склонность приписывать враждебность другим людям в неоднозначных социальных ситуациях. В отличие от других областей социальных когниций, результаты нескольких исследований в этой области показывают смешанные результаты у пациентов с шизофренией по сравнению с группами здоровых людей^{30,31}.

Как и с несоциальными когнициями, появляется все больше доказательств, что нарушения обработки эмоций, ментализации и социального восприятия являются первичными при шизофрении, присутствуют у пациентов на сопоставимом уровне в начале расстройства и не являются следствием продуктивной симптоматики или действия препаратов, а также остаются стабильными на протяжении течения заболевания. Данные нарушения также обнаруживаются у здоровых родственников пациентов и у людей в фазе продрома или высокого риска^{32,33}.

Нарушения восприятия при шизофрении

Восприятие можно считать начальным этапом в познании. Можно рассматривать познание как каскад обработки событий, начиная с раннего восприятия и постепенно переходя к более высоким умственным процессам. Если восприятие информации ухудшается, то будут страдать и последующие шаги. Хотя восприятие менее изучено, чем высокоуровневые несоциальные когнитивные способности (такие как память, решение проблем и внимание), люди с шизофренией испытывают целый ряд нарушений восприятия, включая проблемы с обработкой слуховых и зрительных стимулов^{19,34}. Для изучения ранних нарушений визуальной и звуковой обработки при шизофрении использовалось много различных моделей. Здесь мы кратко опишем по одной из каждой сенсорной модальности.

Парадигма визуальной маскировки является одним из способов проверки ранней визуальной обработки с превосходной временной точностью³⁵. В этой модели за целью следует или предшествует «маска», которая может либо полностью перекрывать, либо окружать цель. Когда маска следует за целью, это называется обратной маскировкой; когда маска предшествует цели, она называется предварительной маскировкой. Данные из многочисленных лабораторий показывают нарушения при шизофрении во время обратной маскировки по сравнению со здоровым контролем³⁶⁻³⁸. Нарушения зрительного восприятия, оцениваемые с помощью модели маскировки зрения при шизофрении, связаны как с социальным, так и с несоциальным познанием^{39,40}, соответствуют каскадной модели когнитивных функций.

Нарушения обработки слуховой информации были последовательно идентифицированы у пациентов с хронической, только начавшейся и при нелеченой шизофрении, а также у лиц с высоким клиническим риском развития психоза (то есть в продроме)^{34,41-43}. Одним из обычно используемых ранних показателей слуховой оценки является рассогласование негативности (MMN – mismatch negativity), которое представляет собой связанный с событием потенциал, возникающий в ответ на нечастые, девиантные тона, вкрапленные в повторяющееся представление стандартного тона⁴⁴. MMN, как полагают, отражает автоматическую предварительную обработку информации и появляется еще до направления внимания на стимулы⁴⁴. Оно имеет тенденцию к связи с показателями несоциальных^{41,45}, социальных когниций⁴⁶, функционального исхода^{47,48}.

Когнитивные нарушения при шизофрении и при других расстройствах

Значительная работа была проведена для сравнения величины и схемы когнитивных нарушений шизофрении и других расстройств. По сравнению с неврологическими расстройствами, у пациентов с шизофренией наблюдалась совершенно другая картина когнитивных нарушений, чем у пациентов с деменцией, – например, ретенция памяти (т.е. хранение информации, которая уже изучена, по сравнению с тем, сколько времени потребовалось на изучение нового материала) заметно ослаблена при болезни Альцгеймера, но не повреждена при шизофрении^{49,50}. Отличительные паттерны когнитивных нарушений между шизофренией и деменцией указывают на то, что в их основе лежат различные механизмы.

Структуру когнитивных нарушений при шизофрении также сравнивали с другими психическими расстройствами, такими как биполярное расстройство. Один метаанализ⁵¹ показал, что у пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровой группой, в преморбиде были нарушены несоциальные когнитивные функции с величиной эффекта приблизительно 1,30, в то время как при биполярном расстройстве пациенты показали величину эффекта 0,6. Схожая картина была в метаанализе, сравнивающем пациентов с первым эпизодом биполярного расстройства и шизофрении⁵². Пациенты с шизофренией также показали ухудшение в нескольких социальных когнитивных областях по сравнению как с контрольной группой (величина эффекта 0,88-1,04)³⁰, так и с пациентами с биполярным расстройством (величина эффекта 0,39-0,57)⁵³. Примечательно, что у пациентов с аффективными расстройствами, у которых в анамнезе был психоз, нарушения в некоторых когнитивных доменах (например, внимание, оперативная память), по-видимому, сопоставимы с нарушениями у пациентов с шизофренией, в то время как в других областях (скорость обработки)⁵⁴ отличия сохраняются. Таким образом, у пациентов с шизофренией наблюдаются более выраженные нарушения социальных и несоциальных когниций по сравнению с пациентами с биполярным расстройством.

В нескольких недавних исследованиях сравнивались социальные когнитивные нарушения при шизофрении и аутизме, что дало смешанные результаты. В частности, некоторые исследования обнаружили сопоставимые нарушения между людьми с шизофренией и взрослыми с аутизмом в распознавании лиц и ментализации^{55,56}. В то время как в других пациентах с шизофренией по сравнению со взрослыми пациентами с аутизмом демонстрировали более слабые результаты в заданиях на звуковое распознавание и более высокие – в заданиях на ментализацию^{57,58}. Учитывая нехватку сравнений по несоциальным когнициям, еще предстоит определить, имеют ли эти два расстройства явные паттерны нарушений в социальной и несоциальной сферах.

Когнитивные нарушения на разных этапах болезни и на протяжении всей жизни

В большом количестве литературы изучены когнитивные нарушения на всех этапах развития шизофрении. В нескольких метаанализах были показаны когнитивные нарушения у

людей с высоким клиническим риском развития психоза^{33,59}, у людей с первым эпизодом психоза⁶⁰ и у пациентов с хроническим течением шизофрении⁶¹. Лица с клинически высоким риском развития психоза, у которых впоследствии развился психоз по ряду доменов несоциальных когниций, не отличались от тех, у кого психоз не развился⁶².

Эти выводы поднимают как минимум два интригующих вопроса. Во-первых, изменяются ли когнитивные нарушения в течение болезни (например, уменьшаются или улучшаются по мере изменения клинических симптомов). Продольные исследования пациентов, которые недавно пережили психотические эпизоды, показали, что результативность в когнитивных задачах оставалась стабильной с течением времени. Например, уровень нарушений несоциальных когнитивных функций при обострении психотических симптомов был схожим при наблюдении в течение 2 и 10 лет⁶³. Аналогичным образом результаты выполнения заданий на социальные когниции у пациентов с первым эпизодом шизофрении оставались стабильными на протяжении 5 лет⁶⁴. Однако некоторые исследования показывают, что пожилые пациенты с шизофренией (старше 65 лет) демонстрируют ухудшение когнитивных способностей^{65,66}.

Второй вопрос: есть ли когнитивные нарушения еще до того, как начинают проявляться первые симптомы (т.е. в преморбидном периоде)? Результаты популяционных исследований в основном подтверждают дефицит несоциальных когниций в преморбиде шизофрении. Например, люди, у которых позже развилась шизофрения, показали нарушения когниций еще до 10-летнего возраста^{67,68}. Люди, у которых позже развилась шизофрения, также демонстрировали нарастание дефицита когнитивных функций со временем, особенно в подростковом возрасте^{69,70}. Остается определить, проявляют ли люди, у которых развивается шизофрения, преморбидный дефицит социальных когниций.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

За последние два десятилетия была проделана значительная работа по исследованию нейрональных основ когнитивных нарушений при шизофрении с использованием разнообразных методов нейровизуализации и электрофизиологии.

Здесь мы кратко остановимся на результатах исследований с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), так как это основной метод, используемый для изучения региональной специфичности и нейронных цепей, связанных с когнитивными нарушениями при шизофрении. Вместо того, чтобы пытаться обобщить очень обширную доступную литературу, мы опишем типы подходов, которые были использованы.

Региональные модели активации и когнитивные нарушения

Ранее работа с использованием фМРТ была сосредоточена на активации областей, связанных со специфическими когнитивными функциями. В целом это направление работы продемонстрировало, что у пациентов с шизофренией наблюдаются аномальные активации фМРТ в ключевых областях по сравнению со здоровым контролем во время выполнения тестов на когнитивные функции.

Если взять, для примера, оперативную память, то пациенты с шизофренией демонстрируют при фМРТ более слабую активацию в дорсолатеральной префронтальной и задней теменной коре⁷¹⁻⁷³, хотя точная картина активаций фМРТ в этих регионах может варьироваться в зависимости от характеристик задания^{74,75}. При выполнении заданий на долговременную память, пациенты с шизофренией демонстрируют сниженную активность на фМРТ в медиальных височных областях, включая гиппокамп, дорсолатеральную и вентролатеральную префронтальную кору^{76,77}. Во время заданий на зрительное восприятие у пациентов с шизофренией на фМРТ обнаружено снижение активации в латеральном затылочном комплексе^{78,79}.

В дополнение к данным о снижении активации во время когнитивных заданий иногда появляются сообщения о гиперактивации при шизофрении. Гиперактивация в участках мозга, обычно активизирующихся для определенных когнитивных функций (например, гиперактивация в дорсолатеральной префронтальной коре при включении оперативной памяти^{80,81}), часто трактуется как неэффективное использование нейрональных ресурсов. А в исследованиях, где находили гиперактивацию в областях, обычно не вовлеченных в выполняемые пациентами задания на когнитивные функции⁸², данные рассматривались как доказательства компенсаторных процессов при шизофрении.

В меньшем количестве исследований изучались нейронные основы социаль-

ных когнитивных нарушений при шизофрении, но появляющиеся данные указывают на aberrантные нейронные активации и в этой области. Например, метааналитические обзоры фМРТ исследований распознаваний выражений лиц^{83,84} показали гипofункцию в основных «социальных» областях мозга, включая миндалину и веретенообразную извилину, и гиперактивацию в зонах мозга, которые обычно не связаны с распознаванием лицевых эмоций, таких как теменная доля и верхняя височная борозда.

Точно так же aberrантная нейронная активация наблюдалась во время ментализации⁸⁵. Пациенты с шизофренией демонстрировали гипofункцию в некоторых областях, связанных с ментализацией, таких как медиальная префронтальная кора, заднее височно-теменное соединение и вентромедиальная префронтальная кора, в то же время наблюдалась гиперактивация в дорсальной части височно-теменной области.

Меньше работы было проделано в области интегративного социального когнитивного процесса, такого как эмпатия (т.е. обмен, понимание и реагирование на эмоциональные переживания другого человека)⁸⁶⁻⁸⁸. В ходе заданий на когнитивную эмпатию (как и при ментализации), у пациентов с шизофренией на фМРТ слабее активировалось несколько ключевых областей, включая медиальную префронтальную кору и предклинье^{89,90}, в то время как при заданиях на эмоциональную эмпатию (другими словами, обмен эмоциями), наблюдалась нормальная активация^{91,92}.

Функциональные связи и когнитивные нарушения

Исследователи все чаще изучают связи между областями мозга и нейронными сетями, которые вовлечены в когнитивные процессы⁸⁰. Во время выполнения заданий на оперативную память у пациентов с шизофренией было выявлено несколько форм ослабленной межнейронной связи, по сравнению с контрольной группой: между префронтальной и теменной корой^{93,94}, между таламусом и лобно-теменной зоной⁹⁵ и между префронтальной корой и базальными ганглиями⁹⁶. Кроме того, во время заданий на эпизодическую память у пациентов с шизофренией отмечалось ослабление связи между гиппокампом и лобными областями^{97,98}.

Аналогичным образом исследования социальных когнитивных нарушений показали нарушения в связанных с ними нейронных цепях. Например, по сравнению с группой контроля пациенты с шизофренией показали ослаб-

ление функциональной связи с вовлечением лимбических структур (в том числе миндалины) во время обработки лицевого аффекта^{99,100}. Во время заданий на ментализацию, пациенты с шизофренией, по сравнению с группой контроля, показали ослабление связи между височно-теменной областью и височной долей (включая гиппокамп и среднюю височную извилину)¹⁰¹.

В то время как исследования связей дают информацию о путях и степени взаимодействия областей головного мозга, сейчас исследования начинают проходить в область более сложных исследований организации нейронных сетей и метода теории графов, которые позволяют исследовать взаимодействие больших групп ядер (см. ниже раздел «Организация нейронных сетей мозга»).

ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ИНТЕГРАЦИЮ В ОБЩЕСТВО

Внедрение антипсихотических лекарств в 1950-х годах изменило ситуацию в области лечения шизофрении и ее исходов¹⁰², но их влияние оказалось более узким, чем ожидалось. Препараты снижают психотические симптомы у большинства людей с шизофренией, и ожидалось, что это улучшение способствует улучшению интеграции в общество. Однако этого не произошло. К сожалению, использование антипсихотиков мало повлияло на функциональные исходы^{103,104}. Потребовалось некоторое время, чтобы понять отличия между ремиссией (т.е. исчезновением симптомов) и восстановлением (полное участие в обществе, работе и самостоятельной деятельности), которые зависят от других факторов, включая когниции.

Есть обширные литературные данные о связи между когнитивными нарушениями и функциональным исходом шизофрении. Например, поиск в PubMed с терминами «шизофрения», «когниции» и «функциональное восстановление» дает более 200 опубликованных статей на эту тему ежегодно с 2011 по 2017 год.

Несоциальные когниции и функциональный исход

Все ранние обзоры фокусировались на несоциальных когнициях^{10-12,105}. Они показали, что когнитивные нарушения имеют надежную связь с функциональными исходами при шизофрении. Исходы включают в себя функционирование в обществе (например, успешность на работе, самостоятельная жизнь) или способность приобрести навыки в программах реабилита-

ции для пациентов стационаров. Стабильность связи была впечатляющей, но сила связи обычно была средней ($r=0,3$) при рассмотрении отдельных когнитивных доменов. Отношения, как правило, были более сильными ($r=0,5$ или выше), если в одну шкалу объединяли несколько когнитивных доменов¹¹.

Эта связь между несоциальными когнициями и исходом была воспроизведена во многих странах, на разных языках, с различными способами оценки когнитивных функций и в различных группах пациентов. Более того, ее нашли и при изучении различных этапов болезни, включая продромальную фазу¹⁰⁶ и первый эпизод¹⁰⁷. Связь обнаруживается как в поперечных, так и проспективных исследованиях, что указывает на когнитивные нарушения как достоверный предиктор функционирования в обществе в дальнейшем. Например, несколько исследований показало значимую связь с исходом через 2-4 года после оценки¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Социальные когниции и функциональный исход

После установленных связей между несоциальным познанием и функциональным исходом при шизофрении вопрос перешел к связи между социальными когнитивными функциями и исходами. Вскоре стало очевидно, что эта связь как минимум такая же, а часто и больше, чем у исследованных несоциальных когниций^{112,113}.

В метаанализе была показана связь от средней до большой силы между социальными когнитивными доменами и общественным функционированием, наиболее сильная связь была обнаружена с ментализацией¹¹³. Этот метаанализ показал, что социальные когниции отвечают за приблизительно 16% различий в общественном функционировании, в то время как несоциальные – приблизительно за 6%.

Со временем была установлена связь между социальными когнициями и социальным функционированием. Например, выявлена значимая связь между уровнем социальных когниций и общественным функционированием в течение периода от 1¹⁰⁷ и до 5 лет⁶⁴ в будущем.

Пути от несоциальных и социальных когниций к функционированию

В настоящее время стоит вопрос не о наличии связи, а о том, каким образом когнитивные функции влияют на функциональный исход. Учитывая очень сложную природу общественно-

го функционирования, понятно, что при шизофрении или любых других состояниях множество связей когниций и интеграции в общество вовлечены через другие различные переменные. Определение этих основных посредников очень важно, потому как может помочь с нахождением специфических терапевтических мишеней. Если бы мы определили ключевой посредник функционального результата, это стало бы рациональной целью для вмешательства, особенно потому, что он будет ближе к возможному интересующему результату.

В начальной серии исследований, где оценивались аспекты социальных когниций (восприятие эмоций и социальное восприятие) и их возможное действие как посредника между несоциальными когнициями и функциональным исходом, было показано значительное снижение или устранение прямой связи между несоциальными когнициями и исходом. Эти результаты были устойчивыми: в этих моделях социальные когниции выступают как посредник для функционального исхода^{39,114,115}, такая модель посредничества объясняет приблизительно 25% вклада в функциональные исходы¹¹⁵.

Эти модели ограничены в объеме объяснения, которое они могут предоставить. Многошаговая модель с несколькими промежуточными переменными могла бы быть более информативной в отношении путей функционального исхода при шизофрении. Однако эти модели требуют более сложного анализа (например, моделирование структурных уравнений), и их сложно проверить, если нет достаточного количества переменных, большого размера выборки и разумной теории взаимодействия этих переменных.

Помимо социальных когниций дополнительные промежуточные переменные между несоциальными когнициями и функциональным исходом включают «пораженческие» убеждения (человек имеет общие негативные установки о своей возможности успешно справляться с заданиями^{116,117}) и мотивационные факторы^{118,119}. Исследование, проведенное нашей группой с использованием моделирования структурных уравнений, выявило подтверждение одного пути от раннего визуального восприятия (измеренного при помощи обратной визуальной маскировки) к функциональному исходу через социальные когниции, «пораженческие» убеждения и негативные мотивационные симптомы¹²⁰. Результаты показали, что когниции и мотивация могут быть представлены как один путь.

Более сложный паттерн взаимодействия возник из большого многоцентрового исследования в США, где

изучались пути от ранней слуховой обработки (включая MNN и другие ранние потенциалсвязанные события) до функционального исхода¹²¹. В отличие от предыдущего моделирующего исследования, это не включало в себя измерение социальных когниций или «пораженческих» убеждений. Финальная модель показала косвенный путь от когниций через негативные симптомы, а также отдельный путь от мотивационных/эмпирических негативных симптомов до функционирования. Таким образом, лишь один путь от когниций через мотивацию к функционированию не может полностью объяснить данные, возможно, по причине того, что в модель не были включены негативные убеждения.

Третий пример – большое многоцентровое исследование, проведенное в Италии, которое нашло множество косвенных путей между несоциальными когнициями и функционированием. Социальные когниции и негативные симптомы были важны, но присутствовали и другие факторы, например, внутренняя стигма, гибкость и вовлеченность в сервисы¹²².

В целом эти сложные исследования по моделированию являются чрезвычайно полезными для поиска и проверки механизмов, посредством которых восприятие и когниции через ряд промежуточных переменных ведут к функционированию. Тем не менее ключевой вопрос относительно того, образуют ли когнитивные переменные и мотивационные переменные один путь или же существует множество независимых путей, остается нерешенным.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

За последнее десятилетие проявляется большая активность в разработке новых методов лечения, направленных на несоциальные и социальные когнитивные нарушения в качестве средства улучшения функциональных исходов при шизофрении.

Для несоциальных когниций значительные усилия по поиску новых фармакологических подходов предпринимает Национальный институт психического здоровья США (NIMH – US National Institute of Mental Health), запустивший Исследование по измерению и лечению для улучшения когниций при шизофрении (MATRICS – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Также были проведены обширные исследования по когнитивной реабилитации. В целом результаты были неоднозначными.

Социальные когниции стали предметом разработки лечения в более позднее время. Усилия были в основном направлены на психосоциальный тренинг, на который возлагаются надежды, и лишь несколько исследований посвящено фармакологическим стратегиям.

Помимо этих основных подходов к лечению мы также рассматриваем новые доказательства того, что альтернативные вмешательства, такие как физические упражнения и нейростимуляция, могут оказаться полезными в качестве дополнения для улучшения когнитивных функций.

Несоциальные когниции

Фармакологические подходы

Для фармакологического улучшения несоциальных когнитивных функций был предложен широкий спектр возможных механизмов, включающих различные нейромедиаторные системы¹²³. Большинство исследований сосредоточено на глутаматергических и холинергических агентах, и меньшая часть нацелена на другие нейротрансмиттеры, такие как серотонин, дофамин, ГАМК и норадреналин.

Несмотря на значительные усилия в десятках исследований, эти агенты не были стабильно успешными в улучшении когниций и функционирования. В целом последний метаанализ¹²⁴ показал, что во всех доступных исследованиях (n=93) был выявлен значимый, хоть и совсем небольшой (Hedges' $g=0,10$), эффект на общие когниции, без значимого эффекта на какой-либо конкретный субдомен.

Для конкретных нейромедиаторных систем литература характеризуется отсутствием воспроизводимости результатов и только несколько агентов показали какие-либо доказательства положительных эффектов. Наиболее убедительные находки были для веществ, действующих преимущественно на глутаматергическую систему (общий уровень когнитивных функций: $g=0,19$, $n=29$; оперативная память: $g=0,13$, $n=20$). Более глубокий анализ отдельных глутаматергических веществ выявил значимый (от слабого до среднего) положительный эффект на рабочую память ($g=0,28$; $n=5$) для агонистов AMPA-рецепторов и положительную тенденцию (статистически не значимую) у мемантина/амантадина во влиянии на когнитивные функции в целом ($g=0,34$; $n=6$). По другим нейротрансмиттерным системам было очень мало результатов: ингибиторы холинэстеразы показали небольшое, но статистически значимое влияние на оперативную память ($g=0,26$; $n=6$), а дофаминергические препараты показа-

ли (статистически не значимое) влияние на область рассуждений ($g=0,34$; $n=4$).

Несмотря на несколько положительных исследований фазы II, показывающих улучшение когнитивных функций, эти результаты не были воспроизведены в более крупной III фазе исследования. Таким образом, сохраняется поле для поиска фармакологических вмешательств для улучшения когнитивных функций при шизофрении, показывающих эффективность в мультицентровых исследованиях.

Когнитивная реабилитация

В сравнении с фармакологическими подходами, у психосоциальных вмешательств для когнитивной реабилитации результаты более обнадеживающие. Используется широкий спектр подходов к когнитивной реабилитации с использованием компьютерных или некомпьютеризированных (бумага и карандаш) тренировочных упражнений с титруемым увеличением сложности по мере прохождения их участниками в течение нескольких месяцев достаточно интенсивного лечения.

Когнитивную реабилитацию можно классифицировать по двум широким направлениям: терапевтическая цель и терапевтическая модальность¹²⁵. Терапевтическая цель может варьироваться от базовых навыков восприятия с использованием подхода «снизу-вверх» (тренировка на нижнем уровне сенсорной обработки для воздействия на нейропластические процессы, которые, как принято считать, обобщаются в более высокий уровень когнитивных и функциональных исходов) до навыков верхних когнитивных уровней, используя подход «сверху-вниз» (предполагается, что улучшения будут распространяться на более низкий уровень и общественное функционирование). Терапевтические методики (модальность) могут быть в диапазоне от самоназначаемых когнитивных тренировок с минимальным вмешательством терапевта до участия в комплексных тренировках с дополнительными стратегиями мониторинга, нагрузки или другими психосоциальными вмешательствами.

Метаанализ 40 исследований показал, что независимо от цели или способа лечения реабилитация показывала статистически значимый умеренный эффект с точки зрения похожих и неизвестных когнитивных тестов ($d=0,45$ для общего когнитивного функционирования)¹²⁶. Эти изменения оказались стойкими при продолжении поддержки и активном лечении ($d=0,43$). Примечательно, что помимо улучшения в заданиях на когнитив-

ные функции появляется все больше доказательств того, что когнитивная реабилитация также связана со значимыми структурными (как серым, так и белым веществом) и функциональными (особенно в префронтальной и таламические области) изменениями мозга¹²⁷.

Важно также, что способ лечения является ключевым посредником в переходе к улучшению в общественном функционировании. При этом получается эффект когнитивного восстановления в сочетании с дополнительной психиатрической реабилитацией умеренной силы ($d=0,60$), но если когнитивная тренировка проводится отдельно, то эффект только небольшой и располагается на краю статистической значимости ($d=0,19-0,29$)¹²⁸. Таким образом, в то время как когнитивная реабилитация, как правило, дает умеренное улучшение в выполнении когнитивных задач, может потребоваться проведение дополнительных мероприятий (например, профессиональная реабилитация, стратегическое соединение или обучение навыкам) для достижения значимого реального функционального улучшения.

Новые подходы

Очевидно, что существует достаточно возможностей для улучшения лечения несоциальных нарушений при шизофрении. Усилия по разработке новых лекарств пока что разочаровывают. Хотя был достигнут большой прогресс для интегративного подхода к когнитивной реабилитации на уровне групп, существуют значительные отличия в ответах на лечение, и для многих пациентов польза незначительна. Один из возможных путей продвижения вперед заключается в том, чтобы выяснить возможности улучшения интегративной когнитивной реабилитации за счет добавления фармакотерапии. Эта область активно исследуется, хотя первые полученные результаты носят смешанный характер¹²⁹.

Еще одна возможность, которая открылась в последние годы, включает в себя использование новых нефармакологических подходов для стимулирования нейропластичности, таких как физические упражнения и нейростимуляция. Недавний метаанализ показал, что физические упражнения могут улучшать когнитивные функции при шизофрении по сравнению с анаэробной активностью в контрольной группе¹³⁰. Эти обнадеживающие результаты привели к нескольким небольшим пилотным исследованиям, которые показали, что сочетание когнитивной реабилитации и аэробных упражнений приводит к различным улучшениям некоторых аспектов когнитивных и функ-

ционирования¹³¹. Аналогичным образом на основании данных о том, что прямая транскраниальная стимуляция (tDCS) может улучшить отдельные аспекты когнитивных функций при шизофрении, несколько небольших пилотных исследований сообщили о различных преимуществах краткой когнитивной реабилитации плюс tDCS (против имитации) вмешательства в известных когнитивных задачах^{131, 132}.

Социальные когнитивные функции

Подходы к обучению

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в разработке психосоциальных методов лечения социальных когнитивных функций при шизофрении. Первые «proof-of-concept»-исследования показали, что краткие точечные интервенции, сосредоточенные на одной социальной когнитивной области (например, восприятие аффекта), ведут к значимым улучшениям в тестах^{133, 134}. Учитывая сложную, многогранную природу социальных взаимодействий и широкий спектр затруднений социального функционирования, наблюдаемых при шизофрении, область исследований сместилась в сторону «комплексного лечения», которое направлено на несколько, а не на одну социальную когнитивную область. Обычно это интерактивные групповые занятия, включающие широкий спектр зрительных, звуковых, видеостимулов, изображающих социальные стимулы. Хотя применяются и другие форматы, такие как индивидуальные компьютеризированные вмешательства¹³⁵.

Те результаты, которые есть на сегодняшний день, дают несколько поводов для оптимизма. Недавний метаанализ 16 исследований¹³⁶, проводившихся в различных культуральных условиях, показал улучшения (от средних до сильных) в двух наиболее часто оцениваемых областях: определение эмоций по выражению лица ($d=0,84$ в 12 исследованиях) и ментализация ($d=0,70$ в 13 исследованиях). В меньшем количестве исследований был показан большой размер эффекта на социальное восприятие ($d=1,29$ в четырех исследованиях) и от небольшого до среднего эффекта на погрешности атрибуции ($d=0,30-0,52$ в семи исследованиях).

Примечательно, что улучшения социальных когнитивных функций, связанные с лечением, не сопровождаются улучшениями в несоциальных когнитивных функциях¹³⁶, предположительно, это результат того, что социальные когнитивные функции изменяются независимо от несоциальных. В соответствии с этим замечанием реабили-

тационные мероприятия только лишь для несоциальных когнитивных функций не приводят к значимым улучшениям в социальных когнициях¹²⁸. Помимо улучшений в выполнении тестов на социальные когниции предварительные данные также указывают на то, что социальные когнитивные вмешательства вызывают обнаруживаемые структурные и функциональные изменения мозга¹³⁷.

Хотя эти результаты весьма обнадеживают, это относительно молодая область исследований, и следует учитывать несколько факторов¹³⁸. Во-первых, большинство исследований включает небольшие выборки (<20), качество методологии значительно отличается, а стойкость эффекта от лечения в большинстве случаев неизвестна. Во-вторых, в настоящее время нет единого мнения об оптимальном наборе показателей для клинической оценки исходов в социальных когнициях. В-третьих, трансляция улучшений от лечения в отношении повседневного функционирования до сих пор не была последовательно продемонстрирована.

Таким образом, остается несколько открытых вопросов. Например, неясно, какой тип социальных когнитивных тренингов (например, групповой или индивидуальный компьютеризированный) является оптимальным и нужно ли основывать формат лечения на персональных характеристиках пациентов.

Новые подходы

Немногочисленные усилия по разработке фармакологических подходов к социальным когнициям при шизофрении были сосредоточены на окситоцине. Опираясь на обширные базовые и клинические доказательства того, что этот нейропептид повышает значимость социальной информации^{139,140,141}, в ряде исследований изучалось влияние интраназального окситоцина с использованием стратегий однократного или повторного введения на выполнение заданий на социальные когнитивные функции. Результаты были противоречивыми. Недавний метаанализ 12 исследований, в которых участники были рандомизированы на группы окситоцин и плацебо, не показал эффекта в тестах на социальные когниции, хотя были некоторые данные (от очень небольшого числа исследований) о значимом (хотя и малом, $d=0,20$) эффекте повышения уровня (например, ментализации), но не при сниженном уровне в заданиях на социальные когниции¹⁴².

В двух исследованиях оценивалась аугментация окситоцином в ходе программ социальной когнитивной тренировки, используя очень разные страте-

гии, и результаты получились противоречивые. Наша группа сравнивала назначение окситоцина (в сравнении с плацебо) только перед каждой тренировочной сессией и обнаружила дифференциальное улучшение в одном аспекте эмпатии (насколько хорошо испытуемый может отслеживать мгновенные изменения в настроении у другого человека, что называется эмпатической точностью)¹⁴³, тогда как в другом исследовании, где окситоцин назначался дважды в день постоянно в течение всего лечения, улучшений в социальных когнициях найдено не было¹⁴⁴.

Помимо окситоцина исследования начали изучать возможность улучшения социальных когниций при шизофрении с помощью физических упражнений и нейростимуляции tDCS. Только несколько исследований изучили эффекты упражнений и показали ранние обнадеживающие результаты ($g=0,71$, на основании трех исследований)¹³¹. Начальное исследование нашей команды показало, что один сеанс tDCS (по сравнению с симуляцией), воздействующий на префронтальную кору, значимо улучшает показатели в тестах на распознавание лиц эмоций, но не показал улучшений в других областях социальных когниций¹⁴⁵. Однако последующее исследование tDCS, где применялось два сеанса воздействия на префронтальную кору, не показало никаких улучшений в социальных когнитивных функциях¹⁴⁶.

Подведем итог: окситоцин и tDCS кажутся безопасными и хорошо переносимыми потенциальными дополнениями к психосоциальным вмешательствам, хотя еще предстоит определить, как применять их оптимально (например, какую дозировку использовать¹⁴⁷) для усиления эффекта социальной когнитивной тренировки.

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В этом разделе мы рассмотрим то, что находится на горизонте исследований когнитивных функций при шизофрении. Темы выборочные, и мы могли бы предпочесть другие. В первой части мы обсуждаем направления исследований, которые расширяются и уже имеют достаточно большую базу данных для их поддержки. Во второй – мы обсуждаем области, которые только начинают развиваться, но могут существенно изменить наше понимание когнитивных функций при шизофрении.

Последние области с возрастающим интересом

Связь мотивации с когнициями

Наблюдается значительный исследовательский интерес в том, как когнитивные процессы взаимодействуют с нарушениями в мотивации и эмоциях при шизофрении. Трансляционные исследования, основанные на развитии аффективной нейробиологии, были сосредоточены на том, как нарушения в обработке информации, связанной с вознаграждением, соотносятся с уменьшением вовлеченности в поведение, направленное на достижение цели. Большая часть этой работы основывается на последовательном обнаружении того, что немедленные гедонистические ответы на полезные или приятные стимулы при шизофрении в значительной степени не повреждены¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, что указывает на то, что мотивационные нарушения являются не просто отражением сниженной способности испытывать удовольствие. Вместо этого люди с шизофренией, похоже, испытывают трудности с использованием информации, связанной с вознаграждением, для адаптивного руководства будущим поведением. Это привело к тому, что исследователи шизофрении разработали и протестировали многокомпонентные модели вычислительных процессов, посредством которых информация, связанная с вознаграждением, преобразуется в продуктивную целенаправленную деятельность^{151,152}.

Люди с шизофренией обнаруживают нарушения в нескольких подкомпонентах обработки вознаграждений, которые включают применение когнитивных операций для поощряющих стимулов. К ним относятся нарушения в долговременной памяти для полезного/приятного опыта^{153,154}, обработка обучения и прогнозирования ошибок¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, представление и поддержание значения вознаграждения в оперативной памяти¹⁵⁸, принятие решений относительно затрат на получение награды¹⁵⁹ и ожидание/предчувствие будущей награды^{160,161}. Нарушения в этих областях часто (хотя и не всегда) связаны с клиническими проявлениями мотивационных негативных симптомов (например, ангедония, асоциальность).

Недавние исследования в этом направлении выявили нарушения на стыке эмоций и процессов когнитивного контроля. Например, в отличие от здоровых людей, при шизофрении поощрительные стимулы не повышают работоспособность и не связаны с нейронной активацией (в частности, дорсолатеральной префронтальной коры) при выполнении заданий на ког-

нитивный контроль¹⁶²⁻¹⁶⁴, это явление описано как нарушенный «когнитивный контроль мотивации». Эта способность активизировать когнитивный контроль, требующийся для формулировки и выполнения целенаправленных действий, также связан с негативными мотивационными симптомами.

Вклад нарушений когнитивного контроля при шизофрении также распространяется и на обработку негативных эмоциональных стимулов. Например, люди с шизофренией проявляют сниженную способность подавлять, используя стратегии эмоциональной регуляции, такие как когнитивная переоценка или направленное внимание, ответ на неприятные раздражители¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Кроме того, они демонстрируют ослабленную способность соответствующим образом модулировать или отфильтровывать отрицательные раздражители во время выполнения задач, включающих когнитивный контроль (например, оперативная память, внимание)^{168,169}. Опять же, эти нарушения контроля часто, но не всегда, были связаны с негативными симптомами или плохим функционированием.

В целом появляется все больше свидетельств широко распространенной дезинтеграции между когнитивными и мотивационными/эмоциональными процессами при шизофрении, что, по-видимому, имеет важные клинические и функциональные последствия.

Неблагоприятные воздействия в детстве и когнитивные функции

Неблагоприятные воздействия в детстве, такие как физическое и/или эмоциональное пренебрежение/насилие, бедность, недоедание, травматический опыт, могут иметь длительные негативные последствия. Это влияет на развитие мозга таким образом, что у людей появляются как структурные^{170,171} так и функциональные¹⁷² церебральные нарушения во взрослом возрасте. Поскольку неблагоприятные обстоятельства в детстве также связаны с повышением риска развития тяжелых психических заболеваний, включая шизофрению^{173,174}, возникло предположение, что такие обстоятельства могут вносить определенный вклад в особенности расстройств, включая и когнитивные нарушения.

В нескольких исследованиях изучалось влияние неблагоприятных ситуаций в детском возрасте на когнитивные способности при шизофрении, в первую очередь на несоциальные когниции, и результаты были противоречивые. Последний метаанализ показал небольшой эффект детского неблагоприятия на когнитивные функции при шизофрении, и этот эффект был

значимо меньше, чем в контрольной группе¹⁷⁵. Однако в этом метаанализе рассматривались только исследования несоциальных когниций и не рассматривалось, как различные виды неблагоприятных воздействий и время этих явлений (например, пренебрежение и травма или раннее и позднее детство) могут повлиять на когнитивные функции при шизофрении. Примечательно, что выводы из недавних исследований показывают, что социальные когнитивные нарушения в большей степени связаны с пренебрежением, чем другими видами невзгод^{176,177}.

Дальнейшие механизмы, через которые неблагоприятные события детства могут влиять на когнитивные функции при шизофрении (например, нейровоспаление, нейронные изменения), или любые факторы, которые могут модулировать этот механизм (например, пол, генетические или эпигенетические процессы), остаются в основном неизвестными¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Метакогниции

Метакогниции получили заметный интерес как в клинических, так и терапевтических исследованиях шизофрении. Поскольку этот термин впервые был использован в контексте психоза в 1980-х годах, для описания мыслей о собственных мыслях в модели формирования психотических симптомов^{181,182} определения метакогниций значительно различаются, причем некоторые из них довольно сильно. В качестве примера широкого определения, Lysaker и соавт.^{183,184} предположили, что метакогниции относятся к ряду видов деятельности, начиная от дискретных (т.е. создание идеи о конкретной мысли или эмоции) до высокосинтетических (т.е. формирование из отдельных мыслей сложных представлений о себе и других). С этой точки зрения, метакогниции позволяют людям «получить доступ к чувству себя (и других), которое является многогранным и многомерным, и в то же время позволяют этому чувству себя и другим изменяться ответственно и адаптивно при изменении контекста»¹⁸³.

Десятки исследований в настоящее время документируют нарушения в метакогнициях у лиц с шизофренией, или находящихся в риске развития, с использованием дискретного (основанного, главным образом, на самозаполняемых опросниках) или обширного (основанного, в первую очередь, на клинических описаниях) определения^{183,185,186}. Кроме того, индексы метакогнитивных нарушений показывают связи с широким спектром клинических особенностей, включая позитивные, негативные симптомы и явления

дезорганизации, социальные и несоциальные когниции, мотивации, самопонимание, инсайт и функциональные исходы^{183,185,187,188}.

Наличие разных определений метакогниций создает сложности для обобщения результатов исследований в этой области. Например, более широкие определения метакогниций, по-видимому, в значительной степени совпадают с другими областями, рассматриваемыми в настоящей статье, включая аспекты социальных когниций (например, ментализация, эмпатия) и несоциальных когниций (например, когнитивный контроль, мониторинг производительности). Хотя можно утверждать, что это отдельные конструкции^{189,190}, о степени совпадения между ними можно поспорить.

Аналогичным образом в настоящее время существует по крайней мере четыре различных метода психотерапии при шизофрении, каждый из которых включает термин «метакогниции» в своих названиях¹⁹¹, так же как метакогнитивно-ориентированная когнитивная реабилитация и тренинг социальных навыков^{192,193}. Тем не менее, эти программы выглядят скорее разными. Действительно, это привело к дискуссии в литературе о шизофрении о том, что представляет собой «истинное» метакогнитивное лечение^{184,194,195}. Следовательно, остаются фундаментальные вопросы о масштабах и границах этой конструкции и о том, как ее можно наиболее продуктивно отличить от других областей исследований шизофрении.

Зарождающиеся области с потенциальным вкладом

Нейровоспаление и когнитивные функции

Накопленные данные свидетельствуют о наличии аномалий иммунной системы при шизофрении. Например, эпидемиологические исследования выявили связь между материнской инфекцией во время беременности и повышенным риском развития шизофрении^{196,197}. Кроме того, метаанализ показал связь между шизофренией и аутоиммунными расстройствами¹⁹⁸. Последние данные генетических исследований указывают на то, что связанные с шизофренией локусы включают несколько генов, вовлеченных в иммунную систему¹⁹⁹. У пациентов выявляются повышенные уровни воспалительных маркеров в периферической крови²⁰⁰ и усиление активации центральной иммунной системы²⁰¹.

Пока только несколько исследований изучили связи между воспалением и когнитивными нарушениями при шизофрении. Большинство из них

было сосредоточено на периферических маркерах воспаления, и результаты были неоднозначными. Например, пациенты с повышенными уровнями маркеров периферического воспаления показали худшие когнитивные способности, чем пациенты с более низкими уровнями воспаления²⁰². Изучение пациентов с первым эпизодом психоза обнаружило, что более высокие уровни воспаления были связаны с более сильными когнитивными нарушениями²⁰³, в то время как другое исследование показало противоположную картину²⁰⁴.

Связи между воспалением и когнитивными могут отличаться в зависимости от подгруппы пациентов. Например, воспаление было связано с когнитивными нарушениями только у пациентов, которые не употребляли запрещенные вещества или алкоголь²⁰⁵, или только когда пациенты испытывали острые психотические симптомы²⁰⁶.

Таким образом, в то время как ограниченное число исследований, как правило, поддерживает идею о том, что воспаление связано с когнитивными нарушениями при шизофрении, характер и сила этой связи до сих пор неясны.

Компьютерное моделирование когнитивных процессов

Вычислительная психиатрия является новой областью, в которой используются междисциплинарные инструменты вычислительной нейробиологии, включая алгоритмы машинного обучения, для решения сложных задач, таких как классификация подгрупп и характеристика когнитивных нарушений²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Вычислительная психиатрия включает в себя как подходы, основанные на данных, так и основанные на теориях. Подходы, основанные на данных, до сих пор не были направлены на исследование когнитивных нарушений. Подходы, основанные на теории, используют математические модели, чтобы на глубоком уровне понять когнитивные нарушения при шизофрении. Например, одна биофизическая модель, ориентированная на корковые микропути и нарушение рабочей памяти при шизофрении^{210,211}, предполагает, что нарушается баланс возбуждения-торможения вследствие нарушения глутаматергической передачи сигналов, что может объяснить дефициты в оперативной памяти. В другой модели предполагается, что снижение ГАМК-ергической активности в зрительной коре и нарушение связи между боковым ядром и латеральным колленчатым телом ведут при шизофрении к нарушениям зрительного восприятия²¹². Еще один подход сосредоточен на про-

цессах, являющихся производными из конкретных нейронных вычислительных процессов (например, обучение с подкреплением) для изучения скрытых процессов, которые могут способствовать ухудшению производительности пациентов во время заданий на обучение с подкреплением^{156,213}. Наконец, прогнозирующее кодирование (основанное на байесовских выводах) представляет собой нейровычислительный процесс, который может помочь объяснить нарушения восприятия у пациентов с шизофренией (например, MMN, восприятие движения)^{214,215}.

Вычислительная психиатрия является новой областью, которая может дать ценную информацию о базовых механизмах когнитивных нарушений при шизофрении.

Когниции и дистанционные цифровые технологии

В настоящее время существует значительный интерес к удаленному проведению когнитивных оценок на мобильных устройствах. Однако преимущества такого типа оценки неясны. Не было установлено, что частые, очень краткие когнитивные оценки с неопределенной достоверностью более ценны, чем более редкие и длительные оценки с известной достоверностью. Кроме того, в нахождении тестировщика в одном помещении с участником есть преимущества в виде наблюдения за концентрацией и усилиями тестируемого на выполнении задания, что невозможно при удаленной оценке. С другой стороны, преимущества могли бы быть в случае, когда участники проходят тесты со своего домашнего компьютера (не со смартфона), тогда параметры тестирования и визуальные стимулы могут приблизительно соответствовать лабораторным условиям. Такое расположение позволяет избежать участника от необходимости посещения лаборатории, в то же время оно не позволяет контролировать степень участия в тестах.

Важно не забывать об отличиях между двумя способами получения информации: активным и пассивным. Это отличие не было актуально до появления смартфонов. Активный сбор данных – это все, что предполагает преднамеренные ответы со стороны участника, такие как заполнение экологического опроса о том, что они делают или как они себя чувствуют. С другой стороны, пассивный сбор данных не требует действий со стороны участников. Он включает в себя использование глобальной системы позиционирования (GPS), чтобы оценить количество мест или расстояние, пройденное участниками^{216,217}. Воз-

можность сбора пассивных данных в течение длительных периодов времени и без каких-либо усилий со стороны субъектов открывает новый мир информации, полученной из больших данных (big data)²¹⁸. Возможно, что когнитивно значимые показатели могут быть получены путем пассивного сбора данных, но это еще предстоит продемонстрировать.

Организация нейрональной сети мозга

Как уже упоминалось выше, исследование от отдельных областей мозга сместили свой фокус на нейрональные связи, что соответствует одной из наиболее влиятельных теорий патофизиологии шизофрении – теории нарушения соединений нейронов^{219,220}. Согласно этой теории, некоторые признаки шизофрении, в том числе проблемы в социальном функционировании, возникают из-за проблем в нейронных связях.

До недавнего времени эта область была ограничена инструментами по исследованию нейрональных связей в виде функциональной нейровизуализации и подавляющая часть работ исследовала связи между парами областей мозга. Одним из ключевых событий был переход от традиционного (источникоснованного) подхода к нейронным связям к графоснованным методам исследования организации нейрональных сетей мозга²²¹. Теория графов предоставляет мощные количественные инструменты для анализа нейрональных сетей мозга и их организации. Она может характеризовать структуру сети, определяя локальные вклады отдельных узлов и соединений, а также глобальную способность сети интегрировать информацию²²².

Исследования шизофрении с применением теории графов пока что дали смешанные результаты^{223,224}, возможно, потому что некоторые исследования использовали состояние покоя и других задач на основе визуализации. Тем не менее эти подходы имеют огромный потенциал для понимания психиатрических состояний. Вполне вероятно, что шизофрения, как и другие большие психические заболевания, связана со специфичными и особыми нарушениями нейрональных связей²²⁵.

ВЫВОДЫ

Прорывы, постепенные шаги и разочарование

Если мы посмотрим на события последних 5-10 лет, то создается впечатление, что большинство достижений было постепенными шагами к лучшему пониманию природы и значе-

ния когнитивных функций при шизофрении. Некоторые из этих шагов стали возможными благодаря достижениям в смежных областях науки, таких как нейровизуализация, социология, нейробиология, методы больших данных или нейрофармакология. Кроме того, многие из достижений отражают недавнюю эмпирическую зрелость, в которой метаанализы были использованы для обнаружения сигналов путем объединения большого количества исследований, или были созданы многоцентровые консорциумы для исследования большого количества субъектов с подробными оценками и фенотипированием.

Помимо неизбежного продвижения вперед с постепенными шагами некоторые области, связанные с когнитивными функциями при шизофрении, в последние годы, казалось, сделали большие скачки. На наш субъективный взгляд, список таких примеров будет включать значительные достижения в методах нейровизуализации, таких как методы нейронных связей и анализ нейронных сетей, высокоинформативное моделирование путей от мозговых процессов к интеграции в общество и повседневного функционирования, а также быстрое включение методов и концепций из социальной и эмоциональной нейронауки.

В отличие от этих областей впечатляющего воздействия, мы отмечаем одну область разочарования. У нас до сих пор нет мощных методов улучшения когнитивных функций при шизофрении. Разработки в области нефармакологических методов впечатляют, но они не являются надежным обобщением для функционально значимых улучшений. Что касается новых лекарств, то значительный энтузиазм в исследованиях на ранней фазе не был реализован в более крупных и широких исследованиях III фазы. Кажется, что значимые улучшения когнитивных функций при шизофрении близки, однако все так же неуловимы.

Выделение подгрупп и диагностика шизофрении

Национальный институт психического здоровья США запустил Проект по разработке Критериев предметной области исследования (Research Domain Criteria – RDoC), который задает провокационный вопрос, будут ли специфические психиатрические диагнозы, такие как шизофрения, соответствовать нашим быстро растущим знаниям в области нейронауки^{226,227}. В результате этого акцента многие исследования и некоторые многоцентровые консорциумы в настоящее время набирают участников по различ-

ным психотическим расстройствам, а не только по шизофрении для решения ключевых научных вопросов. Например, Консорциум по промежуточным фенотипам биполярного расстройства и шизофрении (Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes Consortium) предложил биотипы, основанные на когнитивном функционировании, которые можно сравнить с точки зрения их внешней валидности с существующими диагностическими классификациями^{228,229}. Таким же образом Консорциум по генетике эндофенотипов при шизофрении (Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia) внимательно изучил генетические влияния на широкий спектр когнитивных эндофенотипов для шизофрении, тем самым обеспечив путь к выявлению генетических подгрупп пациентов или выделения генетической архитектуры расстройства^{230,231}.

Возможно, лучшее понимание мозговых основ когнитивных, эмоциональных и мотивационных областей приведет к реорганизации диагностических групп. Если это так, шизофрения может перестать существовать как отдельное расстройство и будет объединена с другими типами психозов или разделена на биологически валидизированные подтипы. Хотя мы и можем спекулировать на таких долгосрочных возможностях, факт остается фактом: шизофрения не исчезнет в качестве диагноза в ближайшее время. Пока шизофрения является диагнозом, ключевой вопрос будет заключаться в том, могут ли когнитивные нарушения быть частью диагноза. Эти изменения были очень близки к реализации в DSM-5, в котором когниции предлагались как одна из дименсий. Позже, в процессе пересмотра, когниции были перенесены из основной части руководства в раздел 3, означающий, что для включения нужны дополнительные исследования.

В МКБ-11 дело обстоит иначе, там когнитивные нарушения входят в список квалификаторов шизофрении²³². Это означает, что они будут оценены после кодирования диагноза наряду с другими ключевыми признаками болезни, такими как позитивные, негативные и депрессивные симптомы. Когнитивные функции были выделены как классификатор, потому что они влияют на прогноз и план лечения болезни. Основанием для включения является то, что знания об уровне когнитивного функционирования помогут клиницистам и семьям пациентов предвидеть степень проблем и успехов пациентов на работе, в школе, в общественном функционировании или реабилитации.

Этот шаг означает, что впервые врачам по всему миру будет предложено заметить, оценить и записать когнитивный статус больных шизофренией в рамках рутинной диагностики.

Библиография

1. Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
2. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer, 1913.
3. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8th ed Leipzig: Barth, 1913.
4. Zubin J. Symposium on statistics for the clinician. J Clin Psychol 1950;6:1-6.
5. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977;86:103-26.858828
6. Shakow D. Segmental set. Arch Gen Psychiatry 1962;6:1-17.13911157
7. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 1976;2:924-6.62160
8. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN et al. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1979;36:735-9.36863
9. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1986;43:126-35.2868701
10. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-30.8610818
11. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull 2000;26:119-36.10755673
12. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res 2004;72:41-51.15531406
13. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:43-8.8425138
14. Green MF, Marder SR, Glynn SM et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 2002;51:972-8.12062881
15. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? Am J Psychiatry 1993;150:178-87.8422068
16. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of the cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2001;158:176-84.11156796
17. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenia disorders. Schizophr Bull 1984;10:160-203.6729409
18. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:29-39.15531405
19. Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and

- neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:17-31.25553496
20. Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3:469-79.10562726
 21. Green MF, Olivier B, Crawley JN et al. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the MATRICS New Approaches Conference. *Schizophr Bull* 2005;31:882-7.16135561
 22. Green MF, Penn DL, Bentall R et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211-20.18184635
 23. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.18549876
 24. Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 2005;31:870-4.16150960
 25. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.19413446
 26. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.9673998
 27. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:21-8.15531404
 28. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:881-92.29198285
 29. Bora E, Lin A, Wood SJ et al. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:1-15.24611632
 30. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.22949733
 31. Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2016;50:108-37.27771557
 32. McCleery A, Horan WP, Green MF. Social cognition during the early phase of schizophrenia In: P Lysaker, G Dimaggio, M Brune (eds). *Metacognition and social cognition in schizophrenia*. New York: Elsevier, 2014: 9-57.
 33. Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.25749019
 34. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:249-75.19327031
 35. Green MF, Lee J, Wynn JK et al. Visual masking in schizophrenia: overview and theoretical implications. *Schizophr Bull* 2011;37:700-8.21606322
 36. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:939-44.7979881
 37. Butler PB, Schechter I, Zemon V et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1126-33.11431235
 38. Rund BR. Backward-masking performance in chronic and nonchronic schizophrenics, affectively disturbed patients, and normal control subjects. *J Abnorm Psychol* 1993;102:74-81.8436702
 39. Sergi MJ, Rassovsky Y, Nuechterlein KH et al. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:448-54.16513866
 40. Bedwell JS, Rassovsky Y, Orem DM et al. The backward masking red light effect in schizophrenia: relationship to clinical features and neurocognitive performance. *J Abnorm Psychol* 2011;120:490-6.21280929
 41. Leitman DI, Sehatpour P, Higgins BA et al. Sensory deficits and distributed hierarchical dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:818-27.20478875
 42. Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:762-72.16497277
 43. Erickson MA, Ruffe A, Gold JM. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry* 2016;79:980-7.26444073
 44. Naatanen R, Jiang D, Lavikainen J et al. Event-related potentials reveal a memory trace for temporal features. *Neuroreport* 1993;5:310-2.8298095
 45. Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N et al. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport* 2006;17:1043-6.16791100
 46. Wynn JK, Sugar C, Horan WP et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010;67:940-7.20074704
 47. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-36.15699289
 48. Light GA, Swerdlow NR, Braff DL. Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1624-32.18271737
 49. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:469-76.8192549
 50. Kazui H, Yoshida T, Takaya M et al. Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:20-30.22163230
 51. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do pre-morbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:381-94.25065268
 52. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull* 2015;41:1095-104.25616505
 53. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;175:72-8.27117677
 54. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:112-25.19767349
 55. Sasson NJ, Pinkham AE, Weittenhiller LP et al. Context effects on facial affect recognition in schizophrenia and autism: behavioral and eye-tracking evidence. *Schizophr Bull* 2016;42:675-83.26645375
 56. Eack SM, Wojtalik JA, Keshavan MS et al. Social-cognitive brain function and connectivity during visual perspective-taking in autism and schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;183:102-9.28291690
 57. Tobe RH, Corcoran CM, Breland M et al. Differential profiles in auditory social cognition deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: a preliminary analysis. *J Psychiatr Res* 2016;79:21-7.27131617
 58. Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C et al. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr Res* 2017;185:161-6.28089135
 59. Zheng W, Zhang QE, Cai DB et al. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;103:38-45.29772485
 60. 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* 2014;40:744-55.23770934
 61. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195:475-82.19949193
 62. De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D et al. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;149:48-55.23830855
 63. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.26101305
 64. McCleery A, Lee J, Fiske AP et al. Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: a 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr Res* 2016;176:467-72.27443808
 65. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's

- disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 2001;158:1441-8.11532729
66. Thompson WK, Savla GN, Vahia IV et al. Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter? *Schizophr Res* 2013;143:90-6.23218560
 67. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:61-9.7654790
 68. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.7968076
 69. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:160-9.20048021
 70. MacCabe JH, Wicks S, Lofving S et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry* 2013;70:261-70.23325066
 71. Hahn B, Robinson BM, Leonard CJ et al. Posterior parietal cortex dysfunction is central to working memory storage and broad cognitive deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2018;38:8378-87.30104335
 72. Barch DM, Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry* 2007;164:1090-8.17606661
 73. Driesen NR, Leung HC, Calhoun VD et al. Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry* 2008;64:1026-34.18823880
 74. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006;20:497-510.16938013
 75. Lee J, Folley BS, Gore J et al. Origins of spatial working memory deficits in schizophrenia: an event-related fMRI and near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2008;3:e1760.18335036
 76. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C et al. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:863-74.19411370
 77. Ragland JD, Ranganath C, Harms MP et al. Functional and neuroanatomic specificity of episodic memory dysfunction in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study of the relational and item-specific encoding task. *JAMA Psychiatry* 2015;72:909-16.26200928
 78. Green MF, Glahn D, Engel SA et al. Regional brain activity associated with visual backward masking. *J Cogn Neurosci* 2005;17:13-23.15701236
 79. Silverstein SM, Harms MP, Carter CS et al. Cortical contributions to impaired contour integration in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2015;75:469-80.26160288
 80. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.15846819
 81. Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG et al. Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:143-50.19196494
 82. Haut KM, van Erp TG, Knowlton B et al. Contributions of feature binding during encoding and functional connectivity of the medial temporal lobe structures to episodic memory deficits across the prodromal and first-episode phases of schizophrenia. *Clin Psychol Sci* 2015;3:159-74.25750836
 83. Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:136-45.21993193
 84. Li H, Chan RC, McAlonan GM et al. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 2010;36:1029-39.19336391
 85. Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1240-50.28575475
 86. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:71-100.15537986
 87. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Ann NY Acad Sci* 2009;1156:81-96.19338504
 88. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.21071616
 89. Harvey PO, Zaki J, Lee J et al. Neural substrates of empathic accuracy in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:617-28.22451493
 90. Smith MJ, Schroeder MP, Abram SV et al. Alterations in brain activation during cognitive empathy are related to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:211-22.24583906
 91. Horan WP, Jimenez AM, Lee J et al. Pain empathy in schizophrenia: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:783-92.26746181
 92. Vistoli D, Lavoie MA, Sutliff S et al. Functional MRI examination of empathy for pain in people with schizophrenia reveals abnormal activation related to cognitive perspective-taking but typical activation linked to affective sharing. *J Psychiatry Neurosci* 2017;42:262-72.28556774
 93. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.22219266
 94. Quide Y, Morris RW, Shepherd AM et al. Task-related fronto-striatal functional connectivity during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:468-75.24016726
 95. Eryilmaz H, Tanner AS, Ho NF et al. Disrupted working memory circuitry in schizophrenia: disentangling fMRI markers of core pathology vs other aspects of impaired performance. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2411-20.27103065
 96. Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S et al. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013;74:122-9.23290498
 97. Hutcheson NL, Sreenivasan KR, Deshpande G et al. Effective connectivity during episodic memory retrieval in schizophrenia participants before and after antipsychotic medication. *Hum Brain Mapp* 2015;36:1442-57.25504918
 98. Ray KL, Lesh TA, Howell AM et al. Functional network changes and cognitive control in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2017;15:161-70.28529872
 99. Cao H, Bertolino A, Walter H et al. Altered functional subnetwork during emotional face processing: a potential intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:598-605.27145286
 100. Bjorkquist OA, Olsen EK, Nelson BD et al. Altered amygdala-prefrontal connectivity during emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;175:35-41.27083779
 101. Bitsch F, Berger P, Nagels A et al. Impaired right temporoparietal junction-hippocampus connectivity in schizophrenia and its relevance for generating representations of other minds. *Schizophr Bull* (in press).
 102. Braslow J. *Mental ills and bodily cures: psychiatric treatment in the first half of the twentieth century*. Berkeley: University of California Press, 1997.
 103. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.8092334
 104. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.23172003
 105. Green M, Walker E. Susceptibility to backward masking in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1273-5.6486266
 106. Carrion RE, Goldberg TE, McLaughlin D et al. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2011;168:806-13.21536691
 107. Horan WP, Green MF, DeGroot M et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull* 2012;38:865-72.21382881
 108. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW et al. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2002;159:1395-401.12153834
 109. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.14992973
 110. Stirling J, White C, Lewis S et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003;65:75-86.14630300
 111. Friedman JI, Harvey PD, McGurk SR et al. Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002;159:1388-94.12153833

112. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32(Suppl. 1):S44-63.16916889
113. Fett AK, Viechbauer W, Dominguez MD et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.20620163
114. Brekke JS, Kay DD, Kee KS et al. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:213-25.16137859
115. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl. 2):S41-54.21860046
116. Couture SM, Blanchard JJ, Bennett ME. Negative expectancy appraisals and defeatist performance beliefs and negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;189:43-8.21704387
117. Grant PM, Beck AT. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:798-806.18308717
118. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.16513862
119. Quinlan T, Roesch S, Granholm E. The role of dysfunctional attitudes in models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;157:182-9.24924405
120. Green MF, Helleman G, Horan WP et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1216-624.23026889
121. Thomas ML, Green MF, Helleman G et al. Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:37-46.27926742
122. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.25273301
123. Geyer MA, Tamminga CA. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: neuropharmacological aspects. *Psychopharmacology* 2004;174:1-2.
124. Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:22.30361502
125. Best MW, Bowie CR. A review of cognitive remediation approaches for schizophrenia: from top-down to bottom-up, brain training to psychotherapy. *Expert Rev Neurother* 2017;17:713-23.28511562
126. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.21406461
127. Penades R, Gonzalez-Rodriguez A, Catalan R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry* 2017;7:34-43.28401047
128. Prikken M, Konings MJ, Lei WU et al. The efficacy of computerized cognitive drill and practice training for patients with a schizophrenia-spectrum disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2019;204:368-74.30097278
129. Harvey PD, Sand M. Pharmacological augmentation of psychosocial and remediation training efforts in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:177.28993740
130. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.27521348
131. Jahshan C, Rassovsky Y, Green MF. Enhancing neuroplasticity to augment cognitive remediation in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:191.29021765
132. Gupta T, Kelley NJ, Pelletier-Baldelli A et al. Transcranial direct current stimulation, symptomatology, and cognition in psychosis: a qualitative review. *Front Behav Neurosci* 2018;12:94.29892215
133. Horan WP, Kern RS, Penn DL et al. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence. *Am J Psychiatr Rehabil* 2008;11:205-52.
134. Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012;38:1092-104.21525166
135. Nahum M, Fisher M, Loewy R et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e11-9.25267937
136. Kurtz MM, Gagen E, Rocha NBF et al. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev* 2016;43:80-9.26437567
137. Campos C, Santos S, Gagen E et al. Neuroplastic changes following social cognition training in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2016;26:310-28.27541742
138. Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. *Schizophr Res* 2019;203:3-11.28712968
139. Ebert A, Brune M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:375-88.29019100
140. Grace SA, Rossell SL, Heinrichs M et al. Oxytocin and brain activity in humans: a systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Psychoneuroendocrinology* 2018;96:6-24.29879563
141. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of human oxytocin research. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:321-48.28864976
142. Burkner PC, Williams DR, Simmons TC et al. Intranasal oxytocin may improve high-level social cognition in schizophrenia, but not social cognition or neurocognition in general: a multilevel Bayesian meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1291-303.28586471
143. Davis MC, Green MF, Lee J et al. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2070-7.24637803
144. Cacciotti-Saija C, Langdon R, Ward PB et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray and social cognition training for young people with early psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:483-93.24962607
145. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J et al. The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2015;165:171-4.25934168
146. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS One* 2018;13:e0197023.29734347
147. Wynn JK, Green MF, Helleman G et al. A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:289-94.30082892
148. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.18562345
149. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006;32:259-73.16221997
150. Horan WP, Wynn JK, Kring AM et al. Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2010;119:18-30.20141239
151. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:725-36.24461724
152. Strauss GP, Whearty KM, Frost KH et al. An affective neuroscience model of impaired approach motivation in schizophrenia. *NSNebr Symp Motiv* 2016;63:159-203.
153. Painter JM, Kring AM. Toward an understanding of anticipatory pleasure deficits in schizophrenia: memory, prospecting, and emotion experience. *J Abnorm Psychol* 2016;125:442-52.26950753
154. Dieleman S, Roder CH. Emotional memory modulation in schizophrenia: an overview. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:183-94.23216101
155. Ermakova AO, Knolle F, Justicia A et al. Abnormal reward prediction-error signalling in antipsychotic naive individuals with first-episode psychosis or clinical risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1691-9.29748629
156. Waltz JA, Xu Z, Brown EC et al. Motivational deficits in schizophrenia are associated with reduced differentiation between gain and loss-avoidance feedback in the striatum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:239-47.29486865
157. Reddy LF, Waltz JA, Green MF et al. Probabilistic reversal learning in schizophrenia:

- stability of deficits and potential causal mechanisms. *Schizophr Bull* 2016;42:942-51.26884546
158. Heerey EA, Matveeva TM, Gold JM. Imagining the future: degraded representations of future rewards and events in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2011;120:483-9. 21171727
 159. Green MF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision making: a novel approach for assessing motivation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:1035-44.26089350
 160. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60. 17490858
 161. Frost KH, Strauss GP. A review of anticipatory pleasure in schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep* 2016;3:232-47.27980891
 162. Cho YT, Lam NH, Starc M et al. Effects of reward on spatial working memory in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2018;127:695-709.30335439
 163. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:602-16.23686020
 164. Mann CL, Footer O, Chung YS et al. Spared and impaired aspects of motivated cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2013;122:745-55.23834064
 165. Strauss GP, Kappenman ES, Culbreth AJ et al. Emotion regulation abnormalities in schizophrenia: cognitive change strategies fail to decrease the neural response to unpleasant stimuli. *Schizophr Bull* 2013;39:872-83.23314192
 166. Sullivan SK, Strauss GP. Electrophysiological evidence for detrimental impact of a reappraisal emotion regulation strategy on subsequent cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2017;126:679-93. 28691849
 167. Horan WP, Hajcak G, Wynn JK et al. Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychol Med* 2013;43:2377-91.23360592
 168. Anticevic A, Corlett PR. Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 2012;3:392.23091464
 169. Eack SM, Wojtalik JA, Barb SM et al. Frontolimbic brain dysfunction during the regulation of emotion in schizophrenia. *PLoS One* 2016;11:e0149297.26930284
 170. Van Dam NT, Rando K, Potenza MN et al. Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA Psychiatry* 2014;71:917-25.24920451
 171. Tendolkar I, Martensson J, Kuhn S et al. Physical neglect during childhood alters white matter connectivity in healthy young males. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1283-90.29250891
 172. Lim L, Hart H, Mehta MA et al. Neural correlates of error processing in young people with a history of severe childhood abuse: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 2015;172:892-900.25882324
 173. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:225-38.22716913
 174. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71. 22461484
 175. Vargas T, Lam PH, Azis M et al. Childhood trauma and neurocognition in adults with psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
 176. Schalinski I, Teicher MH, Carolus AM et al. Defining the impact of childhood adversities on cognitive deficits in psychosis: an exploratory analysis. *Schizophr Res* 2018;192:351-6.28576548
 177. Kilian S, Asmal L, Chiliza B et al. Childhood adversity and cognitive function in schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: evidence for an association between neglect and social cognition. *Psychol Med* 2018;48:2186-93.29268811
 178. Alameda L, Fournier M, Khadimallah I et al. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:12495-500.30455310
 179. Everaerd D, Klumpers F, Zwiers M et al. Childhood abuse and deprivation are associated with distinct sex-dependent differences in brain morphology. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1716-23.26576924
 180. Kumsta R, Marzi SJ, Viana J et al. Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Transl Psychiatry* 2016;6:e830.27271856
 181. Bentall RP. The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull* 1990;107:82-95.2404293
 182. Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol* 1985;24:159-69.4052663
 183. Lysaker PH, Hamm JA, Hasson-Ohayon I et al. Promoting recovery from severe mental illness: implications from research on metacognition and metacognitive reflection and insight therapy. *World J Psychiatry* 2018;8:1-11.29568726
 184. Moritz S, Lysaker PH. Metacognition – What did James H. Flavell really say and the implications for the conceptualization and design of metacognitive interventions. *Schizophr Res* 2018;201:20-6.29903626
 185. Sellers R, Varese F, Wells A et al. A meta-analysis of metacognitive beliefs as implicated in the self-regulatory executive function model in clinical psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:75-84.27670237
 186. Brune M, Drommelschmidt KA, Kruger-Ozgurdal S et al. Relationship between metacognitive beliefs and psychosocial performance in at-risk states of psychosis and patients with first psychotic episodes. *Early Interv Psychiatry* (in press).
 187. Davies G, Greenwood K. A meta-analytic review of the relationship between neurocognition, metacognition and functional outcome in schizophrenia. *J Ment Health* 2018;31:1-11.
 188. Luther L, Bonfils KA, Firmin RL et al. Metacognition is necessary for the emergence of motivation in people with schizophrenia spectrum disorders: a necessary condition analysis. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:960-6.29064949
 189. Lysaker PH, Gumley A, Luedtke B et al. Social cognition and metacognition in schizophrenia: evidence of their independence and linkage with outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:239-47.22967227
 190. Koren D, Seidman LJ, Goldsmith M et al. Real-world cognitive – and metacognitive – dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediating) more “right stuff”. *Schizophr Bull* 2006;32:310-26.16397202
 191. Lysaker PH, Gagen E, Moritz S et al. Metacognitive approaches to the treatment of psychosis: a comparison of four approaches. *Psychol Res Behav Manag* 2018;11:341-51.30233262
 192. Inchausti F, Garcia-Poveda NV, Ballesteros-Prados A et al. The effects of metacognition-oriented social skills training on psychosocial outcome in schizophrenia-spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2018;44:1235-44.29267940
 193. Reeder C, Huddy V, Cella M et al. A new generation computerised metacognitive cognitive remediation programme for schizophrenia (CIRCuiTS): a randomised controlled trial. *Psychol Med* (in press).
 194. Andreou C, Balzan RP, Jelinek L et al. Metacognitive training and metacognitive therapy. A reply to Lora Capobianco and Adrian Wells. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:162-3.29395038
 195. Capobianco L, Wells A. Metacognitive therapy or metacognitive training: what's in a name? *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:161.29279140
 196. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.3337616
 197. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.17764905
 198. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2019;85:35-48. 30122288
 199. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7. 25056061
 200. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. Inflammatory markers in recent onset psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:134-41.26294704
 201. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1075.28350400
 202. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. C-reactive protein is associated with the sever-

- ity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5. 17490859
203. Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012;137:66-72.22445462
 204. Zhang XY, Tang W, Xiu MH et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naive schizophrenia versus healthy controls. *Brain Behav Immun* 2013;32:105-11.23499732
 205. Miller BJ, Buckley PF, McEvoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res* 2018;195:275-82.28843438
 206. Johnsen E, Fathian F, Kroken RA et al. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:60.26973142
 207. Huys QJM, Maia TV, Paulus MP. Computational psychiatry: from mechanistic insights to the development of new treatments. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:382-5.29560868
 208. Krystal JH, Murray JD, Chekroud AM et al. Computational psychiatry and the challenge of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:473-5.28338845
 209. Huys QJM. Advancing clinical improvements for patients using the theory-driven and data-driven branches of computational psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018;75:225-6.29344604
 210. Murray JD, Anticevic A, Gancsos M et al. Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cerebral Cortex* 2014;24:859-72.23203979
 211. Starc M, Murray JD, Santamauro N et al. Schizophrenia is associated with a pattern of spatial working memory deficits consistent with cortical disinhibition. *Schizophr Res* 2017;181:107-16.27745755
 212. Silverstein SM, Demmin DL, Bednar JA. Computational modeling of contrast sensitivity and orientation tuning in first-episode and chronic schizophrenia. *Comput Psychiatry* 2017;1:102-31.30090855
 213. Dowd EC, Frank MJ, Collins A. Probabilistic reinforcement learning in patients with schizophrenia: relationships to anhedonia and avolition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:460-73. 27833939
 214. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 2018;84:634-43.30007575
 215. Thakkar KN, Diwadkar VA, Rolfs M. Oculomotor prediction: a window into the psychotic mind. *Trends Cogn Sci* 2017;21:344-56.28292639
 216. Barnett I, Torous J, Staples P. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1660-6.29511333
 217. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.27150677
 218. Insel T. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17:276-7.30192103
 219. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3:89-97.7583624
 220. Hoffman RE, Dobscha SK. Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophr Bull* 1989; 15:477-90.2814376
 221. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:336-49.22498897
 222. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 2013;80:62-9.23684880
 223. Fornito A, Bullmore E, Zalesky A. Opportunities and challenges for psychiatry in the connectomic era. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:9-19. 29560890
 224. Lo CY, Su TW, Huang CC et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:9123-8.26150519
 225. Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci* 2014;17:652-60.24686784
 226. Cuthbert BN, Insel TR. Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull* 2010;36:1061-2.20929969
 227. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.24497240
 228. Tamminga CA, Pearlson GD, Stan AD et al. Strategies for advancing disease definition using biomarkers and genetics: the Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:20-7.29560884
 229. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.26651391
 230. Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS et al. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull* 2007;33:33-48. 17035358
 231. Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.17088422
 232. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8. 22987845

DOI: 10.1002/wps.20624