

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nebojša D. Milovanović

**MORFOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE
REPATOG JEDRA (NC. CAUDATUSA) KOD
OBOLELIH OD SHIZOFRENIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Nebojša D. Milovanović

**MORFOMETRIC CHANGES OF CAUDATE
NUCLEUS IN PATIENTS WITH
SHIZOPHRENIA**

Doctoral Dissertaion

Belgrade, 2018.

MENTOR : Prof. dr Branislav Filipović, anatom, psihijatar, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR : Prof. dr Laslo Puškaš, anatom, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE :

1. **Prof. dr Aleksandar Damjanović**, neuropsihijatar, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Milan Aksić**, anatom, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Maja Jakovčevski**, anatom, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu

Na početku, želim da se od srca zahvalim :

Mentoru, **prof.dr Branislavu Filipoviću** na podršci i saradnji, tokom izrade teze.

Komentoru, **prof. dr Laslu Puškašu**, na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj stručnoj pomoći, prilikom izbora i izrade teze.

Mojim kolegama doktorima, medicinskim sestrama i laborantima na Klinici za psihijatriju KCS, Instituta za anatomiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i klinici “Dr Laza Lazarević” koji su mi pomogli prilikom izrade teze.

Dr pravnih nauka Stanojević Zoranu

Dr Radovanović Nenadu

Aćimov Ognjenu, studentu IV godine Medicinskog fakulteta u Beogradu

Poštovanim ispitanicima koji su uzeli učešće u istraživanju

Porodici i prijateljima, koji su me podržavali u trenucima gubitka optimizma

SAŽETAK

Ovo istraživanje sprovedeno je s namerom da ispitamo postojanej razlika morfometrijskih karakteristika nu. caudatusa između populacije obolelih od šizofrenije i zdrave populacije i utvrđivanja njihovog značaja u patogenezi šizofrenije. Postavljena je radna hipoteza u prilog postojanja morfološki značajnih razlika ove strukture u toj meri da se može pretpostaviti njena uloga u nastanku ovog oboljenja.

Studijom je obuhvaćeno 77 hospitalno lečenih pacijenata sa postavljenom dijagnozom različitih poznatih varijeteta u okviru šizofrenog poremećaja ličnosti. Kao reprezentativna kontrolna grupa zdravih ispitanika obuhvaćeno je 110 osoba. Za analizu parametar korišćeno je 77 snimaka načinjenih metodom magnetne rezonance, 34 osoba muškog i 43 ženskog pola, starosti od 21 do 86 godina, prosečne starosti 50.27 godina, kao i 110 snimaka magnetne rezonance mozga pripadnika zdrave kontrolne grupe. Prosečna dužina lečenja pacijenata je 25.01 godina.

Kriterijumi koji su korišćeni za uključivanje pacijenata u studiju su bili dvojaki. Prvu grupu su predstavljali dijagnostički kriterijumi tipova šizofrenije po definiciji MKV IV registra za klasifikaciju bolesti, a drugu grupu DSM IV klasifikacija Američke asocijacije lekara za klasifikaciju psihijatrijskih oboljenja. Uz pomoć direktne kaudatometrije mereni su i analizirani sledeći morfometrijski paramteri na MR snimcima endokranijuma pacijenata : fronto-rostralna linija – rastojanje najrostralnijih tačaka glave desnog i levog nu. caudatusa do tabule interne frontalne kosti, FH linija – rastojanje najrostralnijih tačaka glava levog i desnog nu. caudatusa, bikaudatna linija – rastojanje između dve međusobno najbliže tačke leve i desne glave nu. caudatusa, bikorporalna linija – rastojanje između najkaudalnijih tačaka tela levog i desnog nu. caudatusa, okcipitokaudalna linija – rastojanje između najkaudalnijih tačaka levog i desnog nu.

caudatusa do tabule interne okcipitalne kosti, najveći promer dimenzija dužine i širine nu. caudatusa, najveći promer dimenzija dužine i širine mozga. Dobijeni rezultati su analizirani standardnim setom metoda statističke analize.

Analiza rezultata pokazala je visok stepen statistički značajnih razlika u morfološkim karakteristikama nu. caudatusa kod obolelih u odnosu na zdravu populaciju u okviru posmatranih uzoraka ispitanika. Isto tako, pokazan je visok stepen međuzavisnosti pojedinih parametara u okviru grupe obolelih koji je pokazivao pozitivnu korelaciju. Indirektno, dobijeni rezultati ukazuju na postojanje atrofije frontalnog režnja, kao i uvećanje bočnih komora mozga. Zaključci našeg istraživanja ukazuju na nu. caudatus kao jedan od patoanatomskih supstrata šizofrenije, posledično i sa značajnom ulogom u njenoj patogenezi.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Anatomija

ABSTRACT

This investigation was conducted with intention of investigating the existence of differences in morphometric characteristics of caudate nuclei between population of schizophrenic patients and healthy population and establishing its importance in pathogenesis of schizophrenia. Working hypothesis was established favoring the existence of important differences in morphology of this structure and in the measure that its role in schizophrenia can be assumed.

This study involved 77 patients treated in hospital conditions with diagnosis of different existing varieties included in schizophrenic personality disorder. A representative control group of healthy subjects encompassed 110 people. For analysis of parameters 77 brain images made with magnetic resonance was used, 34 of males and 43 of females, aged between 21 and 86 years, on average 50.27 years old. Average duration of treatment was 25.01 years. 110 magnetic resonance brain images of healthy control group were used.

Criteria used for inclusion of patients in the study were defined by diagnostic criteria of MKV IV registrar for disease classification as well as DSM IV classification of American Doctors Association for classification of psychiatric illnesses. With help of direct cauometry next morphological parameters were measured and analyzed using magnetic resonance images of brain : fronto-rostral line – the distance between the most rostral points of head of caudate nuclei and inner surface of frontal bone, FH line – the distance between the most rostral points of heads of left and right caudate nuclei, bicaudate line – the distance between the two closest points of heads of right and left caudate nuclei, bicorporal line – the distance between the most caudate points of bodies of left and right caudate nuclei, occipitocaudal line – the distance between the most caudal points of left and right caudate nuclei to the inner surface of occipital bone, the width and length of caudate nuclei, the biggest values of brain length and width.

Analysis of obtained results showed a high degree of statistically important differences in morphological characteristics of caudate nuclei in schizophrenic patients in comparison with healthy population in our subject group. Likewise, a high degree of intercorrelation and interdependence of certain parameters in group of schizophrenic patients with positive correlation was shown. Indirectly, obtained results indicate the existence of frontal lobes atrophy, as well as enlargement of lateral ventricle. Conclusions of our investigation show a caudate nuclei to be one of the patoanatomical substrates in schizophrency consequently with important role in its pathogenesis.

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Anatomy

SADRŽAJ

stranica

1.UVOD	1
1.1.SHIZOFRENIJA.....	1
1.2.MORFOLOGIJA REPATOG JEDRA.....	6
1.3.PROJEKCIJE PUTEVA STRIJATUMA.....	7
1.4.NEURONSKI KRUGOVI I FUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJA.....	7
2.CILJEVI RADA	10
3.MATERIJAL I METODE	11
3.1.OPŠTI PROTOKOL.....	11
3.2.METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	18
3.3.STATISTIČKA OBRADA I ANALIZA PODATAKA.....	22
4.REZULTATI	23
5.DISKUSIJA	44
6.ZAKLJUČCI	60
7.REFERENCE	62

1.UVOD

1.1.SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je često oboljenje, smatra se da zahvata 0.5-1.0% opšte populacije, izrazito teško psihijatrijsko oboljenje, kompleksne i nedovoljno razjašnjenje patofiziologije, koje predstavlja značajan uzrok hronične onesposobljenosti u mlađoj populaciji i ne samo složeno zdravstveno, već i socijalno i ekonomsko pitanje. Pitanje njegove neurobiološke osnove, predstavlja složenu kombinaciju neuropsiholoških, patofizioloških kao i genetskih aspekata mehanizma bolesti. Mi danas znamo dosta o pojedinačnim komponentama etiopatogeneze ovog oboljenja, ali dosta nepoznanica i dalje postoji, te celovita slika neuropsihološkog patofiziološkog mehanizma ovog oboljenja nam još uvek izmiče. Postoje mnogobrojni predloženi mehanizmi, odnosno modeli, ali celovit odgovor ne.

Napredak metoda patohistološke analize biološkog materijala, na žalost u ovom slučaju dostupne samo sa kadavera, ali naročito sofisticiranih neuroimaging metoda, pre svega različitih vizuelizacionih metoda upotrebe kompjuterizovane tomografije i naročito magnetne rezonance omogućila nam je novi i važan uvid u mehanizme funkcionisanja centralnog nervnog sistema u celini, uloge pojedinih regiona, kao i praćenje složenosti njihove međusobne povezanosti, odnosno harmonične interakcije u postizanju funkcionalne homeostaze, s jedne strane, ali i neposredno in vivo funkcionalno in situ ispitivanje poremećaja te iste homeostaze u čitavoj lepezi različitih neuropsiholoških poremećaja, odnosno oboljenja.

Otuda, poslednjih petnaestak godina jedan od vodećih metoda u ispitivanju patogeneze šizofrenije predstavljaju in vivo studije ispitivanje promena strukture moždanog tkiva obolelih. Promene na taj način opservirane u moždanoj građi su ekstenzivno karakterisane u nizu studija. Prvi nalazi ovakvih studija ukazali su na smanjene vrednosti srednjeg ukupnog moždanog volumena, kao i povećanja vrednosti srednjeg ukupnog volumena moždanih komora, kao i redukciju veličine

kako sive tako i bele moždane mase. ^{1,2,3,4,5,8,28} Ovakvi nalazi su u početku jasno favorizovali neurorazvojni model patogeneze šizofrenije. Prema ovom modelu, šizofrenija je posledica promena u ranim fazama razvoja mozga, znatno pre pojave kliničkih manifestacija bolesti, koje se obično javljaju u periodu adolescencije ili ranom adultnom periodu. Interreakcija ovih ranih promena u razvoju mozga sa faktorima okoline, a naročito dejstvo faktora okoline karakteristično za nagli psihosocijalni i fizički razvoj jedinke u periodu adolescencije i svojevrsni stres koji ispoljavaju na sazrevanje mozga u ovom periodu, koji, po ovoj pretpostavci nije adekvatno spreman za takav pritisak okoline i okolnosti te ne može adekvatno da se prilagodi i odgovori na povećane zahteve adaptacije, s obzirom da je njegova „plastičnost“ narušena kao posledica poremećaja u ranim fazama razvoja, predstavljaju okidač za kliničku manifestaciju bolesti. ^{1,2}

No, ove strukturalne promene su često suptilne i praćenje njihovog razvoja u okviru evolucije same bolesti do uvođenja magnetne rezonance nije bilo adekvatno moguće. Tek longitudinalne MR studije dovele su do jačanja neurodegenerativne u odnosu na neurorazvojni model patogeneze šizofrenije. Iako postojanje poremećaja u razvoju, ne isključuje kasniji razvoj neurodegenerativnog oboljenja, i do danas ostaje kontroverznom ideja postojanja progresivnih strukturalnih promena mozga koja se razvijaju tokom vremena kao osnovnog patogenetskog mehanizma koji kumulativnim efektom dovodi do nastanka manifestnog oblika bolesti i njene dalje evolucije. Ovo naročito otuda što su rezultati različitih opsežnih studija često dolazili do komparativno nekonzistentnih i oprečnih rezultata. ^{1,2}

Osnovna teza naše studije jeste da postojanje anatomskih, odnosno strukturalnih promena mozga ima pivotalnu ulogu u patogenezi šizofrenije. Stoga smo sebi kao cilj postavili da pokušamo to i da pokažemo kroz morfometrijsku studiju kako parametara strukture mozga tako i posebnog regiona bazalnih ganglija, koje kako su dosadašnja istraživanja nedvosmisleno pokazala, imaju

značajnu ulogu u nastanku ove bolesti, nucleusa caudatusa. Ova morfometrijska studija bavila se analizom vrednosti varijabli niza parametara strukturnih karakteristika mozga i nu.caudatusa kroz statističku analizu dobijenih podataka i komparacijom različitih grupa varijabli u svetlu, odnosno kontekstu patogenetskog modela same bolesti.

Dok su neke studije pokazivale postojanje značajne progresije volumena moždanih komora uz redukciju, s osvrtom na ovaj rad, pojedinih moždanih struktura, kako kortikalne sive mase, tako i bele mase, ali u korelativno značajnom stepenu i dubokih subkortikalnih struktura sive mase, druge studije nisu ukazivale na takvu morfometrijsku evoluciju s vremenskim tokom bolesti.^{3,4,9,23,24,25,26,27} Među poslednjim opsežnim ovakvim studijama meta-studija iz 2010. godine koja je obuhvatila 13 ranijih studija pokazala je na postojanje progresivnog uvećanja moždanih komora, što opet dodatno ojačava model šizofrenije kao progresivne neurodegenerativne bolesti.^{4,5} Izuzetno je zanimljiva sugestija o mogućoj asimetriji strukture bazalnih ganglija, talamusa i bočnih komora i pridruženih im neuronskih petlji na račun leve hemisfere kod obolelih od shizofrenije⁴

Dok postoje sve jači dokazi u prilog postojanja i progresije specifičnih strukturalnih promena tkiva mozga tokom bolesti, pravo pitanje prirode ovih promena još uvek nije razlučeno, smatra se da je posledica složenog međudejstva poremećaja sinaptičke plastičnosti, odnosno anatomskog i funkcionalnog poremećaja neuronskih puteva, posledičnog neurotransmiterskog disbalansa, poremećaja razvoja mozga, kao i dejstva faktora okoline.^{29,30}

U prilog teze postojanja strukturnih promena možga sa progresijom bolesti sve jače govore rezultati niza studija sprovedenih poslednjih godina koje su za cilj imale ispitivanje korelacije između upotrebe antipsihotika i strukturnih promena i njihovog razvoja, takođe u svetlu promena u kliničkoj slici bolesti, odnosno u kojem stepenu su promene zapremina mozga i njegovih pojedinačnih struktura posledica osnovne patološke prirode bolesti i kako su te promene i tok

bolesti eventualno modifikovane simptomatskom antipsihotičkom terapijom, kako tipičnim, tako i atipičnim. Dosadašnji nalazi ukazuju da je inicijalni patološki proces više povezan sa smanjenjem zapremine mozga, kao i subkortikalne sive mase bazalnih ganglija, dok se uvećanje zapremine bazalnih ganglija povezuje sa dejstvom terapije, iako i tu postoje nekonzistentnosti u rezultatima. ^{6,7,8,9,19} Poslednja takva u nizu jeste opširna meta-analiza dosadašnjih voksel-morfometrijskih MR studija strukturnih promena mozga povezanih sa upotrebom antipsihotika. Iako konačni rezultati nisu konkluzivni po pitanju da li antipsihotici utiču na morfometrijske promene strukture mozga, sami rezultati koji se mogu ekstrapolirati iz ove meta-studije nedvosmisleno ukazuju na postojanje i progresiju strukturnih promena mozga tokom trajanja bolesti. ¹⁰

Niz drugih studija pokazao je rezultate koji govore u prilog osnovne hipoteze ove studije – postojanja strukturnih promena u bazalnim ganglijama kao i redukcija njihovih konekcija sa drugim strukturama mozga, pre svega frontalnog, odnosno premotornog frontalnog korteksa, kao i talamusa, kod obolelih od shizofrenije. ^{8,9,12,13,14,17,18,23,24,25,26} Jedna od prvih ovakvih studija sprovedena na širem uzorku subjekata, kao i širokoj usporednoj kontrolnoj grupi bila je studija koja je koristila metodu funkcionalne MRI u ispitivanju funkcije bazalnih ganglija koja je pokazala postojanje značajne bilateralne disfunkcije bazalnih ganglija kod obolelih (naročito na nivou zadnjeg putamena, globus palidusa i talamusa, ali ne i kaudatusa), ukazujući na verovatnu povezanost poremećaja prenosa impulsa ka i od talamusa, sa jakom sugestijom povezanosti sa poremećajima ponašanja koji su opservirani kod obolelih subjekata tokom ispitivanja nizom testova koji su obuhvatali sekvence motornih ciljanih radnji. ¹²

Morfoanatomska studija iz 2007. godine koja je koristila MRI mapiranje mozga sa ciljem ispitivanja volumena i oblika bazalnih ganglija kod obolelih od shizofrenije (54) i kontrolne grupe (70), uz komparativnu procenu sa psihopatologijom, kognicijom i motornom funkcijom

ispitanika, pokazala je značajno bilateralno povećanje zapremina putamena i nu.caudatusa, kao i desnog globus palidusa kod obolelih u poređenju sa grupom zdravih kontrola, uz značajne promene u obliku. Međutim, pokazana je samo povezanost promene volumena, odnosno oblika ovih struktura sa kliničkom slikom u pozitivnoj korelaciji sa tenacitetom i vigilnošću pažnje.¹²

Jedna od ranih studija na ovu temu, volumetrijska post-mortem studija iz 1991. godine, na 23 kadavera obolelih od šizofrenije i 23 kontrole, koji su bili blisko korelisani prema polu, godinama i moždanoj hemisferi, nije pokazala promene u zapremini kortikalne sive mase ili bele mase, ali je pokazala statistički značajno do visoko značajno povećanje volumena kako pojedinačnih komponenti, tako i bazalnih ganglija u celini.¹⁵

Pionirska studija iz 1985. godine, iako mala i, prema standardima slobodno bi se moglo reći, nedovoljno velikog uzorka, postmortem studija 13 obolelih i 9 kontrola pokazala je razlike u dimenzijama medijalnih limbičkih struktura temporalnog režnja, kao i paliduma, dok dimenzije putamena, nu.caudatusa i nu.accumbensa nisu pokazale razlike.¹⁶ Pominjemo je ovde samo kao ilustraciju da pomenuta ideja naše studija nije nikako nova, ali s druge strane, kao pokazatelj da i tridesetak godina nakon prvih radova na ovu temu i dalje postoji kontroverza na ovu temu, kao i potreba za dodatnim studijama ovakvog tipa.

Druga velika morfometrijska studija iz 2008. godine, koji su vodili isti glavni istraživači kao i studiju iz 2007. godine pokazala je promene u obliku pojedinih struktura bazalnih ganglija (nu.caudatus, putamen, globus palidus) koji se bili intermedijarni između zdravih blizanaca čiji je barem jedan od roditelja oboleo od šizofrenije i zdravih kontrola, dok su kod zdravih blizanaca od obolelih roditelja primećene značajne korelacije između dimenzija pomenutih struktura i njihovih promena evolucijom bolesti i dužine trajanja bolesti. Ovi nalazi, kao i nalazi sličnih kasnijih istraživanja, snažno su ukazivali na to da strukturne abnormalnosti primećene kod

pacijenata obolelih od shizofrenije su verovatno barem delom integralna karakteristika bolesti. Ove studije, dalje, takođe predstavljaju i snažnu potporu za postojanje morfoloških predispozicija za bolest, odnosno i genetskih determinanti. ^{11, 17, 20, 21, 22}

Pre nego nastavimo na rezultate našeg istraživanja, kratko podsećanje iz funkcionalne anatomije nucleus caudatusa.

1.2. MORFOLOGIJA REPATOG JEDRA

Nucleus caudatus zajedno sa nucleus lentiformisom gradi corpus striatum, deo bazalnih ganglija, a međusobno su razdvojeni prednjim krakom capsule interne. Nucleus caudatus je lučna tvorevina sive mase koja učestvuje u izgradnji bočnih komora. Sastoji se od glave (caput) – prednjegornjeg masivnog dela jedra koji se nalazi ispred interventrikularnog otvora. Glava se kaudalno nastavlja u srednji deo, corpus, koji se nalazi u visini interventrikularnih otvora i gradi pod centralnog dela bočne komore. Telo se nastavlja u zadnji, suženi deo – rep (cauda). Rep se savija u temporalni režanj telencefalona, gradeći prednji zid, a zatim krov donjeg roga bočne moždane komore. Rep se završava proširenim vrhom koji je u odnosu sa amigdaloidnim telom. Ovo jedro gradi i pod prednjeg roga i centralnog dela bočne komore, a krov donjeg roga. Leži lateralno od talamusa i njihovu granicu na zidovima bočne komore čini granični žleb (sulcus terminalis) u kome leži stria terminalis. U predelu prednjeg roga i centralnog dela bočnih komora nucleus caudatus je u odnosu sa corpus callosumom. Spoljašnja površina jedra je spoljoštena i u odnosu sa capsulom internom. Prednji kraj glave nukleusa caudatusa nalazi se uz putamen, neposredno iznad supstancije perforate. U temporalnom režnju rep nukleusa caudatusa je iza i ispod zadnjeg kraka kapsule interne, koja ga razdvaja od talamusa koji leži iznad i medijalno.

Sublenticularni deo kapsule interne odvaja rep jedra od globusa pallidusa.

1.3. PROJEKCIJE PUTEVA STRIJATUMA

Strijatum je najveća prijemna komponenta bazalnih ganglija. On prima velike količine projekcija iz moždane kore, talamusa i kompaktnog dela supstancije nigre, kao i manje projekcije iz paliduma, suptalamičkog jedra, dorzalnih rafe jedara i pedunkulopontinih tegmentalnih jedara. Nasuprot tome jake projekcije daje samo u globus palidus i supstanciju nigru. Aferentna vlakna iz moždane komore su topografski organizovana, što znači da se određeni delovi kore projektuju u određene delove strijatuma, a pored toga, projekcije iz motorne i somatosenzorne kore su somatotopski organizovane, što znači da se sva vlakna namenjena jednom delu tela završavaju u istom delu strijatuma.

1.4. NEURONSKI KRUGOVI I FUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJA

Funkcija nucleus caudatusa ne može se posmatrati izdvojeno od funkcije grupe jedara kojima pripada, a koji formiraju bazalne ganglije. Smatra se da je funkcija bazalnih ganglija ostvarena preko nekoliko međusobno funkcionalno razdvojenih i paralelnih neuronskih krugova. Ovi krugovi i njihova funkcija definisani su ulaznim signalima, koji dolaze iz različitih delova kore velikog mozga, kao i odredištem izlaznih signala u frontalnoj kori velikog mozga. Smatra se da postoji pet odvojenih neuronskih krugova bazalnih ganglija – motorni, okulomotorni, limbički, dorzolateralni prefrontalni i lateralni orbitofrontalni krug. Okulomotorni krug prvenstveno kontroliše orijentaciju i pogled, dorzolateralni prefrontalni i lateralni orbitofrontalni krug su povezani sa kognitivnim procesima, a limbički sa emocionalnim i visceralnim funkcijama.

Njihova bazična organizacija je ista jer svaki od njih započinje u funkcionalno različitim regijama kore, prolaze kroz različite regione bazalnih ganglija, modulišu se kroz različite delove talamusa i vraćaju se u funkcionalno različite delove kore. Smatra se da ovi krugovi ostaju uglavnom međusobno odvojeni, kako strukturno tako i funkcionalno, i predstavljaju neuronske supstrate za paralelno odvijanje različitih funkcija. Svi oni, uključujući i motorni, koji strukturno i funkcionalno predstavlja dominantni deo bazalnih ganglija, imaju direktni i indirektni put. Direktni i indirektni put imaju suprotno dejstvo na ciljne regije, direktni put olakšava protok informacija kroz talamus, odnosno povećava njegovu aktivnost, sa posledičnom aktivacijom pojedinih delova moždane kore, indirektni put smanjuje protok informacija kroz talamus, njegovu aktivnost, sa sledstvenim smanjenjem aktivnosti moždane kore.

Direktni put počinje kao ekscitatorni, glutaminički projekcija iz korteksa velikog mozga u strijatan kompleks. Strijatanne ćelije inhibiraju neurone u globusu palidusu i supstanciji nigri. Ova strijatopalidna i strijatonigralna vlakna koriste GABA i supstanciju P kao transmitere. Neuroni globusa palidusa i supstancije nigre se projektuju u talamička jedra. Ova vlakna imaju veliku brzinu spontane aktivnosti i tako tonički inhibišu ciljane talamičke neurone. Inhibicija ovih palidalnih i nigralnih projekcija preko strijatalnih ćelija smanjuje inhibitorne ulazne signale u talamokortikalne neurone, što dovodi do talamičke dezinhibicije, a kao krajnji efekat direktnog puta imamo pomenuto povećanje aktivnosti talamusa i ekscitacije cerebralnog korteksa.

Indirektni put uključuje put kroz globus palidus i suptalamičko jedro. Strijatopalidalni neuroni, koji su uključeni u indirektni put, sadrže GABA i enkefaline kao transmitere. Oni se projektuju u globus palidus, koji šalje palidosuptalamička vlakna u nucleus subthalamicus, ova vlakna su GABA tipa, i tonički inhibišu pomenuto jedro. Strijatalna inhibicija ćelija globusa palidusa oslobađa ćelije nucleusa subthalamicusa njihovog toničkog inhibitornog stanja (suptalamička dezinhibicija). Ovi suptalamički neuroni su takođe pod uticajem i ekscitatornih

kortikosuptalamičkih projekcija. Svi ulazni signali povećavaju brzinu prenošenja impulsa glutaminergičnim suptalamopalidanim vlaknima usmerenim u globus palidus. Posledično brzina širenja impulsa kroz inhibitorna palidotalamična vlakna je povećana, što rezultira smanjenjem aktivnosti talamokortikalnih neurona. Krajnji efekat indirektnog puta je smanjenje aktivnosti talamusa i posledično smanjenje aktivnosti moždane kore.

Ukratko, funkcija direktnog puta je da oslobodi talamus palidalne inhibicije, što se desava preko strijatopalidalne inhibicije palidotalamičkih neurona, a indirektni put dovodi do oslobađanja suptalamičkih neurona od inhibicije preko globusa palidusa, tako da on može da pobudi inhibitorne palidotalamičke ćelije. Ravnoteža između talamičke dezinhibicije preko direktnog puta i suptalamičke dezinhibicije indirektnim putem rezultira normalnom funkcijom bazalnih ganglija.³¹

2. CILJEVI RADA

Morfometrijska ispitivanja nc.caudatusa kod obolelih od shizofrenije jeste istraživanje koje je sprovedeno na precizno definisanoj populaciji, odnosno istraživačkom uzorku, hospitalno lečenih psihijatrijskih pacijenata sa postavljenom dijagnozom shizofrenije prema aktuelnim dijagnostičkim kriterijumima.

Osnovni ciljevi istraživanja jesu :

1. Objektivno utvrditi postojanje razlika anatomske-morfoloških karakteristika nc.caudatusa kod obolelih od shizofrenije u odnosu na zdravu populaciju.
2. Proceniti postojanje razlika pojedinih morfometrijskih parametara u okviru grupe ispitanika.
3. Ustanoviti da li postoji povezanost shizofrenije i njenog patofiziološkog mehanizma sa anatomske-patomorfološkim promenama tkiva mozga

3. MATERIJAL I METODE

3.1.OPŠTI PROTOKOL

Studijom je obuhvaćeno 77 hospitalno lečenih pacijenata sa postavljenom dijagnozom različitih prepoznatih varijeteta u okviru shizofrenog poremećaja ličnosti. Istraživanje je vršeno na Institutu za mentalne bolesti „Laza Lazarević“, Institutu za psihijatriju KBC Srbija, kao i Odeljenju za neurohirurgiju Neurohirurške klinike KBC u Beogradu.

Za analizu parametara korišćeno je 77 snimaka načinjenih metodom magnetne rezonance, 34 osoba muškog i 43 ženskog pola, starosti od 21 do 86 godina, prosečne starosti 50.27 godina. Prosečna dužina lečenja pacijenata je 25.01 godine. U primenjivanim terapijskim protokolima korišćene su tri grupe lekova – antipsihotik, antidepresiv i lek iz grupe benzodiazepina. Iz grupe antipsihotika kod sedam pacijenata je korišćen Olanzapin, kod jedanest pacijenata Haloperidol, kod dvadesetšest Risperidon, kod sedam Metoten, kod dva Serokvel, kod četiri Hlorpromazin, kod jednog Klozapin, kod šest Risperidon, kod tri Flufenazin, a kod deset pacijenata je kao antipsihotik korišćen Haldol, uz napomenu da je među pomenutima sedmoro pacijenata bilo na dvojnoj terapiji, od toga kod dva pacijenta kombinacija Haloperidol + Hlorpromazin, kod jednog Risperidon + Hlorpromazin, kod dva Risperidon + Klozapin, kod jednog Metoten + Hlorpromazin i, na kraju, kod jednog pacijenta kombinacija Risperdion + Leponex. Iz grupe antidepresiva kod tri pacijenta je korišćen Maprotilin, kod troje Seroxat, kod jednog Flunirin i kod dvoje Flunisan. Iz grupe benzodiazepina kod deset pacijenta je korišćen Lorazepam, kod deset Bromazepam, kod deset Diazepam, kod tri Alprazolam, kod jednog Xalol i kod jednog Klonazepam (Tabela 1, Tabela 2.)

ANTIPSIHOTIK	BROJ PACIJE NATA	ANTIDEPRESIV	BROJ PACIJE NATA	BENZODIAZEPIN	BROJ PACIJE NATA
Olanzapin	7	Maprotilin	3	Lorazepam	10
Haloperidol	11	Seroxat	3	Bromazepam	10
Risperidon	26	Flunirin	1	Bensedin	10
Metoten	7	Flunisan	1	Alprazolam	3
Serokvel	2			Ksalol	1
Hlorpromazin	4			Klonazepam	1
Klozapin	1				
Rispolept	3				
Moditen	3				
Haldol	10				

Tabela 1. Prikaz terapijskih protokola kod pacijenata obuhvaćenih studijom

REDNI BROJ PACIJENTA	GODINE	POL	DUZINA LECENJA	DIJAGNOZA KATEGORIJA	ANTIDEPRESIV	ANTIPSIHOTIK	BENZODIAZEPIN
1	40	1	10	F 20.5	MAPROTILIN Hlorid	OLANZAPIN	LORAZEPAM
2	56	1	20	F 20.5		HALOPERIDOL	DIAZEPAM
3	56	2	15	F 20.3		HALOPERIDOL	
4	30	2	5	F 23.8		RISPERIDON	
5	33	2	3	F 23.8		RISPERIDON	BROMAZEPA
6	39	2	6	F 20.6	PAROKSETIN	RISPERIDON	BROMAZEPA
7	79	2	50	F 20.5	FLUOKSETIN	FLUFENAZIN Hlorid	
8	35	1	5	F 23.8		KVETIAPIN	LORAZEPAM
9	57	2	27	F 20.5		HALOPERIDOL	
10	66	1	46	F 20.5		RISPERIDON	DIAZEPAM
11	48	2	28	F 20.0		OLANZAPIN	
12	47	1	20	F 20.3	FLUOKSETIN	Hlorpromazin	
13	34	1	7	F 20.1		RISPERIDON	
14	31	2	5	F 20.0		FLUFENAZIN Hlorid	XAVOL
15	39	2	10	F 23.9		KVETIAPIN	
16	55	1	35	F 20.5		RISPERIDON	LORAZEPAM
17	62	2	40	F 20.5	MAPROTILIN Hlorid	HALOPERIDOL DEPO	
18	45	2	20	F 20.9		FLUFENAZIN Hlorid DEPO	
19	54	2	36	F 20.5		RISPERIDON	ALPRAZOLAM
20	56	1	36	F 20.5		HALOPERIDOL Hlorpromazin	
21	53	1	30	F 20.9	FLUOKSETIN	Hlorpromazin	
22	21	2	1	F 20.0		RISPERIDON	BROMAZEPA
23	64	1	44	F 20.5	PAROKSETIN	OLANZAPIN	DIAZEPAM
24	30	2	5	F 20.3		FLUFENAZIN Hlorid DEPO	

25	49	2	25	F 20.3		RISPERIDON	DIAZEPAM
26	28	2	3	F 23.8		RISPERIDON	
27	51	1	31	F 20.5		RISPERIDON	
28	42	1	20	F 20.3		RISPERIDON	DIAZEPAM
29	56	2	36	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	LORAZEPAM
30	51	2	30	F 20.3	MAPROTILIN HLORID	FLUFENAZIN HLORID	
31	72	1	50	F 20.5		FLUFENAZIN HLORID DEPO	ALPRAZOLAM
32	35	1	10	F 20.2		OLANZAPIN	DIAZEPAM
33	49	2	20	F 20.5		RISPE RIDON HLORPROMAZIN	
34	57	2	30	F 20.3		RISPERIDON	BROMAZEPAM
35	38	1	10	F 20.0		RISPERIDON	BROMAZEPAM
36	32	1	5	F 23.8		RISPERIDON	
37	31	2	5	F 23.8		RISPERIDON	ALPRAZOLAM
38	67	1	37	F 20.5		HALOPERIDOL HLORPROMAZIN	
39	66	1	36	F 20.5		HLORPROMAZIN	
40	39	1	10	F 20.3		HALOPERIDOL	
41	34	2	5	F 23.8		RISPERIDON	
42	66	1	40	F 20.5	PAROKSETIN	RISPERIDON KLOZAPIN	DIAZEPAM
43	50	2	30	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	
44	59	2	20	F 20.3		HALOPERIDOL	
45	41	2	20	F 20.5		FLUFENAZIN HLORID HLORPROMAZIN	DIAZEPAM
46	30	1	4	F 23.8		OLANZAPIN	
47	42	2	20	F 20.3	MIANSERIN HLORID	RISPERIDON	BROMAZEPA
48	49	2	20	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	
49	56	1	35	F 20.5	PAROKSETIN	OLANZAPIN	LORAZEPAM
50	48	2	18	F 23.8		RISPERIDON	
51	56	1	30	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	BROMAZEPAM
52	48	1	20	F 20.3		RISPERIDON	
53	29	1	4	F 23.8		RISPERIDON KLOZAPIN	LORAZEPAM
54	39	1	10	F 20.3		OLANZAPIN	
55	63	2	40	F 20.5		FLUFENAZIN HLORID DEPO	DIAZEPAM
56	52	2	32	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	

57	31	2	10	F 20.0		RISPERIDON	BROMAZEPA
58	38	2	10	F 20.0		RISPERIDON	LORAZEPAM
59	66	2	40	F 20.5	MIANSERIN	HALOPERIDOL DEPO	KLONAZEPAM
60	69	2	41	F 20.5		FLUFENAZIN Hlorid DEPO	
61	62	2	40	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	
62	50	1	30	F 20.3		RISPERIDON	
63	42	2	20	F 20.4		KLOZAPIN	
64	80	1	60	F 20.5		HLORPROMAZIN	LORAZEPAM
65	56	2	36	F 20.5		HALOPERIDOL	
66	73	2	50	F 20.5		HALOPERIDOL	BROMAZEPAM
67	86	2	66	F 20.5		HALOPERIDOL	
68	80	2	55	F 20.5		RISPERIDON	DIAZEPAM
69	59	1	30	F 20.0	MIANSERIN	RISPERIDON	
70	46	1	26	F 20.0		RISPERIDON	
71	78	2	43	F 20.5		RISPERIDON	BROMAZEPAM
72	42	1	20	F 20.5		HALOPERIDOL	
73	50	2	25	F 20.8		FLUFENAZIN Hlorid	LORAZEPAM
74	60	2	35	F 20.5		HALOPERIDOL DEPO	
75	49	2	20	F 20.9		HALOPERIDOL	
76	62	1	36	F 20.5		RISPERIDON KLOZAPIN	
77	48	1	23	F 20.8	AMITRIPTILIN	RISPERIDON	LORAZEPAM

Tabela 2. Prikaz pacijenata uključenih u studiju u odnosu na starost, dijagnozu, terapijski protokol

Kriterijumi koji su korišćeni za uključivanje pacijenata u studiju su bili dvojaki. Prvi kriterijum su bili dijagnostički tipovi šizofrenije po definiciji MKV IV registra za klasifikaciju bolesti kao i DSM IV klasifikacija Američke asocijacije lekara za klasifikaciju psihičkih oboljenja, kao i dijagnostički kriterijumi iz istog registra. MKB klasifikacija obuhvata sledeće entitete iz grupe šizofrenih oboljenja : F 20 Schizophrenia, F 20.0 Scizophrenia paranoides, F 20.1 Schizophrenia hebephrenica, F 20.2 Scizophrenica catatonica, F 20.3 Schizophrenica non differentialis, F 20.4 Depressio postschizophrenica F 20.5 Schizophrenica residualis, F 20.6 Schizophrenica simplex, F 20.8 Scizophrenica alia, F 20.9 Scizophrenica non specificata, F 21 Disordo schizotypicus F

23.8 Akutni i prolazni psihotični poremećaji F 25 Psychoses schizoaffective F 25.0 Psychosis schizoaffectiva, typus maniacus, F 25.1 Psychosis schizoaffectiva, typus depressivus, F 25.2 Psychosis schizoaffectiva, typus mixtus, F 25.8. Psychosis schizoaffectivae aliae, F 25.9 Psychosis schizoaffectiva, non specificata

DSM IV klasifikacija pomenute oblasti je sledeća: 295. Schizophrenia, 295.30 Schizophrenia, paranoidni tip, 295.10, Schizophrenia, dezorganizovani tip, 295.20, Schizophrenia, katatonični tip, 295.90 Schizophrenia, nediferencirani tip, 295.60, Schizophrenia, rezidualni tip, 295.40 Šizofreniformni poremećaj, 295.70 Shizoafektivni poremećaj, 297.1 Schizophrenia, iluzioni tip, 298.8 Kratki psihotični poremećaj, 297.3 Udruženi psihotični poremećaj, 293.81 Udruženi psihotični poremećaj sa iluzijama, 293.82 Udruženi psihotični poremećaj sa halucinacijama, 298.9 Psihotični poremećaji organskog porekla.

Prema DSM IV klasifikaciji, osnovni dijagnostički kriterijumi za shizofreniju su (pri čemu na ovom mestu, zbog širine izlaganja nećemo razmatrati kriterijume za dijagnozu specifičnih entiteta podtipova shizofrenije):

- A. Karakteristični simptomi – dva ili više od navedenih, svaki prisutan značajni period vremena tokom jednog meseca (ili manje u slučaju uspešnog tretmana): iluzije, halucinacije, dezorganizovan govor (često iskliznuće iz toka razgovora ili nekoherentnost), značajno dezorganizovano ili katatonično ponašanje, negativni simptomi (nivelacija afekta, alogija ili gubitak dinamike ponašanja). Napomena: samo jedan od simptoma iz kriterijuma A je potreban ako su iluzije bizarne ili se halucinacije sastoje od glasa koji stalno komentariše ponašanje ili misli bolesnika, ili dva ili više glasova koji međusobno razgovaraju.
- B. Socijalna / profesionalna disfunkcija – značajan period vremena od početka tegoba, jedna ili više oblasti funkcionisanja kao što su posao, međuljudski, odnosno društveni odnosi,

ili briga o samom sebi su značajno ispod nivoa pre početka simptoma (ili, kada je početak bolesti u detinjstvu ili pubertetu, neuspeh da se postigne očekivani nivo socijalnih, akademskih, odnosno profesionalnih postignuća).

- C. Trajanje – kontinuirani znaci smetnji koji perzistiraju najmanje šest meseci. Ovaj šestomesečni period mora da uključuje najmanje jedan mesec trajanja simptoma (ili manje, u slučaju uspešnog tretmana) iz kriterijuma A (odnosno aktivna faza simptomat) i mogu da uključuju periode prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tokom ovih prodromalnih ili rezidualnih perioda, znaci poremećaja se mogu manifestovati samo preko negativnih simptomat ili su dva ili više simptoma navedenih u kriterijumu A prisutni u prigušenoj formi (na primer čudno ponašanje, neuobičajena perceptivna iskustva).
- D. Isključenje shizoafektivnih poremećaja i poremećaja raspoloženja – shizoafektivni poremećaj i poremećaji raspoloženja sa psihotičnim epizodama su isključeni zbog : 1) nikakve epizode velike depresije, maničnih ili manično-depresivnih epizoda su se dogodile tokom aktivne simptomatske faze ili je njihovo ukupno trajanje bilo kratko u poređenju sa trajanjem aktivnog ili rezidualnog perioda.
- E. Isključenje opštih medicinskih oboljenja ili upotrebe supstanci – poremećaj u tom slučaju nije posledica direktno fiziološkog efekta upotrebe supstanci (npr. upotrebe narkotika ili abuzusa lekova) ili nekog opšte medicinskog oboljenja
- F. Povezanost sa nekim dominantno prisutnim poremećajem u razvoju – ako postoji istorija autističnog poremećaja ili nekog drugog razvojnog poremećaja ličnosti, dodatna dijagnoza šizofrenije se donosi samo ako istovremeno postoje izraženi simptomi iluzija ili halucinacija u trajanju od najmanje mesec dana (ili manje u slučaju uspešnog tretmana)

Drugi kriterijum su predstavljali sprovedeni terapijski protokoli.

Magnetna rezonantna tomografija je radiološka metoda koja se zasniva na primeni jakog magnetnog polja na posmatrani objekat i registrovanje i obradu slike putem kompjuera u cilju sagledavanja unutrašnjih struktura i funkcionisanja tela. Osnovne komponente aparata su – tunel sa magnetima, zatim magnet, radiotransmitter velike snage, radiofrekventni kalemovi, kompjuter za obradu podataka.

Telo aparata sastoji se od velikog cilindra u obliku tunela (cevi ili prstena), koji na krajevima može biti zatvoren ili otvoren. Cilindar je okružen kružnim magnetima koji proizvode magnetno polje u čijem središnjem delu se nalazi ležaj za smeštaj pacijenta. Unutrašnjost magneta je u obliku tunela, dovoljno velikog da se u njega smesti telo bolesnika, a izrađen je od superprovodljive žice dužine nekoliko kilometara, koja se hladi tečnim helijumom na temperaturi blizu apsolutne nule što omogućava skoro nulti otpor. Kalem žice se hlade na temperature od 4.2 K, uranjanjem u posude sa tečnim helijumom. Ova posuda je obično okružen bocom sa tečnim azotom (77.4K), koja služi kao termoizolator između sobne temperature i tečnog helijuma. Njegova uloga je da proizvede konstantno i trajno magnetno polje, koje je paralelno sa uzdužnom osom bolesnika koji leži u magnetnom tunelu. Glavno magnetno polje određuje rezonantnu frekvenciju, ali i visinu signala koji skoro linearno raste sa porastom polja (u okviru vrednosti koja se redovno koristi, od 0.2 do 3 T). Što je polje jače (3 T i više), takođe rastu i dielektrični efekti samog tkiva što otežava snimanje i uvodi nove artefakte. Ipak, povišen nivo signala omogućava snimanje u većoj rezoluciji (sa više detalja) i tanjih slojeva. Jačina magnetnog polja koje se koristi u MR meri se jedinicom “tesla” (T). Jačin ovih uređaja kreće se od 0.1 do 8.5 T. U kliničke svrhe koriste se magneti jačine između 0.1 do 4.0 T.

Jedna od osnovnih komponenti MR aparat su kalemovi. Njihova svrha je da prenesu radio frekventne impulse do tkiva i registruju dolazne signale. U trenutku rotacije protona oko ravni jakog magnetnog polja indukuje se električna struja (MR signal) koju registruju namotaji koji se

postavljaju oko delova tela koji se snimaju. Tako nastane kontrastna rezolucija dobijene slike, odnosno mogućnost da se pojedina tkiva razlikuju zavisno o jačini magnetizacije, odnosno od jačine električnog signala na namotajima smeštenim oko delova tela koji se snimaju.

Prema jačini magnetnog polja uređaja za MR tomografiju delimo na : a) MR niskog polja jačine – 0.15 T do 0.5 T ; b) MR srednjeg polja jačine – 0.5 T do 1 T ; v) MR visokog polja jačine – 1 T do 3 T ; g) MR eksperimentalni – više od 3 T – upotreba eksperimentalnih uređaja nije dozvoljena u standardnim medicinskim procedurama.

3.2.METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Magnetna rezonanca (MR) se zasniva na kretanju protona (koji predstavljaju male magnetne dipole sa severnim i južnim polom) iz jezgra vodonika, koji sadrži tzv. magnetni moment ili spin. Ljudsko telo se većim delom sastoji od masti i vode. Mast i voda se sastoje od mnogo atoma vodonika, a ljudsko telo se sastoji 63% od atoma vodonika. Atom vodonika emituje za MR signale, koji prikazuju sliku, uglavnom zahvaljujući signalima iz njegovog jezgra. U svakoj ćeliji se nalaze molekuli vode. Svaki molekul vode sastoji se od jednog atoma kiseonika i dva atoma vodonika, a svaki atom vodonika sadrži po jedan proton. Atomska jezgra elemenata sa neparnim brojem protona i ili neutron poseduju mehanički moment (spin) i njemu pridruženi magnetni moment, koji se može predstaviti i kao slabo magnetno polje koje emituje signale za magnetnu rezonancu. Kako spin poseduje i mehanički moment, on se ponaša poput čigre koju spoljašnje magnetno polje ne može potpuno da orijentiše već ga navodi na precesiono kretanje i u spoljašnjem magnetnom polju spin precesuje oko pravca polja nagnut pod određenim uglom, pri čemu je precesiona frekvencija jednaka rezonantnoj frekvenciji. Energija spina u spoljašnjem magnetnom polju zavisi od ugla koji spin zaklapa sa poljem, a svakom uglu odgovara određena

energija, energetska stanja spina podeljena na definisane nivoe. Spinovi iz jednog energetskog nivoa mogu da pređu u drugi pod uticajem elektromagnetnih talasa, ako je energija elektromagnetnog talasa jednaka energetskoj razlici među nivoima. Kad se bolesnik u tunelu uređaja izloži snažnom magnetnom polju aparata svi njegovi protoni se slažu u smeru dejstva magnetnog polja. Pri tom protoni ne miruju nego rotiraju oko smera magnetnog polja u kojem se nalaze. Učestalost tog rotiranja je proporcionalna jačini spoljnog magnetnog polja. Telo bolesnika postaje namagnetisanog, a jačina namagnetisanosti zavisi od broja protona unutar volumena tkiva, odnosno od gustine protona. Kako u telu postoji veliki broj protona, nastaje jaka magnetna indukcija, koja stvara električnu struju u namotajima smeštenim oko dela tela koji se izlaže magnetnom polju. Nakon što se bolesnik položi u jako magnetno polje, dodatno se prema njemu usmere radiofrekventni elektromagnetni talasi. Ti naknadno proizvedeni talasi uzorkuju da se protoni, već ranije složeni u pravcu ravni jakog magnetnog polja, odmaknu od glavne ravni i počnu oko nje rotaciju u smeru kazaljke na satu. Da bi se to dogodilo, frekvencija primenjenih elektromagnetnih radiotalasa mora biti jednaka frekvenciji procesuirajućih protona (tzv. „fenomen magnetne rezonance“, po čemu je metoda i dobila ime). U trenutku rotacije protona oko ravni jakog magnetnog polja indukuje se električna struja (MR signal) koju registruju zavojnice oko delova tela koji se snima. Tkiva koja imaju jači magnetizam (sadrže više protona) daju jači signal i slika će biti svetlija i obrnuto, tkiva sa manjom magnetizacijom daju tamniju sliku. Tako nastaje kontrastna rezolucija dobijene slike, odnosno mogućnost da se pojedina tkiva razlikuju zavisno od jačine namagnetisanosti koju poseduju i stvorenog električnog signala na namotajima smeštenim oko delova tela koji se snimaju. Gustina protona jedan je od činilaca koji utiče na osvetljenost i kontrastnost slike. Postoji još nekoliko parametara koji utiču na odnos signala koje pojedini delovi tkiva emituju. Najvažniji od njih su vremena kad se registruje električni impuls u namotaju koji prima magnetizaciju. U vremenu između dve indukcije

radiofrekventnim talasima, protoni tkiva prolaze kroz dva različita vremena – vremena relaksacije (T1 i T2). T2 je vreme u kojem se većina protona (63%) vratila nakon prestanka dejstva indukcije radiosignala nazad u glavno magnetno polje. T1 je vreme u kojem glavno magnetno polje vraća većinu svog maksimuma. Različita tkiva imaju različito trajanje T1 i T2 vremena, na osnovu čega se takođe stvara kontrastna rezolucija. Kombinacijom dobijanja slike u T1 i T2 vremenu dobija se potpunija informacija i stvara slika kombinacije intenziteta raznih tkiva. Zatim se ocenjuje da li ispitivani organi imaju signal kao kod zdravih tkiva, ili neka tkiva šalju promenjene signale, što upućuje na mogućnost da su takva tkiva zahvaćena nekim procesom. Svi dobijeni podaci računarski se obrađuju i serijski snimaju slojeve tkiva u sve tri glavne ravni, a kombinacijom tih ravni dobija se i prostorna rezolucija.

U našem istraživanju korišćeni su snimci načinjeni na dva aparata za magnetnu rezonancu. Prvi iz dijagnostičkog centra “Eurodijagnostika” u Čigrinjoj ulici broj 16. u Beogradu. U pitanju je aparat za magnetnu rezonancu snage 0.3 T, sekvence koje su primenjene su T2-W sekvenca u aksijalnoj ravni, dok je pregled u sagitalnoj ravni izveden u T1-W sekvenci, sa debljinom preseka od 10mm, a načinjeni su i koronarni preseki u T1-W sekvenci, sa spin ehom 8.0, eho vreme 1/1 I vreme ponavljanja (TP) 700. Dakle, u uobičajenim ravnima za pregled – sagitalnoj, aksijalnoj i koronarnoj. Debljine preseka koje su primenjene jesu 2, 3, 5 do 10mm, u zavisnosti od zone koja je snimana. Debljina preseka je po potrebi mogla biti i manja, odnosno 1mm, ukoliko je tako nalagao klinički interes. Intravenski paramagnetni kontrast nije bio primenjivan. Drugi aparat je magnetna rezonanca iz Kliničkog centra Srbije, snage 1.5 T, u sagitalnoj, aksijalnoj i koronarnoj ravni, sa primenjenim sekvencama T1-W, zatim T2-W. Upotrebljena je uobičajena debljina preseka od 6mm, s tim što su mogući isti opsezi pomenuti i kod prethodnog aparata.

Za merenje parametara korišćeni su samo oni rezovi na kojima se nucleus caudatus (NcC) jasno raspoznaje. Prilikom merenja zadatih parametara korišćena je tzv. direktna kaudatometrija

(metoda prema Barr-u i saradnicima, 1978. modifikovana od strane Lang-a, 1985.). Pridev „direktna“ u nazivu označava da se merenje vrši neposredno na samom ekranu, uz pomoć kompjutera. Istraživač sam određuje predele interesovanja (ROI – od engleskog termina regions of interest), na primer određuje sam krajnje tačke neke distance dok kompjuter na ekranu izbacuje vrednosti. Merenje površine i zapremine vrši se uz pomoć grafičke table i pisaljke, tako što su na ekranu ROI ograniči zatvorenom krivom linijom, a kompjuter izračunava vrednosti površine i zapremine ROI.

Uz pomoć direktne kaudometrije mereni su i analizirani sledeći morfometrijski parametri na MR snimcima endokranijuma pacijenata:

1. Frontorostralna linija (FR), odnosno rastojanje najrostralnije tačke glave NcC do tabule interne frontalne kosti, sa leve i desne strane
2. FH linija, odnosno rastojanje najrostralnijih tačaka glave levog i desnog NcC
3. Bikaudatna linija (CC), odnosno rastojanje između dve međusobno najbliže tačke leve i desne glave NcC
4. Bikorporalna linija (BK), odnosno rastojanje između najkaudalnijih tačaka tela levog i desnog NcC
5. Okcipitokaudalna linija, odnosno rastojanje između najkaudalnijih tačaka levog i desnog NcC do tabule interne okcipitalne kosti
6. Najveći promer dimenzija dužine i širine NcC
7. Najveći promer dimenzija dužine i širine mozga

Svi dobijeni rezultati testirani su na signifikantnost levo-desne asimetrije za svaki parametar pojedinačno. Rezultati su takođe testirani prema polnim razlikama kao i po starosnim grupama. Da bi se utvrdila eventualna promena sa starenjem formirane su četiri starosne grupe po

kriterijumima opštih promena ljudskog organizma.

I grupa: 21-40 godina, u kojoj se nalaze 22 pacijenta, 10 muškaraca, 12 žena

II grupa: 41-60 godina, u kojoj se nalaze 36 pacijenata, 15 muškaraca, 21 žena

III grupa: 61 godina i stariji, u kojoj se nalazi 19 pacijenata, 9 muškaraca, 10 žena

3.3. STATISTIČKA OBRADA I ANALIZA PODATAKA

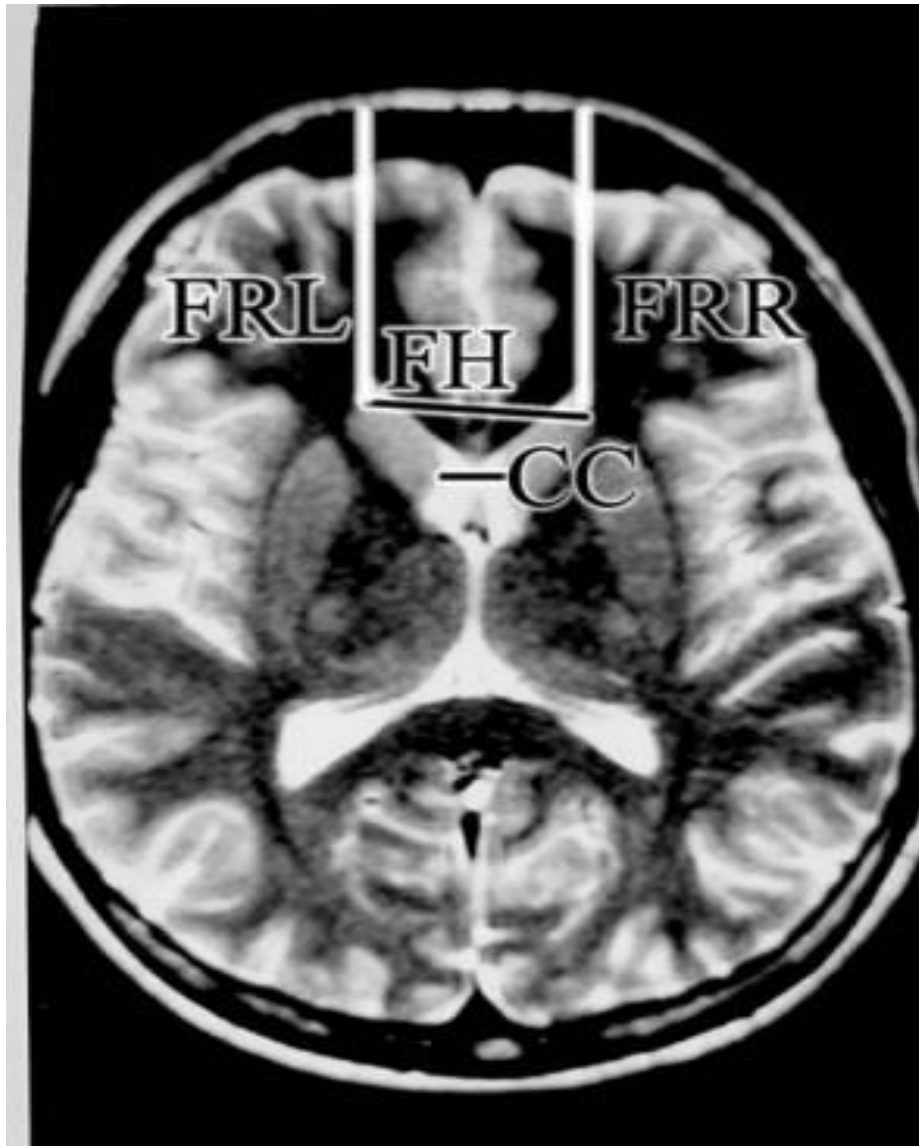
Parametarski i neparametarski podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike od kojih su korišćeni sledeći:

1. Apsolutni i relativni brojevi
2. Mere centralne tendencije (srednja vrednost, mediana, mod)
3. Mere varijabiliteta (standardna devijacija, varijansa, interval poverenja, minimalna i maksimalna vrednost te greška merenja)

Iz oblasti analitičke statistike korišćeni su sledeći testovi – t-test, Wilks lambda test, Pirsonov korelacioni test, Kendalov tau test, test linearne regresije. Baze podataka su pravljene u Microsoft Office Excel programu, a za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS.

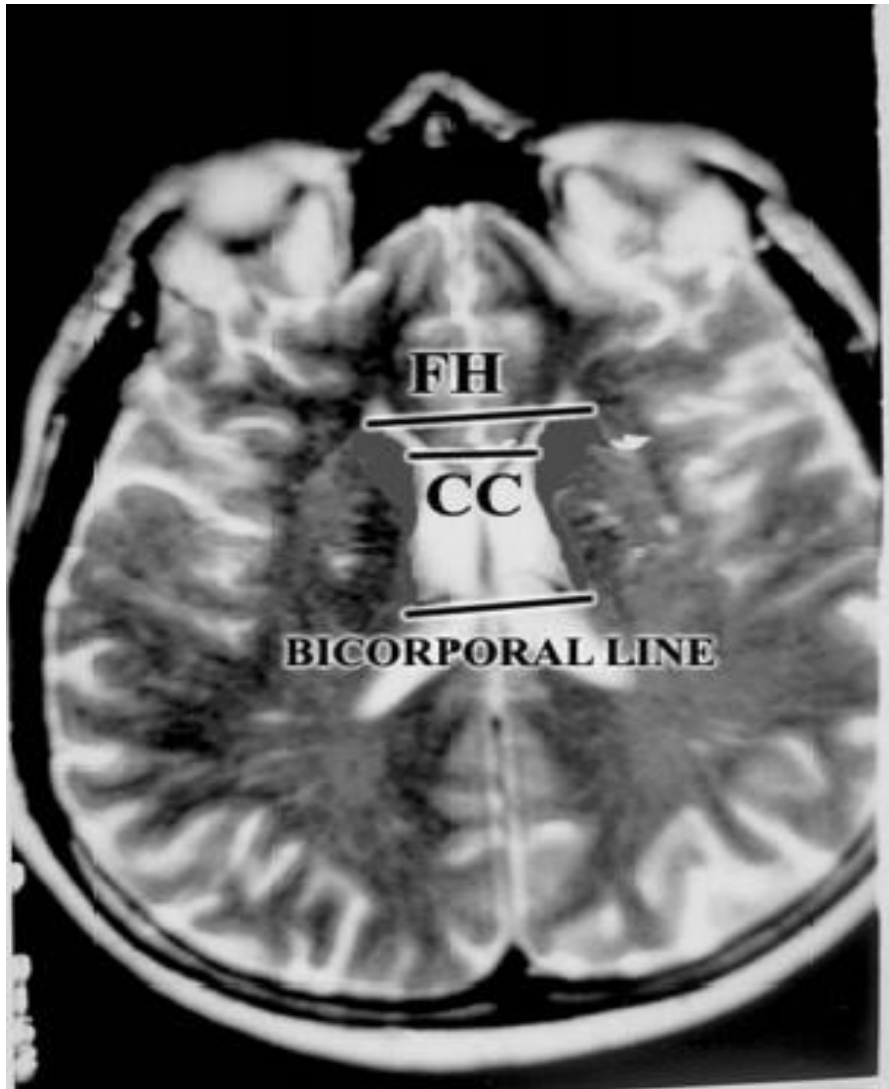
4. REZULTATI

Statistička obrada podataka rađena je pomoću odgovarajućeg standardizovanog kompjuterskog programa za statističku obradu podataka - SSPS, te su posledično pojedini parametri dati u svojoj originalnoj nominaciji na engleskom. Na svim mestima gde je stepen značajnosti označen kao 0.000, potrebno ga je interpretirati kao 0.001, odnosno visoki stepen značajnosti. Ova “zamena” posledica zadatih parametara je način funkcionisanja programa, odnosno zaokruživanja koje kompjuterski program automatski vrši kada je stepen značajnosti za dati set rezultata manji od 0.001, što ga svakako čini statistički visoko značajnim rezultatom i kao takav je i analiziran. Parametri koji su analizirani u ispitivanim grupama prikazani su slikama, tabelarno i grafički. Svi parametri su analizirani uz primenu Studentovog t-testa, Pirsonovim koeficijentom korelacije i linearnom regresijom. Rezultati ovog istraživanja su obuhvatili nekoliko delova: linearne parametre kao što su bikaudatna i bikorporalna linija, a potom i merenja leve i desne fronto-rostralne distance; volumetrijske parametre levog (VNCL) i desnog (VNCR) repatog jedra kao i volumene leve (VLVL) i desne lateralne komore (VLVD). Za sve linearne parametre koji su analizirani, izuzev bikorporalne linije, primenom studentovog t-testa pokazana je statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe (Tabela 2.). U navedenoj tabeli linearni parametri su izraženi u mm, dok je volumen (zapremina) lateralnih komora izražen u mm³. Primenom testa Pirsonovog koeficijenta korelacije dobijeni su statički značajni rezultati prikazani u Tabeli 3. Statistička značajnost $p \leq 0,05$ označena je *, dok je visoka statistička značajnost $p \leq 0,01$ označena #. Rezultati prikazani u Tabelama 2. i 3. kao i slika 1. i slika 2. preuzeti su iz publikacije u časopisu *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol.30, No. 2., pp 17-196.



Slika 1. Ispitivani linearni parametri snimljeni magnetnom rezonancom (MR).

CC- bikaudatna linija; FH- linija između frontalnih rogova lateralne komore; FRL – leva frontorostralna distanca; FRD – desna frontorostralna distanca.



Slika 2. Prikaz bikorporalne linije repatog jedra načinjen magnetnom rezonancom (MR)
CC – bikaudatna linija; FH - linija između frontalnih rogova lateralne komore.

Tabela 3. – Dobijeni rezultati morfometrijskih parametara u grupi obolelih od shizofrenije

ID	Dužina lečenja	starost (godine)	pol	bikaudatna linija (cc) mm	FH linija mm	bikorporalna linija (bikor) mm	fronto rostalna (fr) linija mm	okcipito kaudalna (oc) linija mm	najduža distanca repatog jedra (nccl) mm	najjsira distanca repatog jedra (nccd) mm
1	10	40	M	1,8	5,5	42	141	248	2,8	1
2	20	56	M	5,2	9,9	86	125	266	3,1	1,1
3	15	56	Ž	0,6	10,5	36	77	246	1,8	0,6
4	5	30	Ž	0,4	6,8	7	89	247	1,7	0,5
5	3	33	Ž	2,3	9,8	33	123	293	2,3	0,9
6	6	39	Ž	3,5	9,8	57	128	301	2,9	1,3
7	50	79	Ž	1,1	6,6	46	77	221	2,1	1,1
8	5	35	M	1,0	9,1	38	96	244	2,5	0,9
9	27	57	Ž	0,4	4,7	27	54	172	1,6	0,7
10	46	66	M	1,9	8,6	52	129	301	3,4	2,2
11	28	48	Ž	1,2	10,2	61	103	306	2,9	2,1
12	20	47	M	1,0	7,7	47	99	213	2,3	1,6
13	7	34	M	0,5	7,6	25	81	211	2,2	1,5
14	5	31	Ž	4,6	10,3	103	122	314	2,9	1,7
15	10	39	Ž	3,6	6,6	25	86	246	2,9	1,1
16	35	55	M	3,9	9,9	55	112	277	2,9	2,2
17	40	62	Ž	1,5	8,3	57	135	263	2,6	1,9
18	20	45	Ž	0,4	5,2	16	78	229	1,9	1,6
19	36	54	Ž	3,8	8,3	77	137	317	2,9	1,9
20	36	56	M	2,6	8,4	52	99	273	2,8	2,1
21	30	53	M	8,7	15,7	123	17	258	2,4	1,7
22	1	21	Ž	1,7	6,4	49	69	174	1,8	0,6
23	44	64	M	2,3	14,9	59	19	340	3,3	1,6
24	5	30	Ž	2,8	7,5	34	64	237	2,5	0,9
25	25	49	Ž	4,3	9,8	64	102	273	1,9	0,8
26	3	28	Ž	4,4	8,4	67	72	232	2,1	0,7
27	31	51	M	0,3	8,2	96	132	320	5,2	1,9
28	20	42	M	2,4	7,2	67	85	245	2,2	1,0
29	36	56	Ž	0,4	2,6	46	111	253	2,5	0,8
30	30	51	Ž	1,6	1,3	43	119	299	2,4	1,2
31	50	72	M	4,9	8,1	77	103	234	2,5	0,8
32	10	35	M	1,4	7,9	48	99	246	2,4	0,7
33	20	49	Ž	3,2	9,9	77	102	203	1,9	0,3
34	30	57	Ž	2,1	9,7	14	55	209	3,5	0,6
35	10	38	M	5,5	10,3	70	117	327	3,3	1,5

36	5	32	M	1,7	5,8	45	99	239	2,1	0,8
37	5	31	Ž	0,5	5,7	46	99	204	2,3	0,7
38	37	67	M	4,8	5,6	64	75	194	1,2	0,3
39	36	66	M	2,4	6,2	54	75	201	3,7	0,8
40	10	39	M	5,7	11,9	78	86	231	3,8	0,5
41	5	34	Ž	1,5	5,8	53	125	321	3,8	1,5
42	40	66	M	0,3	7,7	52	110	313	3,9	0,6
43	30	50	Ž	6,9	13,3	110	123	344	3,4	0,8
44	20	59	Ž	2,9	11,2	77	114	354	2,5	1,6
45	20	41	Ž	1,0	4,7	45	81	245	2,7	0,6
46	4	30	M	1,5	6,3	42	103	237	1,2	0,6
47	20	42	Ž	3,1	10,5	72	166	277	2,1	0,9
48	20	49	Ž	6,6	15,6	76	127	425	1,5	2,5
49	35	56	M	1,1	4,1	36	68	244	2,2	1,9
50	18	48	Ž	2,5	8,5	50	98	247	1,8	5,8
51	30	56	M	3,1	8,4	47	74	209	1,5	0,8
52	20	48	M	2,1	10,7	82	82	332	2,7	0,8
53	4	29	M	2,5	8,5	42	104	203	3,4	0,6
54	10	39	M	2,9	9,9	59	107	231	1,9	1,8
55	40	63	Ž	0,5	4,5	50	72	193	3,1	0,2
56	32	52	Ž	0,6	6,1	22	94	218	5,8	2,4
57	10	31	Ž	2,7	8,4	54	103	312	1,3	0,9
58	10	38	Ž	1,3	1,1	77	129	301	4,8	2,5
59	40	66	Ž	2,3	7,1	55	121	221	2,5	0,5
60	41	69	Ž	0,9	7,9	46	131	313	2,7	1,5
61	40	62	Ž	2,7	6,4	68	104	253	3,7	1,6
62	30	50	M	4,7	7,7	58	73	231	0,5	0,2
63	20	42	Ž	2,4	11,7	88	164	356	2,8	1,2
64	60	80	M	1,6	6,5	35	103	212	1,6	0,6
65	36	56	Ž	1,3	9,7	39	104	241	1,2	0,5
66	50	73	Ž	6,5	11,4	117	107	298	3,3	0,6
67	66	86	Ž	3,21	8,1	53	104	314	1,7	1,6
68	55	80	Ž	5,4	11,2	89	104	254	2,8	0,8
69	30	59	M	0,9	7,0	36	90	215	2,5	0,8
70	26	46	M	0,9	8,7	57	116	205	2,5	0,8
71	43	78	Ž	2,9	10,2	93	127	295	2,5	0,6
72	20	42	M	2,4	5,6	33	89	289	1,3	1,6
73	25	50	Ž	3,7	7,3	54	84	245	3,7	0,6
74	35	60	Ž	0,7	6,0	37	85	244	1,7	1,3
75	20	49	Ž	1,6	6,3	53	127	264	2,6	0,3
76	36	62	M	2,6	12,9	57	108	296	3,4	2,1

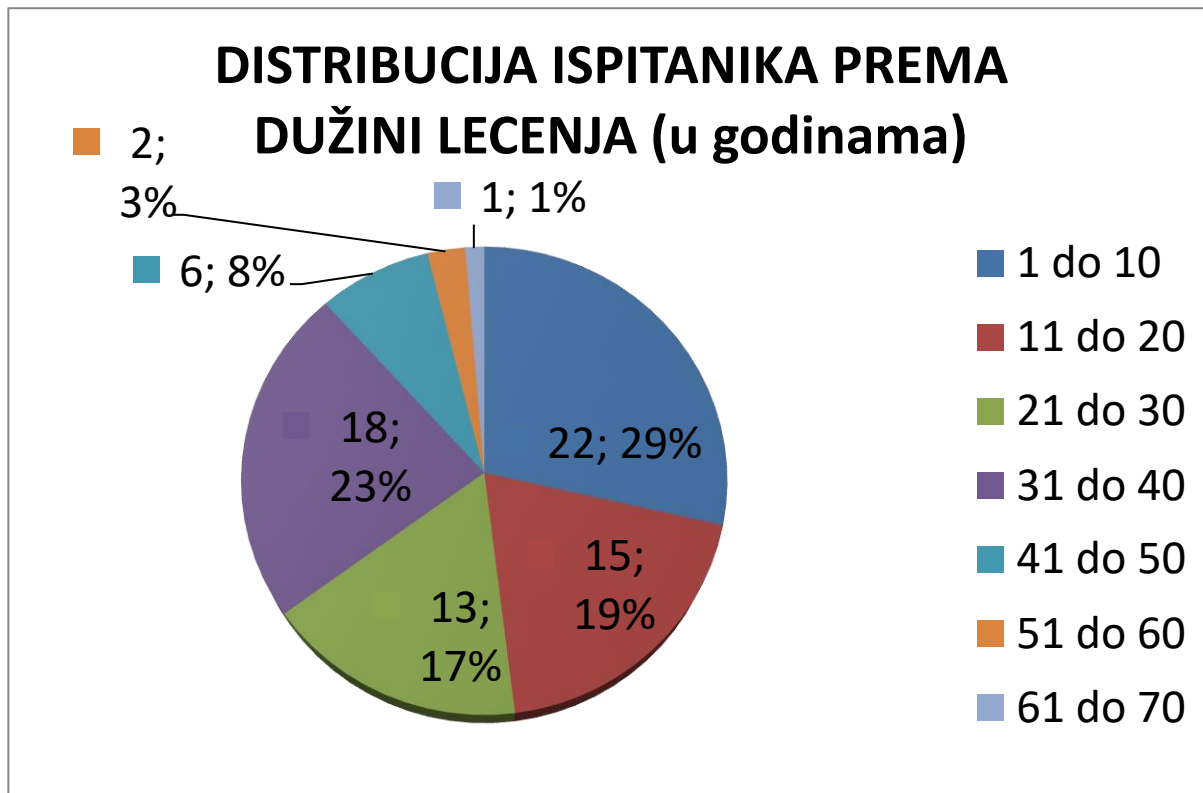
Tabela 4. Rezultati linearnih parametara u dve grupe ispitanika dobijeni primenom studentovog t-testa. Tabela je preuzeta iz publikacije objavljene u časopisu *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol.30, No. 2., pp 17-196.

Parameter	Group	Mean	SD	Statistics (for all degrees of freedom = 138)
CC	Examinees	25.45	8.22	T=4.201, p=0.000
	Controls	17.90	4.41	
FH	Examinees	80.98	29.01	T=15.48, p=0.000
	Controls	37.33	4.99	
Bicorporal	Examinees	56.48	22.64	NS
	Controls	51.86	10.27	
FRL	Examinees	99.97	26.59	T=15.58, p=0.000
	Controls	53.30	10.85	
FRR	Examinees	101.02	25.21	T=16.75, p=0.000
	Controls	52.90	9.93	
VCNL	Examinees	4122.70	392.01	T=2.78, p=0.006
	Controls	3912.30	578.77	
VCNR	Examinees	4188.20	398.43	T=3.38, p=0.003
	Controls	3958.30	574.16	
VLVL	Examinees	6691.82	496.64	T=7.198, p=0.000
	Controls	6113.27	569.79	
VLVR	Examinees	6660.40	587.5	T=6.44, p=0.000
	Controls	6078.72	621.82	

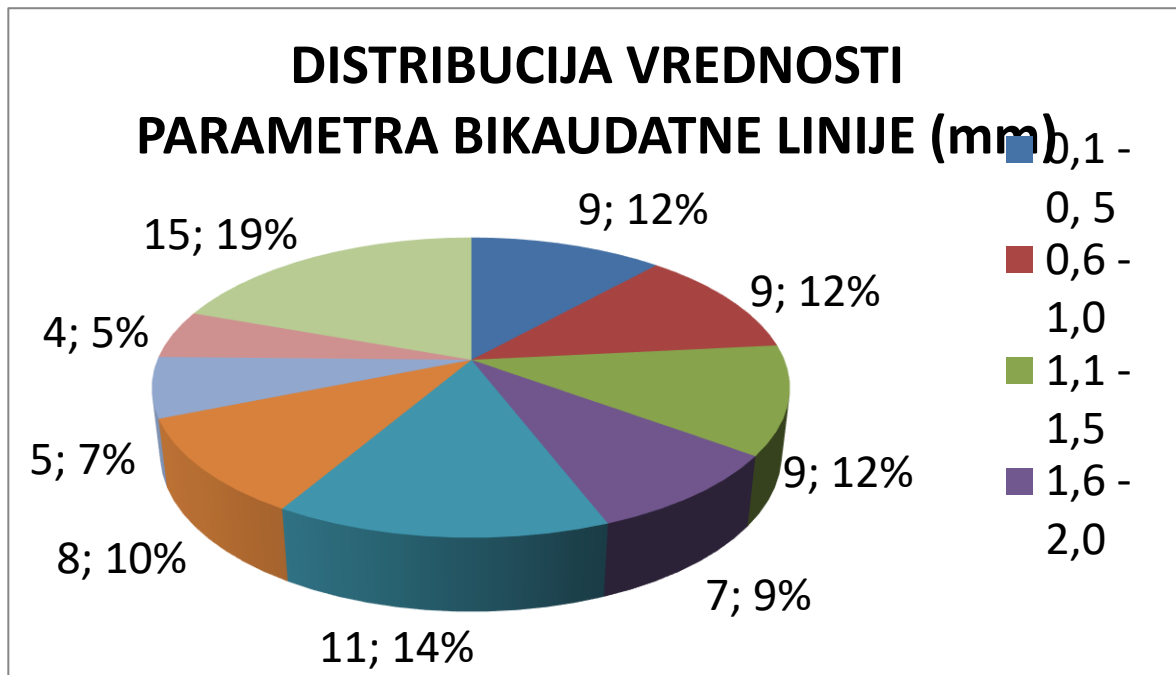
Tabela 5. Rezultati dobijeni testom korelacije u dve ispitivane grupe. Tabela je preuzeta iz publikacije objavljene u časopisu *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol.30, No. 2., pp 17-196.

Parameter	CC	FH	Bicorporal	FRL	FRR	VNCL	VNCD	VLVL	VLVR	Treatment
CC		0.610 [#]	0.602 [#]	0.220 [#]	0.240 [#]	0.054	0.057	0.145 [*]	0.175 [*]	0.051
Pearson CC										NS
FH	0.610 [#]		0.394 [#]	0.585 [#]	0.494 [#]	0.201 [#]	0.213 [#]	0.427 [#]	0.397 [#]	0.046
Pearson CC										NS
Bicorporal	0.602 [#]	0.394 [#]		0.277 [#]	0.389 [#]	0.009	0.002	0.046	0.080	0.177
Pearson CC						NS	NS	NS	NS	NS
FRL	0.220 [#]	0.585 [#]	0.277 [#]		0.636 [#]	0.196 [#]	0.202 [#]	0.387 [#]	0.384 [#]	-0.032
Pearson CC										NS
FRR	0.240 [#]	0.494 [#]	0.389 [#]	0.636 [#]		0.201 [#]	0.204 [#]	0.368 [#]	0.348 [#]	-0.022
Pearson CC										NS
VCNL	0.054	0.201 [#]	0.009	0.196 [#]	0.201 [#]		0.970 [#]	-0.105	-0.100	0.101
Pearson CC	NS		NS					NS	NS	NS
VCNR	0.057	0.195 [#]	0.213 [#]	0.002	0.202 [#]	0.970 [#]		-0.068	-0.065	0.201
Pearson CC				NS				NS	NS	NS
VLVL	0.145 [*]	0.427 [#]	0.046	0.387 [#]	0.368 [#]	-0.105	-0.068		0.971 [#]	0.169
Pearson CC			NS			NS	NS			NS
VLVR	0.175 [*]	-0.086	0.397 [#]	0.080	0.384 [#]	-0.100	0.175 [*]	-0.086		0.169
Pearson CC		NS		NS		NS		NS		NS
Treatment	0.051	0.046	0.177	-0.032	-0.022	0.201	0.178	0.169	0.201	
Pearson CC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

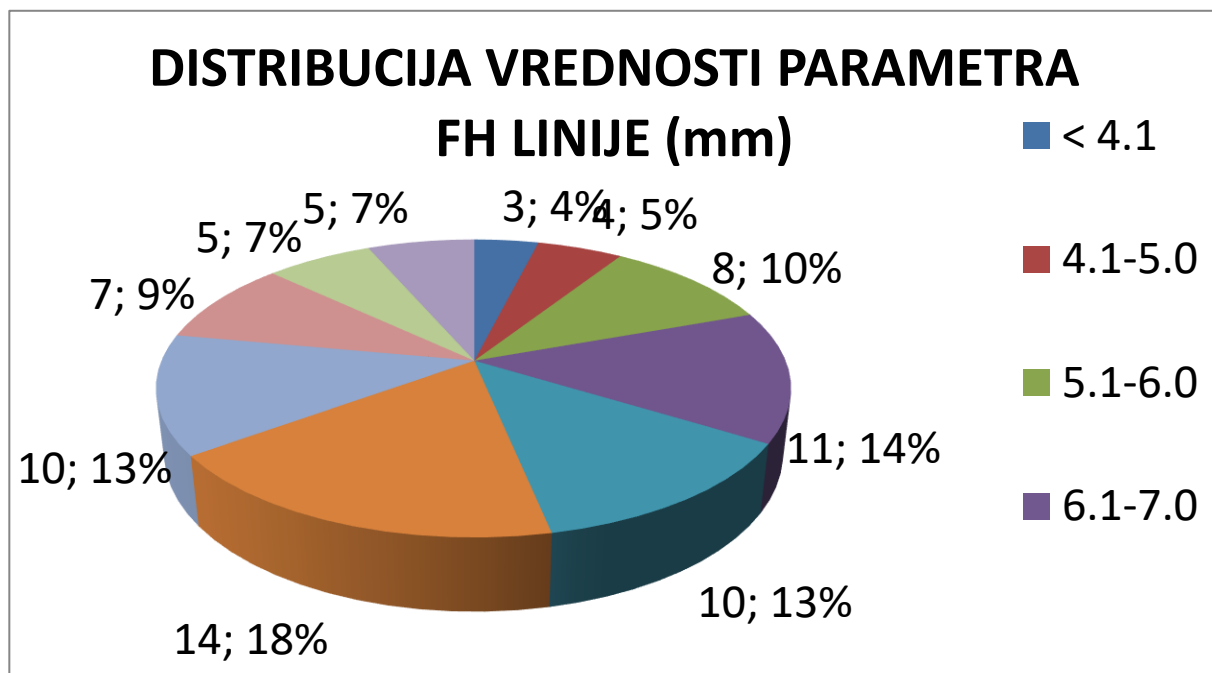
Grafikon 1 – Distribucija ispitanika prema dužini lečenja u godinama



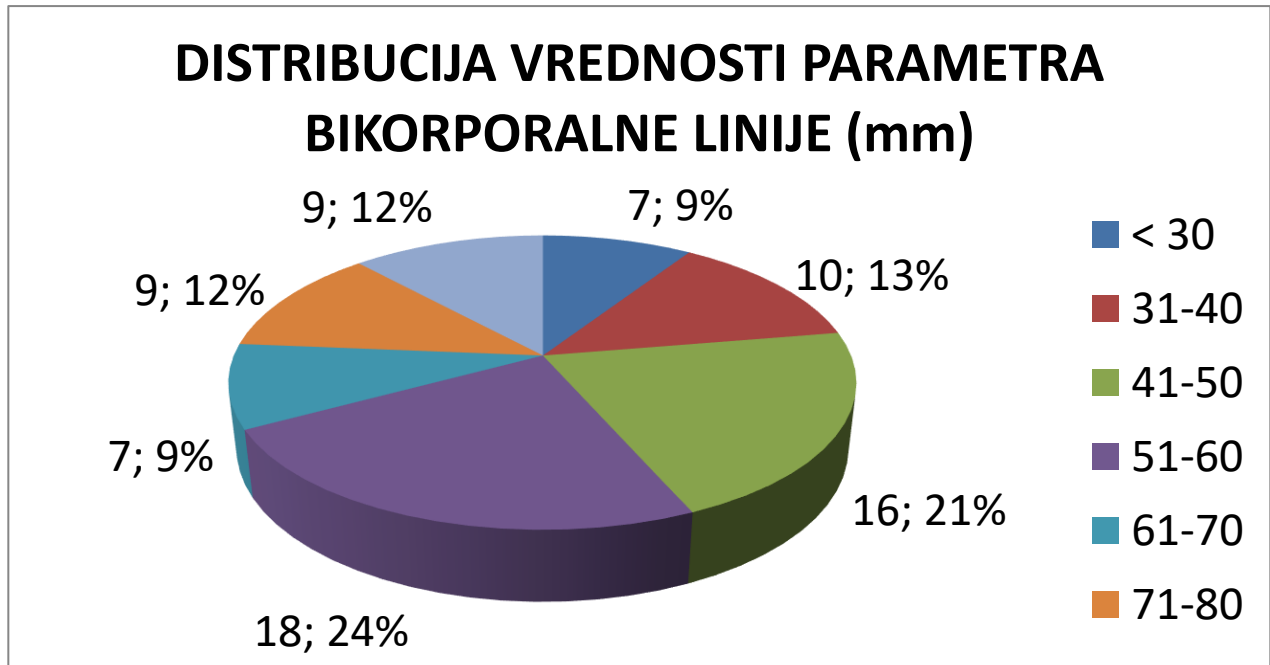
Grafikon 2 – Distribucija vrednosti parametra bikaudatne linije izražena u milimetrima (mm)



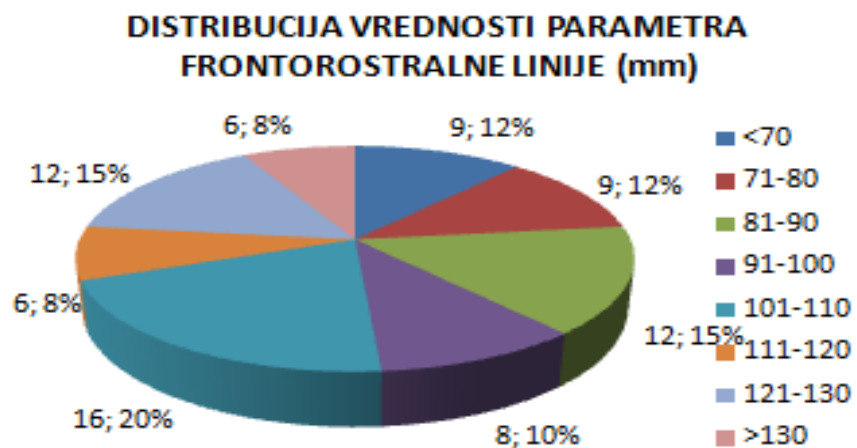
Grafikon 3 – Distribucija vrednosti parametra FH linije



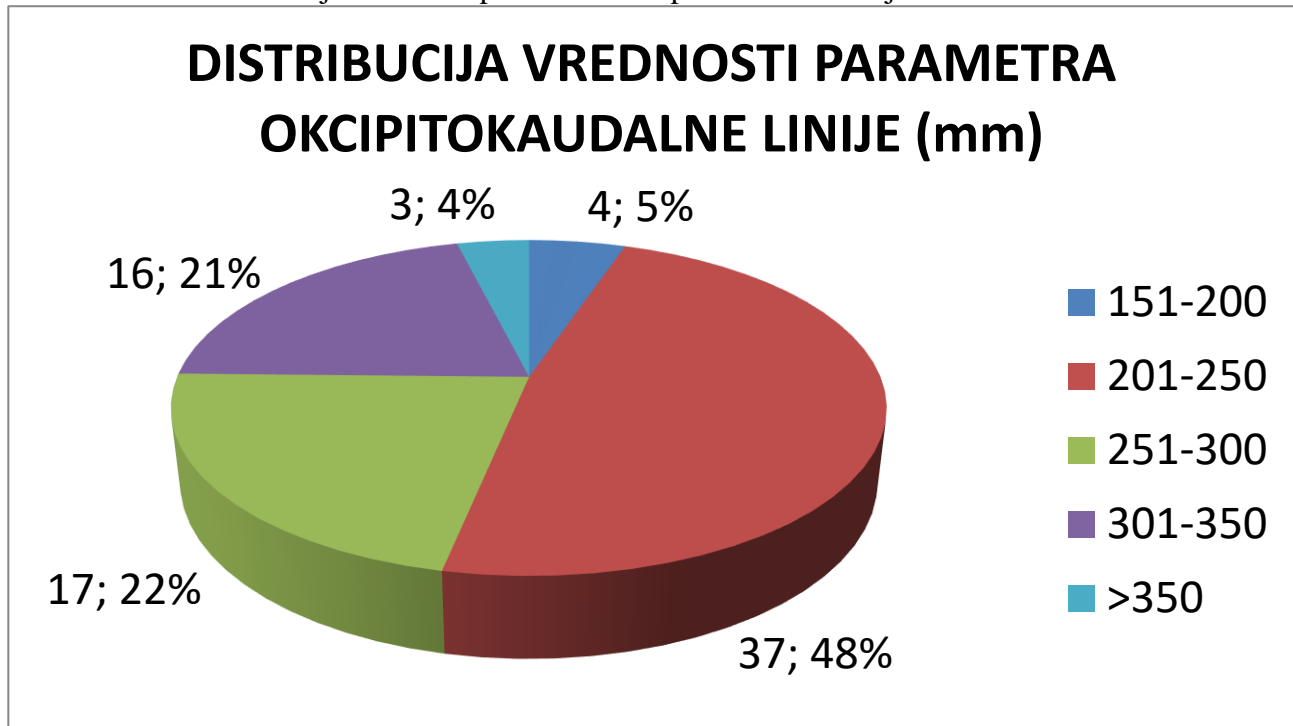
Grafikon 4 – Distribucija vrednosti parametra bikorporalne linije



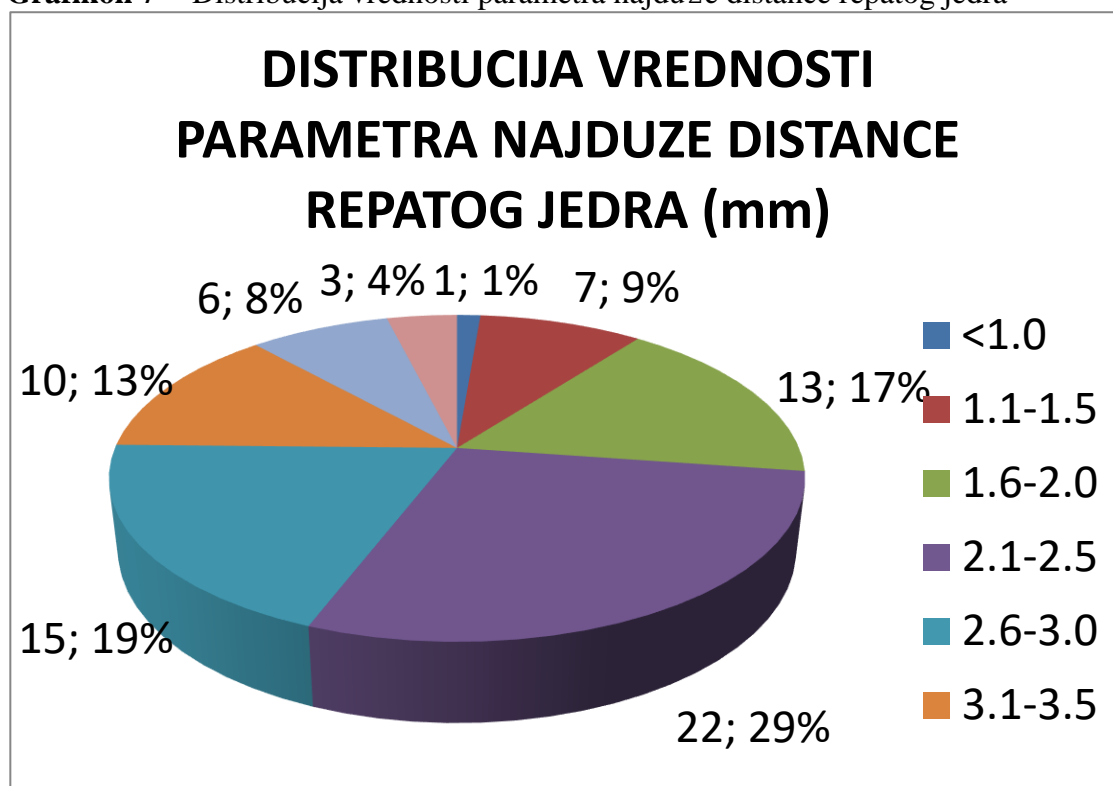
Grafikon 5 – Distribucija vrednosti parametra frontorostralne linije



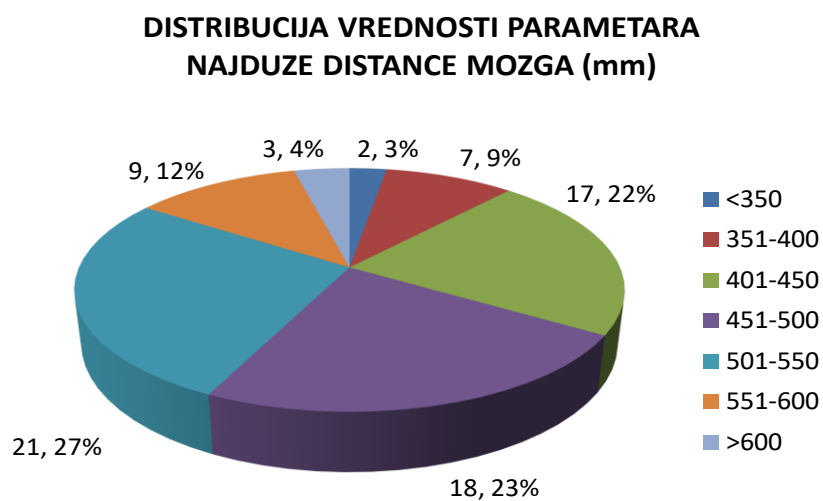
Grafikon 6 – Distribucija vrednosti parametra okcipitokaudalne linije



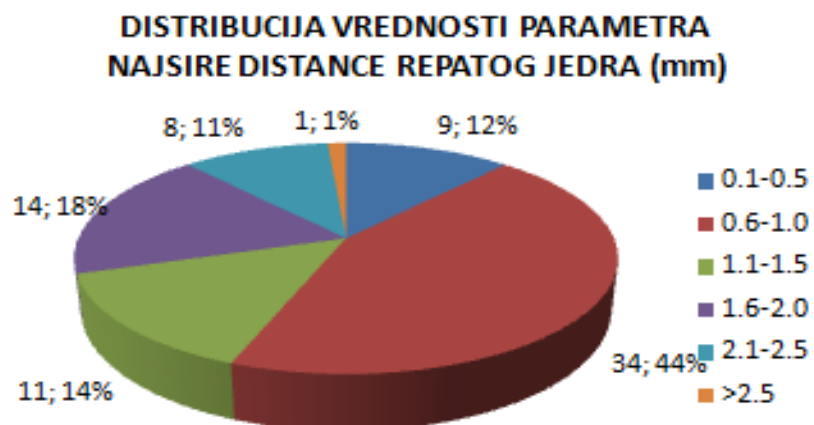
Grafikon 7 – Distribucija vrednosti parametra najduže distance repatog jedra



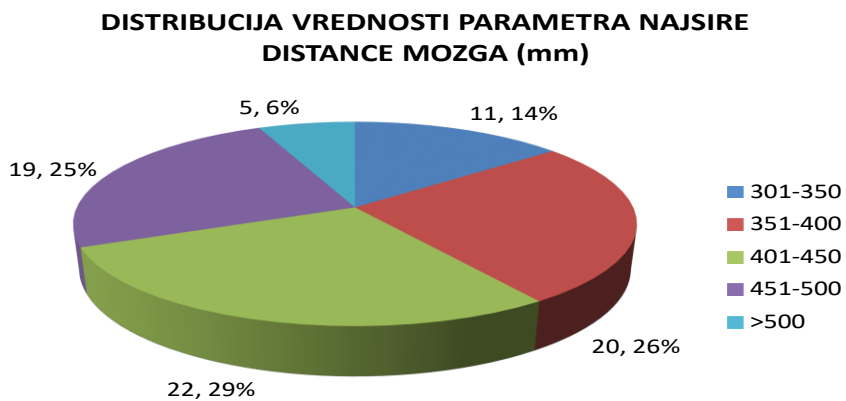
Grafikon 8 – Distribucija vrednosti parametra najduže distance mozga



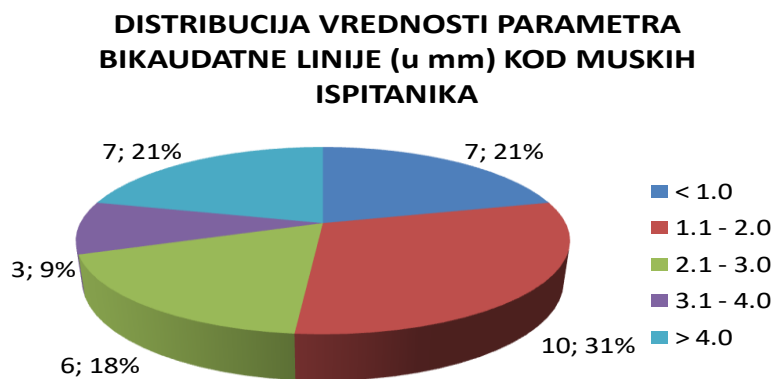
Grafikon 9 – Distribucija vrednosti parametra najšire distance repatog jedra



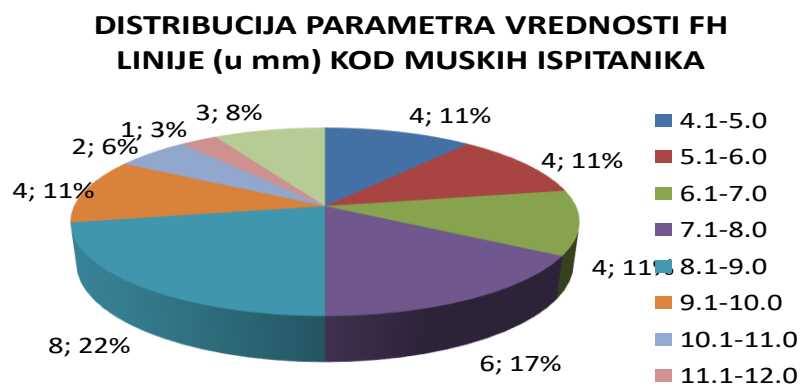
Grafikon 10 – Distribucija vrednosti parametra najšire distance mozga



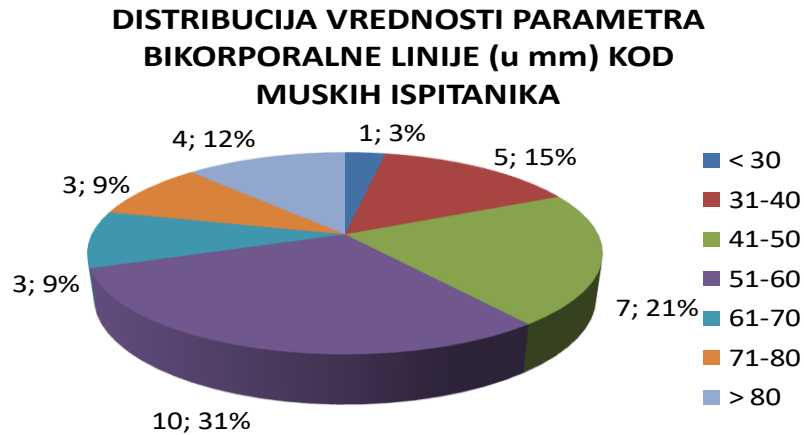
Grafikon 11 – Distribucija vrednosti parametra bikaudatne linije kod muških ispitanika



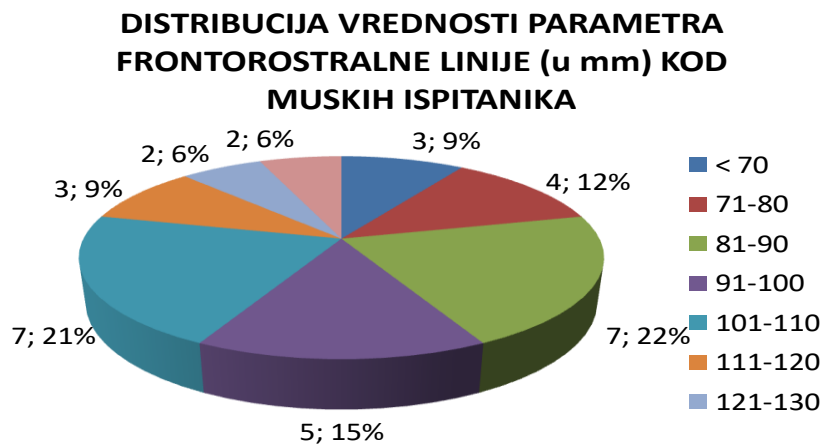
Grafikon 12 – Distribucija vrednosti parametra FH linije kod muških ispitanika



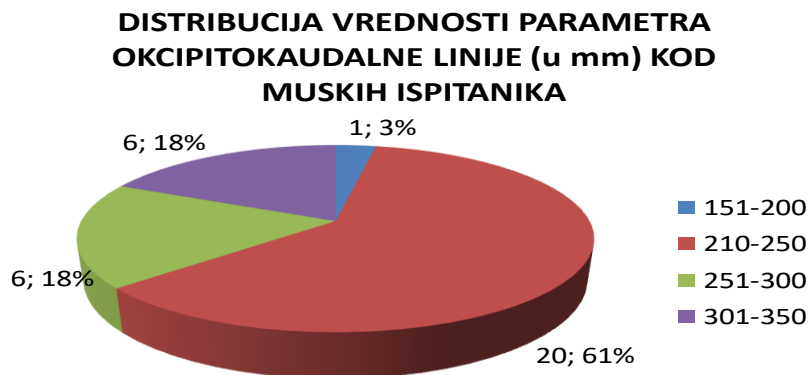
Grafikon 13 – Distribucija vrednosti parametra bikorporalne linije kod muških ispitanika



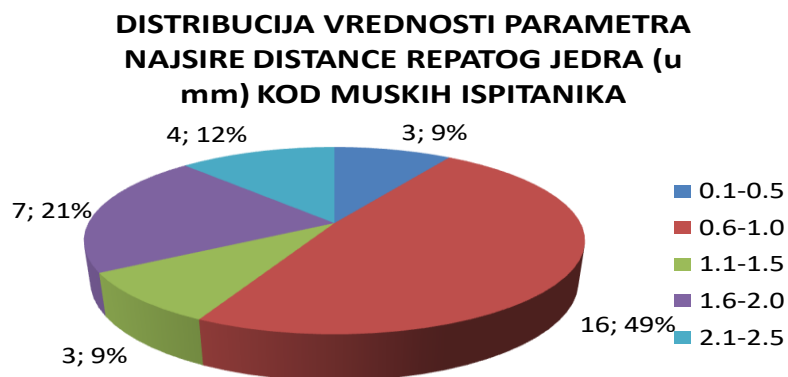
Grafikon 14 – Distribucija vrednosti parametra frontorostralne linije kod muških ispitanika



Grafikon 15 – Distribucija vrednosti parametra okcipitokaudalne linije kod muških ispitanika

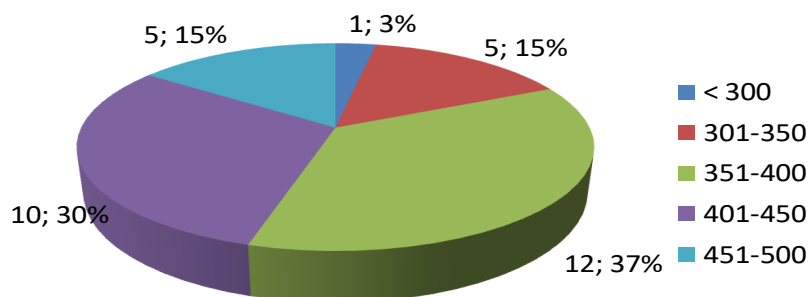


Grafikon 16 – Distribucija vrednosti parametra najduže distance repatog jedra kod muških ispitanika



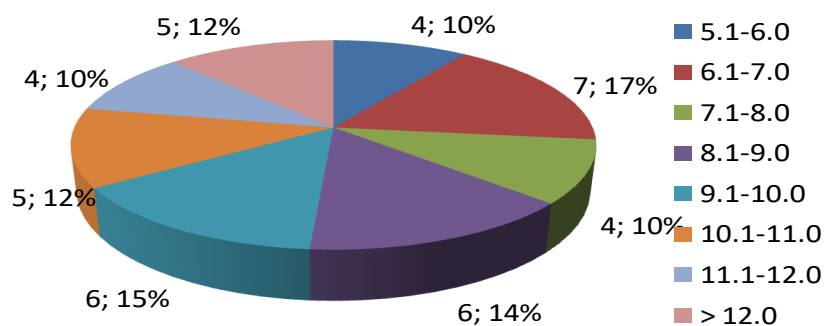
Grafikon 17 – Distribucija vrednosti parametra najšire distance mozga kod muških ispitanika

**DISTRIBUCIJA VREDNOSTI PARAMETRA
NAJSIRE DISTANCE MOZGA (u mm) KOD
MUSKIH ISPITANIKA**

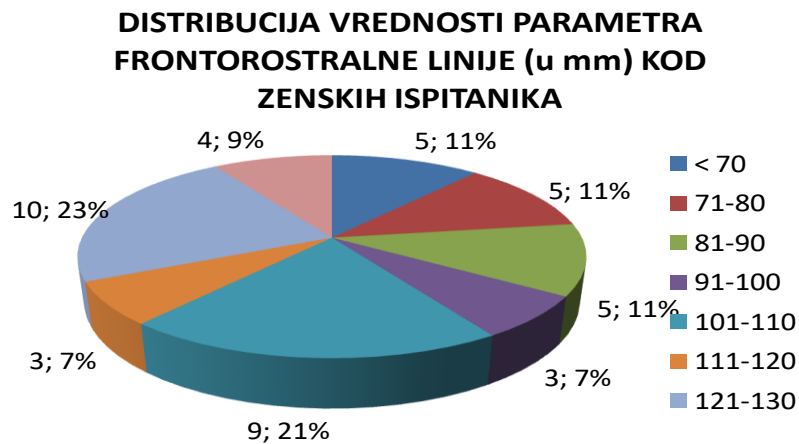


Grafikon 18 – Distribucija vrednosti parametra FH linije kod ženskih ispitanika

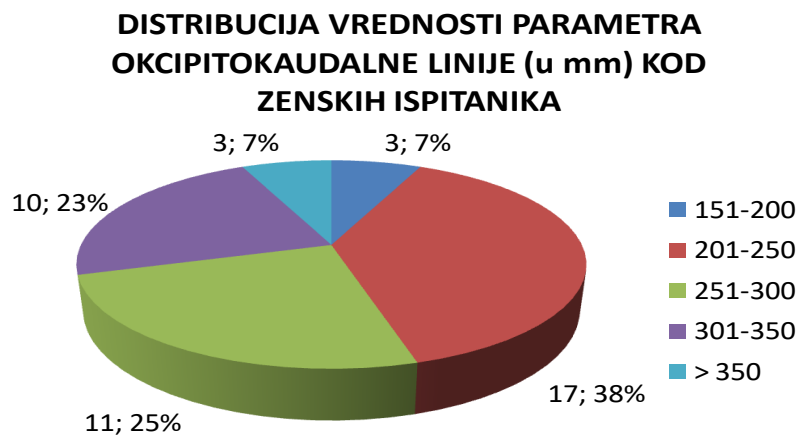
**DISTRIBUCIJA VREDNOSTI PARAMETRA FH
LINIJE (u mm) KOD ZENSKIH ISPITANIKA**



Grafikon 19 – Distribucija vrednosti parametra frontorostralne linije kod ženskih ispitanika

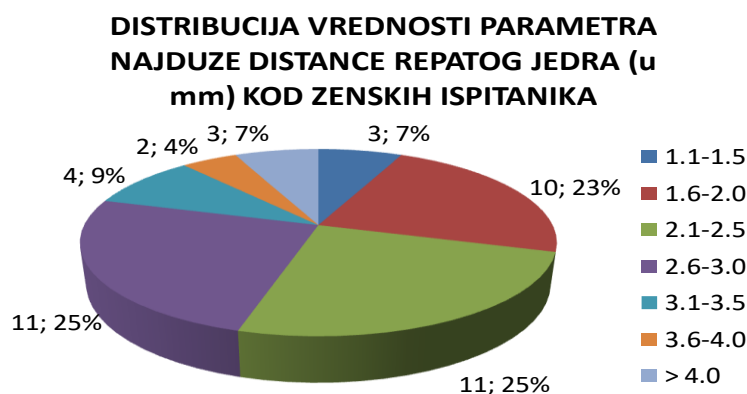


Grafikon 20 – Distribucija vrednosti parametra okcipitokaudalne linije kod ženskih ispitanika

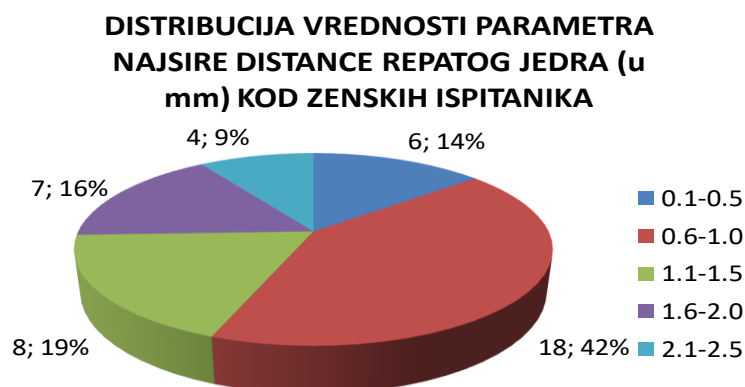


Grafikon 21 – Distribucija vrednosti parametra najduže distance repatog jedra kod ženskih

ispitanika

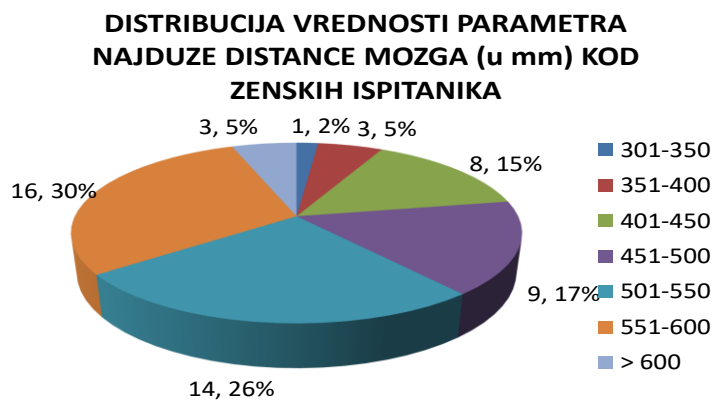


Grafikon 22 – Distribucija vrednosti parametra najšire distance repatog jedra kod ženskih ispitanika

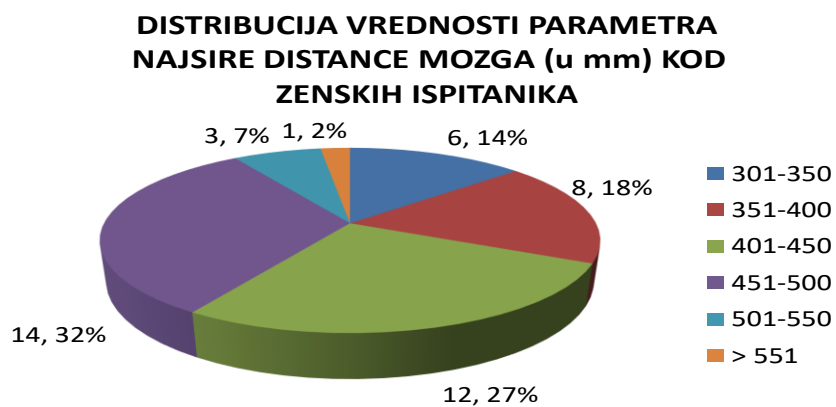


Grafikon 23 – Distribucija vrednosti parametra najduže distance mozga kod ženskih

ispitanika



Grafikon 24 – Distribucija vrednosti parametra najšire distance mozga kod ženskih ispitanika



5. DISKUSIJA

A sada da razmotrimo, u svetlu objektivne statističke analize, šta su nam otkrili rezultati našeg istraživanja. Osnovni cilj ovog rada bilo je ispitivanje postavljene radne hipoteze o zasnovanosti pretpostavke postojanja povezanosti shizofrenije i njenog patogenetskog mehanizma i objektivnih registrovanih anatomsko-morfoloških promena tkiva mozga, odnosno onih ciljnih struktura koje su povezane sa patogenezom oboljenja, kao posledica ovog patološkog procesa.

Studija je obuhvatila 187 ispitanika podeljenjih u dve grupe. Prva grupa, sa klinički jasno postavljenom dijagnozom prema kriterijumima MKV IV registra za klasifikaciju bolesti i DSM IV klasifikacije Američke asocijacije lekara za klasifikaciju psihičkih oboljenja, obuhvatala je 77 subjekata, dok je kontrolna grupa zdrave populacije obuhvatala 110 subjekata. Ove dve grupe su međusobno uporedive u odnosu na glavno obeležje, odnosno prisustvo ili odsustvo simptoma i znakova, odnosno dijagnoze šizofrenije, s obzirom da između njih nema u statističkom smislu značajne razlike po polu i godinama starosti. Takođe, ispitanici u prvoj grupi su međusobno uporedivi, svi pripadnici iste simptomatske grupe, sa pozitivnim simptomima šizofrenije i jasno postavljenoj dijagnozi prema indikacijama dijagnostičkih kriterijuma. Nijedan ispitanik nije imao pozitivnu porodičnu anamnezu, čime je isključena mogućnost uticaja naslednih faktora na pojavu oboljenja, dakle nije uzeto u obzir genetsko opterećenje, koje jeste činjenica van svake sumnje. Pacijenti su bez podataka anamnestičkog podatka o postojanju porođajne traume, svi uredno perinatalnog i postnatalnog razvoja, redovno postignutih miljkaza ranog psihomotornog razvoja. Porodične anamneze na druga psihijatrijska oboljenja u porodičnoj anamnezi su bila negativne, uz negiranje postojanja ranijih psihijatrijskih

komorbiditeta. 14 pacijenata koji su imali dijagnostikovanu depresiju kao komorbiditeta razvili su je, prema medicinskoj dokumentaciji, nakon postavljanja dijagnoze šizofrenije. Nijedna osoba, niti heteroanamnestički podaci od strane bliskih članova porodice, uključena u studiju nije potvrdila postojanje ozbiljne traume glave, epilepsije, cerebrovaskularnog oboljenja, alkoholizma (konzumacija alkohola, kao i moždana trauma ubrzavaju procese moždane atrofije). Na taj način isključena je mogućnost da u našem uzorku postoje pacijenti sa značajnim patološkim procesima koji bi mogli interferirati sa rezultatima merenja i dovesti u pitanju interpretaciju rezultata.

Na ovaj način je omogućeno da uzorak bude homogen, odnosno njegovi pripadnici međusobno uporedivi, i po tome što su stečene karakteristike oboljenja, uključujući i eventualne merljive anatomsko-morfološke upravo tokom života stečene patološke karakteristike.

Dobijeni podaci morfometrijskih ispitivanja snimaka MR endokranijuma subjekata iz obe grupe su klasifikovani u odgovarajuće parametarske kategorije koje su onda statističkim metodama obrađivani i upoređivani kako između dve grupe, ali su različiti ispitivani parametri statistički korelisani i unutar grupe obolelih.

Ispitivani parametri su bili, da podsetimo, bikaudatna linija, FH linija, bikorporalna linija, frontorostralna linija, okcipitokaudalna linija, najduža distance repatog jedra, najšira distance repatog jedra, najduža distance mozga i najšira distance mozga.

Naši rezultati su pokazali relativno više prosečne vrednosti svakog od ispitivanih parametara u grupi obolelih. Ovo jesta osnovna karakteristika koju treba imati na umu u daljem toku analize,

jer predstavlja prvu potvrdu osnovne postavke naše radne hipoteze, odnosno naših ciljeva ispitivanja, uslov bez koga se ne može. Naravno, statističke analize su te koje će objektivno proceniti da li su naši rezultati objektivno značajni i time nam obezbediti materijal za razmatranje moguće prirode promena odnosno procesa koji su do toga mogli dovesti.

Klasifikacija statistike uzoraka pokazala je da je 96.3% ispitanika korektno klasifikovano među grupama, što daje kredibilitet rezultatima sprovedenog ispitivanja i statističke obrade tih podataka.

T-test koristi se za poređenje prosečnih vrednosti posmatranih varijabli i njihovo poređenje među grupama, odnosno u našem slučaju za procenu da li postoji statistički značajna razlika u posmatranim parametrima između grupe obolelih, odnosno ispitanika i zdrave kontrolne grupe. Ovo je jedan od najznačajnijih statističkih analitičkih testova jer nam u suštini kazuje da li postoji mogućnost da su opservirane razlike u merenim vrednostima između dve grupe samo posledica slučajnosti u odabiru uzorka. Analiza t-testom rezultata našeg istraživanja pokazala je statistički visoko značajnu razliku između grupe ispitanika i kontrolne grupe u parametrima bikaudatnog promera, FH linije, najšire distance repatog jedra, statistički značajnu razliku u parametru najduže distance repatog jedra, a odsustvo statistički značajne razlike parametra bikorporalne linije, te najduže i najšire distance mozga. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike vrednosti pojedinačnih morfoloških parametara u odnosu prema polu u grupi obolelih, ali jeste pokazano postojanje statistički visoko značajne razlike u distribuciji prema polu između grupe ispitanika i zdrave kontrole. Varijabilnost u starosnoj dobi između grupe ispitanika i zdrave kontrole jeste značajana, ali ne i statistički značajna ³².

Studentov t-test predstavlja statistički test koji određuje da li je opservirana razlika srednjih

vrednosti ispitivanog parametra između dve grupe reflektuje pravu razliku u posmatranoj populaciji. Otuda, naši rezultati govore u prilog postojanja statistički značajne razlike posmatranih morfoloških parametara *nu. caudatusa* između obolelih od šizofrenije i zdrave populacije, odnosno da su veće dobijene vrednosti statistički značajne.

Bitan rezultat koji indirektno proizilazi iz ove analize rezultata jeste da statistički značaj morfometrije dimenzija ukazuje i na bitnu posledičnu promenu i oblika *nu. caudatusa*, kao i dimenzija mozga, odnosno, što je izuzetno bitno sa tačke gledišta samog patološkog procesa, pojedinih odnosa koji govore u prilog promene dimenzija određenih regiona mozga³³.

Kao što je navedeno u delu Materijal i metode, da bi se utvrdila eventualna promena sa starenjem formirane su četiri starosne grupe po kriterijumima opštih promena ljudskog organizma radi testirana prema životnoj dobi. Naši rezultati govore u prilog nalaza da razlike u starosnoj dobi između zdravih i obolelih jesu značajne, ali ne na nivou statističke značajnosti. Ovo se može objasniti dobro poznatom činjenicom da se od šizofrenije oboljeva u mlađoj životnoj dobi, ali i da u doba moderne medicine stabilan tok bolesti nije povezan obavezno sa kraćim životnim vekom (videti distribuciju pacijenata prema starosnoj dobi u Rezultatima). U skladu sa tim parametrima smo i pokušali da formiramo našu grupu ispitanika.

Testiranje razlika prema polu pokazalo je da ne postoji povezanost promene morfologije mozga, odnosno jedra *nu. caudatusa* kao posledice patološkog procesa prema polu, što je bilo i očekivano. No, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji između grupa u smeru nešto veće zastupljenosti bolesti u opštoj populaciji među ženama, što je u skladu sa ranijim istraživanjima. Međutim, kako ne postoji povezanost rezultata morfometrijskih parametara prema polu u našem istraživanju, možemo zaključiti da ovaj nalaz govori u prilog postojanja faktora (hormonskih, neurotransmiterskih) kojima se možda može objasniti to što su žene pod većim rizikom od oboljevanja, ali da ne postoji razlika u samom mehanizmu

funkcionisanja patološkog procesa per se među polovima.

U zaključku, prva statistička analiza pokazala je opravdanost naše polazne teze, kao i prema njoj koncipiranog istraživačkog modela, te su rezultati mogli da budu podvrgnuti daljem analiziranju.

Wilks lambda jeste test multivarijantne analize varijabli koji se koristi za testiranje nulte hipoteze, da su srednje vrednosti svih nezavisnih varijabli jednake u grupi zavisnih varijabli, to jest da li postoje razlike srednjih vrednosti identifikovanih grupa subjekta u kombinaciji zavisnih varijabli. Njime se utvrđuje postojanje razlike, samim tim povezanosti zavisnih i nezavisnih varijabli i koja varijabla doprinosi statističkom značaju rezultata, odnosno ispitivanog efekta. Suštinski, dobijena vrednost je pokazatelj proporcije totalnih varijacija u rezultatima parametara koji se ne mogu objasniti razlikom među grupama, na taj način zapravo testirajući pouzdanost dobijenih rezultata koji govore u prilog verodostojnosti primećenih značajnih razlika u rezultatima između dve grupe, u našem slučaju obolelih i zdrave kontrolne grupe. Analiza podataka je dala četiri najznačajnije varijable rezultata: fronto-rostralna linija, FH linija, bikorporalna linija i najduža distanca mozga. One su testirane po grupama, prema rastućem broju varijabli: u prvoj je testirana samo fronto-rostralna linija, u drugoj fronto-rostralna i FH linija i tako redom.

Dobijene vrednosti za drugu, treću i četvrtu grupu (odnosno grupe sa dva, tri, četiri parametra) govore u prilog visoke pouzdanosti značajnosti procenjenih razlika između rezultata parametara dve grupe ispitanika. Jedini, donekle, izuzetak je bio rezultat kod primene jedne varijable, fronto-rostralne linije, gde je ta pouzdanost bila nešto iznad srednjeg stepena (približno 40%, gde je niža vrednost zapravo poželjnija). Međutim, dalji stalni pad ove vrednosti sa obrnutom proporcijom prema impliciranom značaju rezultata, sa uvođenjem dodatnih varijabli naših

rezultata, samim tim i dodatnog uticaja, potvrđuje da unos više varijabli dobijenih rezultata u analizu doprinosi jasnoj i značajnoj razlici u morfometrijskim parametrima dve grupe. Ovo dalje dovoljno snažno govori kao potvrda kredibiliteta pretpostavke o povezanosti dobijenih rezultata morfometrijskih parametara, kao i značaja njihove razlike već procenjene t-testom. A samim tim i zaključaka analize. Visoka vrednost statističkog parametra eigenvalue govori u prilog tome da su funkcije vrednosti dobijenih rezultata upotrebljenih u statističkim analizama procenjene kao visoko korisne u razlikovanju između dve grupe, odnosno komparaciji rezultata³⁴.

Sam podatak da je već jedna, nezavisno testirana varijabla, vrednosti fronto-rostralne linije, odnosno njen izolovan uticaj na merenja, pokazala značajnu vrednost (0.4), koja nam ukazuje indirektno na promene u frontalnim regionima moždanog parenhima u okviru ispitivanog patološkog procesa. Uvođenje dodatnih varijabli pokazalo je i značaj uticaja promene oblika jedra (FH i bikorporalna linija, odnosno rastojanje najrostralnijih i najkaudalnijih tačaka levog i desnog nu. caudatusa), odnosno uvećanje njegove zapremine kod obolelih od shizofrenije.

Dalja analiza (Standardized Canonical Discriminant – videti Rezultate) korišćena je radi procene značaja svake od testirane varijable na celokupan set rezultata. Visoke vrednosti ove diskriminante ukazuju na mogućnost da se grupe naročito razlikuju po varijabli koja je u pitanju. Analiza je pokazala visoke diskriminantne vrednosti za FH parametar i fronto-rostralnu liniju i njihov značajan uticaj na razlike u morfometrijskim parametrima između grupe obolelih i zdrave kontrole. Srednje visoka vrednost je dobijena za parametar najduže distance mozga, a nisku diskriminatorska vrednost za bikorporalnu liniju. Ovo dodatno potvrđuje analizu nalaza Wilks lambda testa u prilog značaja promena u frontalnom režnju mozga i promeni oblika, odnosno porastu volumena nu. caudatusa, posebno u predelu glave ovog jedra, kod obolelih od šizofrenije³⁵.

Još jednu potvrdu nalaza pruža nam i dodatna analiza (Structure Matrix, videti Rezultate) koja

nam pokazuje stepen korelacije između varijabli i modela istraživanja. I ovim je potvrđen visok stepen korelacije za parametre fronto-rostralne i FH linije, kao i u manjoj, ali značajnoj meri, najduže distance mozga, ali i ukazujući na mogući značaj i parametra najšire distance mozga, koji nije bio obuhvaćen prethodnom analizom.

Test linearne regresije pokazao nam je dva seta interesantnih rezultata. Ovaj test služi za, putem komparacije unetih parametara, statističkom obradom procenu korelacije između varijabli i na taj način i svojevrsnu procenu kvaliteta postavljenog modela putem procene koliko je jedna varijabla dobra u proceni, odnosno predviđanju druge. Kada su kao prediktori – konstante uzeti parametri bikaudatna linija, okcipitkaudatna, FH, fronto-rostralna i bikorporalna linija, a kao zavisna varijabla najduža distanca repatog jedra, dobijene su niske vrednosti R-squared i Adjusted R-squared koeficijenata³⁶. Ovo je ukazivalo na nizak stepen korelacije, samim tim i da je naš model u određenom stepenu generalizovan. Kada su kao prediktori uzeti isti parametri, a kao zavisna varijabla najšira distanca repatog jedra, dobijeni su slični rezultati. Slični rezultati su dobijeni kada je zavisna varijabla bila najšira, odnosno najduža distanca mozga. Međutim, kada su kao prediktori, odnosno konstante, uzeti sve morfološki parametri, kao i parametri pola i starosti ispitanika, a kao varijabla dužina lečenja, dobijen je izuzetno visok stepen korelacije. Ovaj rezultat pokazuje da varijacije nalaza svake pojedinačne varijable mogu biti u visokom procentu (90.2%) objašnjene nekim od drugih rezultata i njihovim međudejstvom, odnosno da se objašnjenje i povezanost za značajnost razlika dobijenih rezultata krije u interakciji morfoloških parametra uključenih u istraživanje u celini. Ovo samo po sebi ukazuje na svu kompleksnost interakcije faktora koji učestvuju u mehanizmu patogeneze šizofrenije. Pozitivna vrednost R parametra podržava našu radnu hipotezu. Ovo potvrđuje osnovnu postavku našeg rada. Samim tim naš model ispitivanja ima visoku mogućnost objašnjenja dobijenih rezultata,

odnosno njihovih opserviranih varijacija, njihovog značenja i značaja, na taj način potvrđujući valjanost naše osnovne radne hipoteze, kao i naših rezultata, odnosno modela koji smo upotrebili za njihovo ispitivanje.

U prilog ovoj tvrdnji ide i sledeće. Smatra se da u analizi metodom linearne regresije varijacija rezultata koje nisu objašnjene nezavisnim parametrima mogu se objasniti dejstvom drugih faktora koji eventualno nisu uključeni u model. Međutim, potvrda korisnosti našeg istraživačkog modela koja proizilazi iz relevantnog rezultata koji je dobijen istovremenim uključivanjem svih varijabli u analizu govori u prilog tome da je mala margina (oko 10%) varijabli u rezultatima morfometrijskih parametara koji ne mogu biti objašnjeni našim modelom istraživanja i analize. Otuda njihov uticaj u finalnoj analizi i diskusiji rezultata može biti zanemaren, bez rizika od pristrasnosti. Ovo pak još jedanput govori u prilog složenog međuzavisnog uticaja koje sve komponente naših rezultata imaju. Predlog za neko eventualno buduće istraživanje bi upravo bila bliža analiza određivanja koji od parametara imaju veći stepen međuzavisnosti, odnosno uticaja na ostale.

S druge strane, u prilog izložene analize ide još nekoliko činjenica. Postoje izvesna ograničenja u okviru samog modela linearne regresije. On predstavlja dobar indikator, ali sam po sebi ne može biti konačan parametar procene adekvatnosti modela, već se mora uzeti u obzir i priroda modela, odnosno podataka koje analiziramo. Možemo imati i niske vrednosti parametara testa za dobar istraživački model, ili visoke vrednosti za model koji ne objašnjava podatke. Mora se posmatrati i korelacija sa rezultatima i drugih sprovedenih testova.

Otuda, niske vrednosti na testu ne moraju obavezno biti loš parametar. U nekim oblastima istraživanja je za očekivati da vrednosti budu niske, a da to ne bude merilo kvaliteta postavljenog modela. Na primer, u oblastima u kojima je teško modelom predvideti ponašanje varijabli, kao što je slučaj i sa ovim istraživanjem. Jer, konačni rezultati morfoloških parametara koje

analiziramo posledica su interakcije mnogih kompleksnih mehanizama koji svoje dejstvo ispoljavaju u toku veoma dugačkog vremenskog perioda. Isto tako teško je napraviti valjano predviđanje ovim modelom kada su u pitanju varijable koje imaju mali predikcioni interval, kao što je ovde slučaj. S druge strane, ako imamo statistički značajne prediktore u dobijenim rezultatom pokazano drugim statističkim testovima tada nalaz ovog testa ne isključuje mogućnost da nam postavljeni model da validne rezultate, a upravo to je i potvrđeno drugim u ovom radu korišćenim metodama statističke analize.

Mišljenja smo stoga da nam prethodna analiza daje za pravo da utvrdimo da je postavljeni model istraživanja dobar, a samim tim i dobijeni rezultati validni za analizu.

U svetlo rečenog treba posmatrati i rezultate ANOVA test i regresionih koeficijenata, koji su povezani suštinski sa R-squared parametrom. Pojedini rezultati koji su, i pri niskim vrednostima R-squared koeficijenta, pokazali postojanje statističke značajnosti u proceni korelacij pojedinih varijabli dodatno govore u prilog našeg modela istraživanja i validnosti dobijenih rezultata.

ANOVA metoda, ili analiza varijansi, predstavlja analitički model testiranja značajnosti razlika i koristi se kada imamo više od dve grupe ispitanika, odnosno podataka, u našem slučaju morfoloških rezultata u okviru grupe obolelih, uzimajući u obzir sve varijabilite i njihov međusobni uticaj. Ovaj statistički test je dobar za proveru postojanja faktora uticaja, odnosno uticaja jednog seta varijabli, u našem slučaju morfoloških parametara (nezavisno promenljive) na drugu varijablu, odnosno pojedinačno testiran morfološki parametar (zavisno promenljiva). Polazna, teorijska nulta hipoteza jeste da su dva seta rezultata per se “izbalansirana”, odnosno da ne postoji značajna razlika. Prva četiri seta, odnosno konstante vrednosti i varijable, bila su ista kao i kod R parametra i nisu pokazala statistički značajnu razliku. U petom slučaju je pokazana statistički značajna razlika, ovde je varijabla bila dužina lečenja.

Daljom analizom koeficijenata linearne regresije u prva četiri seta kombinacija rezultata, isto formulisana, pokazano je postojanje statistički značajne razlike u prvom slučaju kod fronto-rostralne i malo ispod vrednosti statističkog značaja kod FH linija, kao i u trećem slučaju sa fronto-rostralnim promerom, dok u petom slučaju postoji statistički visoko značajna povezanost između varijabli dužine lečenja i starosti ispitanika, ali ne i morfoloških parametara. Kod pokazane statistički značajne povezanosti, pozitivna vrednost koeficijenta istovremeno je podržavala i osnovnu tezu, odnosno radnu hipotezu, sa jasnim postojanjem statističke povezanosti. Kod ostalih nije dokazana statistički značajna povezanost između varijabli i analiziranih parametara.

Pirsonovom korelacijskom metodom deskriptivne statistike određuje se stepen povezanosti, zapravo odnosa međuzavisnosti između grupa podataka, odnosno njihovih pojedinačnih parametara, odnosno varijabli. Drugim rečima, ovo je statistički test kojim se procenjuje verovatnoća da je bilo koja primećena razlika između grupa podataka posledica slučajnosti. Ovom analizom dobijeni su značajni rezultati u populaciji obolelih. Postoji visok stepen korelacije između vrednosti parametara bikaudatna - FH linija (61%), kao i bikaudatna linija – bikorporalna linija (69%), zatim umeren stepen korelacije FH – bikorporalne linije (oko 50%), izrazito visok stepen, skoro potpuno linearno poklapanje između parametara najduža distanca – najšira distanca repatog jedra (96%), kao i parametra najduža distanca – najšira distanca mozga (93%), Rezultati visokog stepena korelacije između pomenutih parametara su u isto vreme i statistički visoko značajni rezultati. Negativni odnos je pokazan samo u slučaju kombinacije fronto-rostralna linija – najduža distanca mozga, stepen korelacije je nizak (oko 25%), ali statistički značajan, iako ne visoko, no ovaj nalaz je očekivan. Značajno je napomenuti da ne postoji značajna korelacija između bilo kojeg od morfoloških parametara i dužine lečenja, kao n

u prethodnim analizama. U nekoliko slučajeva primećeno je postojanje umereno niske korelacije pojedinih parametara, koja je pak statistički značajna (detaljni statistički podaci su dati u odeljku Rezultati).

Analiza je pokazala postojanje visokog stepena korelacije koja je pri tome i statistički visoko značajan rezultat upravo između morfoloških parametara koji se direktno odnose na dimenzije *nu. caudatusa*, još jedanput potvrđujući našu osnovnu hipotezu.

Kendalov tau test predstavlja statističko sredstvo koje nam omogućava da utvrdimo da li postoji korelacija između dve varijable, značajna međuzavisnost, odnosno mera jačine i pravca povezanosti tj. međusobnog uticaja dve merene veličine, posmatrano u okviru grupe obolelih. Zapravo, ovaj test je dobar parametar procene verovatnoće da poređene varijable pripadaju istoj grupi rezultata, odnosno da ne pripadaju. Test je pokazao postojanje povezanosti visokog stepena statističke značajnosti među ispitanicima u grupi obolelih za parametar fronto-rostralna – bikorporalna linija, bikaudatna – FH linija, bikaudatna – bikorporalna linija, FH – bikorporalna linija, najduža distanca – najšira distanca repatog jedra, najduža distanca – najšira distanca mozga, kao i statistički značajne, iako ne visokog stepena, povezanosti za parametre FH – fronto-rostralna linija, fronto-rostralna linija, najduža distanca repatog jedra, fronto-rostralna linija – najšira distanca repatog jedra, fronto-rostralna linija – najduža distanca mozga. U svim situacijama u kojima je pokazano postojanje statistički značajne razlike, koja implicira postojanje jake povezanosti rezultata, pozitivni korelacioni koeficijenti potvrđuju praca kretanja, odnosno “prirodu” te korelacije – kako raste vrednost jedne varijable, raste i druge), odnosno “pripadnosti” zajedničkom (patološkom) procesu. Izuzeci među statistički značajno povezanim parametrima jesu fronto-rostralna linija i najduža distanca mozga, što ukazuje na to da rast jedne prati smanjenje druge, što je i očekivana korelacija, već viđena i u analizi Pirsonovom

korelacijom. Ta povezanost je visoko statistički značajna upravo među parametrima koji se odnose neposredno na dimenzije nu. caudatusa, što snažno govori u prilog promene oblika i volumena, odnosno morfologije nu. caudatusa kod obolelih od shizofrenije³⁷. Statistički značajne su, iako ne visoko, korelacije između parametara nu. caudatusa i dimenzija samog mozga, odnosno frontalnih regiona, što ukazuje na to da bi promene u samom jedru mogle biti primarni proces, a u frontalnom režnju, odnosno segmentima povezanih neuronskim putevima sa repatim jedrom, sekundarni. Sa izuzetkom parametara koji se odnosi na dimenziju mozga, svi ostali morfometrijski parametri su imali pozitivan međusobni korelacioni koeficijent. Izostanak statistički značajne povezanosti parametra najduže distance i najšire distance mozga sa bilo kojim drugim morfološkim parametrom u skladu je sa nalazima prethodno pomenutih statističkih analiza.

Rezultati ove analize ukazuju, poput prethodnih, na statistički značajne ili visoko značajne povezanosti morfoloških parametara pojedinih regiona mozga sa dimenzijama nu. caudatusa. Ova dva nalaza koji su, ponovimo, u skladu sa nalazima prethodnih analiza, ukazuju na povezanost atrofičnih promena moždanog parenhima u pojedinačnim regionima, poglavito frontalnih režnjeva, sa patološkim procesom shizofrenije³⁷. U prilog ovome govori i statistički visoko značajna povezanost parametra najduže distance i najšire distance mozga. Imajući sve rečeno u vidu, jasno je nulta hipoteza Kendalovog tau testa da ne postoji povezanost među varijablama koje se ispituju nije tačna.

Nije pokazana statistički značajna povezanost između dužine lečenja i bilo kojeg morfološkog parametra što ponovo ukazuje na to da dužina bolesti, odnosno lečenja, ne utiče na posmatrane parametre dimenzija nu. caudatusa, niti su u korelaciji sa njegovom povezanošću u patofiziologiji ove bolesti. Treba napomenuti da se ovo samo ukazuje na parametar dužine bolesti, odnosno dužine lečenja, ne i na samu činjenicu farmakološke terapije.

Nizom statističkih analiza višestruko je pokazano postojanje značajnih promena morfometrijskih parametara *nu. caudatusa* kod obolelih od šizofrenije i to u smeru uvećanja svih pojedinačnih parametara, a samim tim i ukupnog volumena i oblika repatog jedra.

Ovo je pre svega dokazano rezultatima t-testa. Rezultati t-testa dodatno su potvrđeni narednim statističkim testom, Wilks lambda testom, čime se objašnjava pouzdanost dobijenih rezultata, kojim je potvrđena zasnovanost pretpostavke o povezanosti dobijenih rezultata morfometrijskih parametara, kao i zaključaka dobijenih t-testom. Pirsonovim testom korelacije se procenjuje da je bilo koja primećena razlika između grupa posledica slučajnosti i njime je potvrđen visok stepen povezanosti rezultata morfoloških parametara u okviru grupe obolelih od šizofrenije. Pomoću Kendal tau testa proveravamo meru povezanosti, odnosno međusobnog uticaja dve varijable. Njime je još jednom potvrđena korelacija dobijenih rezultata prema osnovnoj hipotezi (za detalje videti raniji deo Diskusije).

Jedino odstupanje u statističkim analizama, koje smo dužni da i ovde pomenemo, jesu rezultati linearne regresije. Mišljenja smo da za ovo odstupanje objašnjenje leži u prirodi ovog istraživanja i specifičnosti merenih parametara. Naime, predmet istraživanja ovde nisu jednostavne korelacije, to jest fenomeni u prirodi koji će pokazivati jednostavno uniformno ponašanje “regresije prema medijani”, već suptilne međuzavisne relacije, odnosno fine promene u strukturama kao posledice složenih patofizioloških mehanizama, za koje se i ne mora očekivati da će se obavezno ponašati u skladu sa matematičkim modelima. U prilog ovome gočori i nalaz Wilks lambda testa kojim je potvrđena pouzdanost dobijenih podataka. Isto tako i činjenica da je dobijena dobra korelacija u R-square i Adjusted R-square parametrima tek kada su unete sve varijable u razmatranje, što samo govori o složenosti i međuzavisnosti njihovih relacija.

Pomenute korelacije su pri tom pokazane u dva smera – kako po pitanju postojanja značajnih

razlika u morfologiji nu. caudatusa, frontalnih režnjeva i, iako to indirektno proizilazi iz dobijenih rezultata, bočnih komora između grupe obolelih od šizofrenije i kontrole zdrave populacije, tako i korelacija dobijenih promena u okviru same grupe ispitanika. Ovde se moramo “ogradingi” u vezi predloženog zaključka postojanja morfometrijskih razlika bočnih komora između grupe obolelih i kontrolne grupe jer, kao što je rečeno, ovaj parametar nije bio jedan od ciljeva našeg ispitivanja i ovaj parametar nije neposredno meren.

Nije dokazana povezanost procesa na nivou bazalnih ganglija sa morfometrijskim promenama, odnosno znakom procesa, u drugim regionima mozga, izuzev frontalnih. U nekoliko slučajeva je postojala korelacija sa smanjenjem ukupne dužine mozga, al isvaki put uz prisutnu korelaciju promene u frontalnim režnjevima, što može objasniti ovaj rezultat, tako da nismo imali pokazatelj, pored pomenutog, promene u morfologiji drugih moždanih regiona. Otuda, možemo zaključiti da analize dobijenih rezultata ponavljano ukazuju na povezanost atrofičnih promena frontalnih režnjeva sa patološkim procesom šizofrenije. Rezultati postavljaju indiciju da bi, barem donekle, promene u samom jedru mogle biti primarni proces, a u frontalnom režnju, odnosno delovima koji su projekcijama neuronskih puteva povezani sa nu. caudatusom, sekundarni³⁸.

Značaj promene, odnos porasta parametra bikaudatne linije i FH linije i bikorporalne linije je dvostruk. S jedne strane direktno dokazuju porast dimenzija, odnosno ukupne zapremine repatog jedra, ali, istovremeno, predstavlja i indirektan, ali pouzdan pokazatelj i uvećanje zapremine komore, odnosno njenih frontalnih rogova³⁹. U prilog ovome ide i značaj povećanja vrednosti fronto-rostralnog parametra, jer podsetimo da su analize dobijenih vrednosti morfoloških parametara svaki put kada su ukazivale na statistički značajno povećanje vrednosti parametara koji su se odnosili direktno na nu. caudatus, ukazivale i na povećanje fronto-rostralnog parametra, isto tako statistički značajno. Imajući u vidu anatomske odnose nu. caudatusa i

frontalnih rogova bočnih komora ovo je jedino moguće, ili barem najizglednije u situaciji kada pored uvećanja samog jedra imamo i deformaciju frontalnih rogova, što može biti posledica samo njihovog uvećanja. Imajući u vidu prirodu procesa, možemo slobodno zaključiti da je, što bi verujemo dodatna morfometrijska analiza strukture frontalnih režnjeva bez sumnje i pokazala, to posledica atrofije frontalnih režnjeva⁴⁰.

Uzevši u obzir prethodnu diskusiju, možemo zaključiti da je uvećanje zapremine nu. caudatusa jedan od patoanatomskih susprata šizofrenije, kao i atrofija frontalnog režnja i uvećanje zapremine bočnih komora.

Naravno, na kraju se postavlja, ostaj pitanje uzroka ili uzroka ovih promena, shodno tome i patofiziološkog, odnosno patoanatomskog procesa šizofrenije, o čemu je već bilo reči (videti Uvod). Danas znamo mnogo, no dokazi su još uvek heterogeni i podložniraspravi i reevaluaciji, mnoga pitanja su još uvek otvorena. Dva vodeća hipotetička modela nastanka šizofrenije (videti Uvod) imaju svoje argumente koji govore u prilog njima, ali i protiv njih. Ova dva modela najbolje objašnjavaju do sada postojeće podatke i zapažanja u vezi etiopatogeneze šizofrenije. Iako međusobno suprotstavljeni, oni imaju i važnih dodirnih tačaka tako da će se, verovatno, pokazati da je pravi, sveobuhvatni model negde na pola puta između ova dva.

Ovaj rad nema pretenzije da nametne mišljenje kao konačni odgovor na neko pitanje. Namera nam je bila da originalnim setom rezultata i njihovom objektivnom statističkom analizom pokušamo da damo merljiv doprinos rastućem telu podataka koji se bave tako širokom i značajnom temom kao što je shizofrenija. Svedoci smo da, i pored svakodnevnih napora naučnika širom sveta iz različitih oblasti, čije se sfere interesovanja i aktivnosti prepliću na ovom zajedničkom polju, i rastućeg znanja na ovu temu, pored mnogo onoga što znamo, postoji još mnogo pitanja oko kojih se lome koplja, koja zahtevaju dodatna ispitivanja, potvrde i razrešenja.

To je ono što je zapravo i bila klica koja nas je ponukala da krenemo u ovu istraživačku priču. U istraživačkoj priči o patofiziologiji, patoanatomiji, mehanizmima nastanka, razvoja, kliničkoj slici, terapiji i prognozi šizofrenije, nijedno istraživanje ne može polagati pravo na konačnu reč i monopol na istinu. Implikacije tog združenog napora su veliki, a cilj značajan i zajednički – da dubljom i suštinskom spoznajom, odnosno razumevanjem mnogobrojnih aspekata ove bolesti uvek iznova iznalazimo efikasnije strategije za lečenje i da, nakon onog prvog etičkog principa medicine “*primum non nocere*”, pomognemo onima kojima je to potrebno.

Na kraju još reći da se nadamo da smo uspeli da damo koristan potvrđan doprinos jednom važnom aspektu istraživačkih napora na ovom polju.

6. ZAKLJUČCI

Kako je napred navedeno, na početku ovog istraživanja postavljena su dva osnovna cilja, odnosno pitanja na koja je ova studija pokušala da da odgovor – utvrđivanje razlika anatomsko-morfoloških karakteristika nu. caudatusa kod obolelih od shizofrenije u odnosu na zdravu populaciju, kao i procena postojanja i značaja razlika praćenih morfometrijskih parametara u okviru grupe obolelih.

Definisana je radna istraživačka hipoteza o postojanju razlika u morfološkim karakteristikama nu. caudatusa kod obolelih od šizofrenije u odnosu na zdravu populaciju, kao i njihove korelacije sa patogenezom shizofrenije.

Na osnovu dobijenih rezultata i njihove analize doneti su sledeći zaključci :

- Vrednosti morfometrijskih parametara nu. caudatusa se značajno razlikuju kod obolelih od shizofrenije u odnosu na zdravu populaciju, u smeru uvećanja svih pojedinačnih posmatranih parametara, samim tim i ukupnog volumena i promena oblika repatog jedra. Stepem promena dimenzija repatog jedra je dovoljno izražen da se može govoriti o značajnoj makromorfološkoj promeni.
- Pouzdanost postavljenog model istraživanja pokazana je sprovedenim statističkim analitičkim testovima, samim tim i pouzdanost dobijenih rezultata i naših zaključaka.

- Pokazan je visok stepen međuzavisnosti, odnosno međuticaja pojedinih morfoloških parametara koji se odnose pre svega na nu. caudatus I veličinu frontalnog režnja u grupi obolelih od shizofrenije. Ovaj uticaj je po principu pozitivne korelacije.
- Iako to nije bio osnovni cilj istraživanja, na osnovu rezultata dobijene su jake indicije o postojanju značajnih atrofičnih promena frontalnih režnjeva, kao i uvećanja zapremine bočnih komora u grupi obolelih u odnosu na zdravu populaciju.

Potvrđena je pretpostavka radne hipoteze o postojanju statistički značajne razlike u anatomskim, odnosno morfološkim i topografskim promenama parametara nu. caudatusa kod obolelih od shizofrenije u poređenju sa kontrolnom zdravom grupom, kao i značaja varijacija i međusobnog uticaja pojedinih od ispitivanih parametara u okviru grupe obolelih. Ovo ukazuje na to da promene nu. caudatusa predstavljaju jedan od patoanatomskih supstrata shizofrenije sa značajnom ulogom u njenoj patogenezi.

7. REFERENCE

1. Shuji Iritani : What Happens in the Brain of Schizophrenia Patients : An Investigation From The Viewpoint of Neuropathology. Nagoya J. Med. Sci. 75. 11 ~ 28, 2013
2. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593–624.)
3. S. Heckers¹, H. Heinsen^a, Y. Heinsen^a, H. Beckmann : Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: A volumetric postmortem study. *Biological Psychiatry*, Volume 29, Issue 6, 15 March 1991, Pages 556–566
4. N Okada, M Fukunaga, F Yamashita, et all : Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* advance online publication 19 January 2016; doi: 10.1038/mp.2015.209.
5. Kempton MJ¹, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE : Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res.* 2010 Jul;120(1-3):54-62
6. Zampieri E, Bellani M, Crespo-Facorro B, Brambilla P. : Basal ganglia anatomy and schizophrenia: the role of antipsychotic treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2014 Dec;23(4):333-6. doi: 10.1017/S204579601400064X. Epub 2014 Oct 22.

7. Nathan L. Hutcherson, David G. Clark, Mark S. Bolding, David M. White Adrienne C. Lahti : Basal ganglia volume in unmedicated patients with schizophrenia is associated with treatment response to antipsychotic medication. *Psychiatry Research: Neuroimaging* Volume 221, Issue 1, 30 January 2014, Pages 6–12
8. Robert W. McCarley, Cynthia G. Wible, Melissa Frumin, Yoshio Hirayasu, James J. Levitt, Iris A. Fischer, Martha E. Shenton : MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, Volume 45, Issue 9, May 1999, Pages 1099–1119
9. Sander V. Haijma, Neeltje Van Haren, Wiepke Cahn, P. Cédric M. P. Koolschijn, Hilleke E. Hulshoff Pol René S. Kahn : Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 39, Issue 5, Pp. 1129-1138.
10. Ulysses S Torres, Eduardo Portela-Oliveira, Stefan Borgwardt, Geraldo F Busatto : Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013 **13**:342
11. Woodward ND¹, Karbasforoushan H, Heckers S. : Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Oct;169(10):1092-9.
12. Tobias Bracht^a, Susanne Schnell, Andrea Federspiel et al : Altered cortico-basal ganglia motor pathways reflect reduced volitional motor activity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 143, Issues 2–3, February 2013, Pages 269–276

13. Mingjun Duan, Xi Chen, Hui He, Yuchao Jiang, Sisi Jiang, Qiankun Xie, Yongxiu Lai, Cheng Luo, Dezhong Yao : Altered Basal Ganglia Network Integration in Schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 561.
14. Christian Knöchel Michael Stäblein David Prvulovic : Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment. *Schizophrenia Research*, Volume 171, Issues 1–3, March 2016, Pages 140–148.
15. Heckers S¹, Heinsen H, Heinsen Y, Beckmann H. : Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study. *Biol Psychiatry.* 1991 Mar 15;29(6):556-66.
16. Peter Falkai, Bernhard Bogerts, Thomas Schneider, Benno Greve, Ute Pfeiffer, Kirsten Pilz, Carmelita Gonsiorczyk, Catherine Majtenyi, Imre Ovary : Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research*, Volume 14, Issue 2, January 1995, Pages 161–176
17. Mamah D, Harms MP, Wang L, Barch D, Thompson P, Kim J, Miller MI, Csernansky JG : Basal ganglia shape abnormalities in the unaffected siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2008 Jul 15;64(2):111-20.

18. Fay Y, Womer, Lei Wang, Kathryn Alpert, Matthew J. Smith, John G. Csernansky, Deanna Barch, and Daniel Mamah : Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Aug 30; 223(2): 75–83.
19. P. Fusar-Poli, R. Smieskova, M.J. Kempton, B.C. Ho, N.C. Andreasen, S. Borgwardt : Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep; 37(8): 1680–1691.
20. Guo W, Song Y, Liu F, Zhang Z, Zhang J, Yu M, Liu J, Xiao C, Liu G, Zhao J : Dissociation of functional and anatomical brain abnormalities in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2006 Jul 1;60(1):32-9.
21. Staal WG¹, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS : Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry.* 2000 Mar;157(3):416-21.
22. Mohamed El-Sayed, MD, MSC, PhD; R. Grant Steen, PhD et all. : Brain volumes in psychotic youth with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2010 Jul; 35(4): 229–236.
23. Daniel Schwarz , Tomas Kasparek : Brain morphometry of MR images for automated classification of first-episode schizophrenia. *Information Fusion, Volume 19, September 2014, Pages 97–102*

24. Daniel Mamah, Lei Wang, Deanna Barch, Gabriel A. de Erausquin, Mokhtar Gado, John G. Csernansky : Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 89, Issues 1-3, Pages 59-71, January 2007
25. Daniel Mamah, Lei Wang, John Csernansky, John Rice, and Deanna M. Barch. (2011). Morphometry of the amygdala, basal ganglia, hippocampus and thalamus in bipolar disorder and schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, September 2011 - Volume 26 - Issue - p e2–e3
26. Womer FY, Wang L, Alpert KI, Smith MJ, Csernansky JG, Barch DM, Mamah D. : Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014 Aug 30;223(2):75-83
27. Bernhardt Bogerts, MD; Elisabeth Meertz; Regina Schönfeldt-Bausch : Basal Ganglia and Limbic System Pathology in Schizophrenia - A Morphometric Study of Brain Volume and Shrinkage *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(8):784-791.
28. David Dean, Peter Buckley, Fred Bookstein, Janardhan Kamath, David Kwon, Lee Friedman, Christine Lys : Three dimensional MR-based morphometric comparison of schizophrenic and normal cerebral ventricles. *Visualization in Biomedical Computing*, Volume 1131 of the series Lecture Notes in Computer Science pp 361-372, February 2006.

29. Emma Perez-Costas, Miguel Melendez-Ferro, and Rosalinda C. Roberts : BASAL GANGLIA PATHOLOGY IN SCHIZOPHRENIA: DOPAMINE CONNECTIONS and ANOMALIES. *J Neurochem.* 2010 Apr; 113(2): 287–302. Published online 2010 Jan 20. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06604.
30. Maxime Cazorla, Fernanda Delmondes de Carvalho, Muhammad O. Chohan, Mariya Shegda, Nao Chuhma, Stephen Rayport, Susanne E. Ahmari, Holly Moore, Christoph Kellendonk : Dopamine D2 Receptors Regulate the Anatomical and Functional Balance of Basal Ganglia Circuitry. *Neuron*, Volume 81, Issue 1, 8 January 2014, Pages 153–164
31. Malobabić Slobodan, Krivokuća Dragan, Puškaš Laslo et all : Osnovni principi funkcionalne neuroanatomije. Beograd, 2007.
32. Hannan KL, Wood SJ, Jyng AR, et al.: Caudate nucleus volume in individuals at ultra – high risk of psychosis:cross-sectional magnetic resonance imaging study.*Psychiatry Res: Neuroimaging* 2010; 182:223–230
33. James J. Levitt,Styner Marc, NiethammerSylvain Bouix, Min-Seong Koo, Martina M. Voglmaier, Chandlee C. Dickey, Margaret A. Niznikiewicz, Ron Kikinis,W. McCarley Robert,Martha E. Shentona. Shape abnormalities of caudate nucleus in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 2009 May; 110(1-3): 127–139.
34. Sophia Mueller,Danhong Wang; Ruiqi Pan, Daphne J. Holt,; Hesheng Liu. Abnormalities in Hemispheric Specialization of Caudate Nucleus Connectivity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(6):552-560.

35. James J. Levitt, Carl-Fredrik Westin, Paul G. Nestor, Raul S.J. Estepar, Chandlee C. Dickey, Martina M. Voglmaier, Larry J. Seidman, Ron Kikinis, Ferenc A. Jolesz, Robert W. McCarley, Martha E. Shenton. Shape of Caudate Nucleus and Its Cognitive Correlates in Neuroleptic-Naive Schizotypal Personality Disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Jan 15; 55(2): 177–184.
36. <https://www.coursera.org/lecture/linear-regression-business-statistics/hypothesis-testing-in-a-linear-regression-gqxpq>.
37. Mohamed Ahmed, Dara M Cannon, Cathy Scanlon, Laurena Holleran, Heike Schmidt, John McFarland, Camilla Langan, Peter McCarthy, Gareth J Barker, Brian Hallahan, Colm McDonald. Progressive Brain Atrophy and Cortical Thinning in Schizophrenia after Commencing Clozapine Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Sep; 40(10): 2409–2417.
38. Meduri M, Bramanti P, Ielitto G, et al.: Morphometrical and morphological analysis of lateral ventricles in schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2010; 183:52–58.
39. Nebojša Milovanović, Aleksandar Damjanović, Laslo Puškaš, Srđan Milovanović, Dragana Duišin, Miloš Mališ, Gordana Stanković, Anka Ranković Milan Latas, Branka F. Filipović, Branislav R. Filipović. Reliability of the bicaudate parameter in the revealing of the enlarged lateral ventricles in schizophrenia patients. *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 2, pp 150-156.
40. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:1–52.

Spisak Skraćenica

BK - bikorporalna linija

CC - bikaudatna linija

Fr - frontorostralna linija

FRL - leva frontorostralna distanca

FRD - desna frontorostralna distanca

MR - magnetna rezonanca

NcC - (lat.nucleus caudatus) - repato jedro

ROI - eng. "regions of interest" - predeli od interesovanja

VL - (lat. ventriculus lateralis)-bočna komora

VNCL - volumetrijski parametri levog repatog jedra

VNCR - volumetrijski parametri desnog repatog jedra

BIOGRAFIJA

Dr Nebojša Milovanović rođen je 12.08.1961.godine u Beogradu. Osnovnu školu I Gimnaziju je završio u rodnom gradu. Stomatološki fakultet u Beogradu je upisao 1981.godine, a diplomirao je 1988.godine sa srednjom ocenom 8.51. Nakon diplomiranja, obavio je lekarski staž I položio državni ispit. NaAnatomskom institutu u Beogradu zaposlen je 1.07.1996.godine. NaAnatomskom institute Stomatološkog fakulteta je proveo četiri godine u zvanju asistenta pripravnika.

Poslediplomske studije iz oblasti Kliničke I primenjene anatomije je upisao 1996.godine. Godine 1997. Odobrena mu je magistarska teza pod nazivom: “Morfološke I metričke karakteristike kraniofacijalnog skeletal srednjvekovnog srpskog stanovništva”. Mentor rada je dila Doc.dr Marija Đurić-Srejić, a komentor prof.dr Dinka Mucić. Magistarski rad je odbranio 14.07.1999.godine.

....Od oktobra 2002.godine je zaposlen 5 godina na Višoj medicinskoj školi u Čupriji u zvanju Višeg predavača.

....U dosadašnjoj bibliografiji ima 5 radova I učešće u 3 knjige I 1 anatomskom atlasu.

....Član je Srpskog Anatomskog Društva.

....Oženjen je I ima dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Nebojša D. Milovanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Morfometrijske karakteristike repatog jedra (NC. Caudatusa) kod obolelih od shizofrenije“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19.07.2018



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Nebojša D. Milovanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Morfometrijske karakteristike repatog jedra (NC. Caudatusa) kod obolelih od shizofrenije

Mentor Prof. dr. Branislav Filipović

Potpisani _____

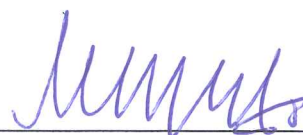
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19.07.2018



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“ Morfometrijske karakteristike repatog jedra(NC. Caudatusa) kod obolelih od shizofrenije “
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 19.07.2018

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.