

# POVEZANOST VOLUMETRIJSKIH PROMJENA MOZGA U SHIZOFRENIH BOLESNIKA S KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA BOLESTI

---

**Ružić Baršić, Antonija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:701425>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Antonija Ružić Baršić**

**POVEZANOST VOLUMETRIJSKIH PROMJENA MOZGA U SHIZOFRENIH  
BOLESNIKA S KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA BOLESTI**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2021.**

Doktorska disertacija izrađena je u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

Mentorica rada: Prof. dr. Gordana Rubeša, dr.med.

Komentor rada: Prof. dr. Damir Miletić, dr.med.

Rad ima 107 listova.

## **Zahvala i posveta**

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Želim se zahvaliti kolegama i suradnicima koji su mi pomogli pri izradi doktorske disertacije:

- prof. dr. Gordani Rubeša, na mentorstvu, uloženoj energiji, velikoj pomoći tijekom izrade doktorske disertacije i podršci tijekom moje profesionalne karijere
- prof. dr. Damiru Miletiću, na komentorstvu, stručnoj i dragocjenoj pomoći pri izradi ovog rada
- kolegi dr. sc. Ronaldu Antulovu na zajedničkom radu, na prvim koracima u neuroradiologiji i znanstvenom istraživanju, a čija pomoć i iskustvo je dalo nezamjenjiv doprinos u ovom istraživanju
- doc. dr. Lei Gudelj na stručnoj pomoći
- djelatnicima Kliničkog zavoda za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka na izvođenju pretraga

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj obitelji na razumijevanju i podršci.

Rad posvećujem mojoj majci i očuhu zbog nesebične ljubavi, bezuvjetne pomoći i podrške tijekom mog života i školovanja.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....                                    | 1  |
| 1.1. Shizofrenija.....                           | 1  |
| 1.2. Povijest shizofrenije .....                 | 1  |
| 1.3. Epidemiologija shizofrenije.....            | 2  |
| 1.4. Etiologija shizofrenije.....                | 3  |
| 1.4.1. Neurorazvojna hipoteza .....              | 4  |
| 1.4.2. Neurodegenerativna hipoteza.....          | 4  |
| 1.4.3. Neurotoksična hipoteza.....               | 5  |
| 1.4.4. Dopaminska hipoteza.....                  | 6  |
| 1.4.5. Serotoninska hipoteza .....               | 7  |
| 1.4.6. Noradrenalinska hipoteza.....             | 7  |
| 1.4.7. Glutamatna hipoteza .....                 | 7  |
| 1.4.8. Kolinergijska hipoteza .....              | 8  |
| 1.4.9. GABA hipoteza.....                        | 9  |
| 1.4.10. Teorija centralne sinteze proteina ..... | 9  |
| 1.4.11. NCAM hipoteza .....                      | 10 |
| 1.4.12. Imunološka hipoteza .....                | 11 |
| 1.5. Neurooslikavanje u shizofreniji.....        | 11 |
| 2. HIPOTEZA .....                                | 14 |
| 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....                     | 15 |
| 4. ISPITANICI I METODE .....                     | 16 |
| 4.1. Ustroj studije.....                         | 16 |
| 4.2. MR i VBM analiza .....                      | 16 |
| 4.3. Statističke metode.....                     | 18 |
| 5. REZULTATI.....                                | 19 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.1. Karakteristike grupa .....                         | 19  |
| 5.2. Rezultati statističke analize između skupina ..... | 33  |
| 5.3. Rezultati VBM analize .....                        | 49  |
| 6. RASPRAVA.....  | 77  |
| 7. ZAKLJUČCI.....                                       | 81  |
| 8. SAŽETAK.....   | 82  |
| 9. SUMMARY .....  | 84  |
| 10. LITERATURA.....                                     | 86  |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                                     | 102 |

## POPIS KRATICA

|        |   |
|--------|---|
| BT     | bijela tvar   |
| CGI    | klinička globalna impresija (prema engl. <i>Clinical Global Impression</i> )  |
| CPSR   | centralna sinteza proteina (prema engl. <i>Central Protein Synthesis Rate</i> )   |
| CST    | cerebrospinalna tekućina  |
| CT     | kompjutorizirana tomografija (prema engl. <i>Computed Tomography</i> )  |
| DARTEL | vrsta algoritma za obradu slike (prema engl. <i>Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra</i> )             |
| DBM    | morfometrija temeljena na deformaciji (prema engl. <i>Deformation-Based Morphometry</i> )   |
| DSM-5  | Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti (prema engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5</i> ) |
| DUP    | trajanje neliječene psihoze (prema engl. <i>Duration Of Untreated Psychosis</i> )   |
| GABA   | gamma-aminobutirična kiselina   |
| IDF    | predložak za individualnu deformaciju polja (prema engl. <i>Individual Deformation Fields</i> )   |
| MNI    | Montreal neurološki institut (prema engl. <i>Montreal Neurological Institute</i> )  |
| MPRAGE | vrsta sekvence u magnetnoj rezonanciji (prema engl. <i>Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo Sequence</i> )            |
| MR     | magnetska rezonancija (prema engl. <i>Magnetic Resonance</i> )  |
| NCAM   | adhezijska molekula na neuronu (prema engl. <i>Neural Cell Adhesion Molecule</i> )  |
| NMDA   | N-methyl-D-aspartat   |
| PANSS  | pozitivna i negativna sindromska skala (prema engl. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )                                       |
| PSA    | polisialična kiselina   |
| RBM    | morfometrija temeljena na regiji ili oznaci (prema engl. <i>Region - Or Label - Based Morphometry</i> )                                 |
| ST     | siva tvar   |
| SBM    | morfometrija temeljena na površini (prema engl. <i>Surface - Based Morphometry</i> )  |

TIV                    ukupni intrakranijalni volumen (prema engl. *Total Intracranial Volume*)  
VBM                    morfometrija temeljena na vokselima (prema engl. *Voxel-Based Morphometry*)



## 1. UVOD

### 1.1. Shizofrenija

Shizofrenija je teška kronična psihička bolest i najnepovoljniji psihijatrijski poremećaj. Početkom 21. stoljeća shizofrenija je i dalje najzagonetniji psihijatrijski poremećaj s nepotpuno razjašnjenim mehanizmima psihopatologije (1). Bolest prati mnogo složenih problema, a zbog kroničnog tijeka, čestih relapsa i težine bolesti, prati je sve veći teret narušenog socijalnog funkcioniranja, poremećenih obiteljskih odnosa te kronične nesposobnosti za rad koja je kod oboljelih od shizofrenije izraženija nego kod oboljelih od bilo kojeg drugog mentalnog poremećaja. Shizofrenija je stvarna bolest mozga ponekad s jednakom ili većom težinom od nekih drugih tjelesnih bolesti, koju najčešće prati stigmatizacija bolesnika, ali i stigmatizacija njegove obitelji.

Shizofreniju karakterizira skup različitih značajki i simptoma koji uključuju distorziju u razmišljanju i percepciji, kognitivna oštećenja, apatiju, poteškoće u komunikaciji, gubitak motivacije, ograničenje afektivne ekspresije (2). Simptomi shizofrenije dijele se na pozitivne, negativne, kognitivne i afektivne. Pozitivni simptomi uključuju halucinacije, sumanute ideje, poremećaje mišljenja i ponašanja. Negativni simptomi su emocionalna tupost, apatija i oskudan govor. Kognitivni simptomi se prezentiraju kao smetnje pamćenja, pažnje i apstraktnog mišljenja, a afektivni simptomi kao depresija i anksioznost (3 - 5).

Neurooslikavanje shizofrenije započelo je razvojem kompjutorizirane tomografije (CT), a nastavljeno magnetskom rezonancijom (MR). Prikaz morfologije mozga u bolesnika sa shizofrenijom dobivene prethodno spomenutim tehnikama je nespecifičan i ne pokazuje patološki supstrat odgovoran za nastanak bolesti, dok nadopuna standardnih tehnika neurooslikavanja kompjuterskom analizom dobivenih slika omogućuje detaljniju analizu mozga i ukazuje na nove aspekte u istraživanju shizofrenije.

### 1.2. Povijest shizofrenije

Duševne bolesti bile su prepoznate već u antičko doba u vrijeme Hipokrata (6), a kliničari koji su među prvima dali veliki doprinos razumijevanju shizofrenije krajem 19. i početkom 20. stoljeća su Morel, Kraepelin i Bleurel (7, 8).

Benedict Morel, francuski psihijatar je 1851. godine prvi put upotrijebio pojam *démence précoce* za shizofreniju i opisao je kao poseban oblik mentalnog oboljenja koji dovodi do intelektualnog propadanja i pojavljuje se rano u adolescenciji (9 - 11).

Emil Kraepelin je 1896. godine Morelov naziv *demence precoce* preveo u *dementia praecox* uz koju je opisao još jednu skupinu psihoza – manično-depresivnu koja, za razliku od ranije shizofrenije, ima bolju prognozu jer ne izaziva mentalnu deterioraciju. Primijetio je da određeni broj bolesnika s *dementiom praecox* ne razvije demenciju, ali pojedine simptome imaju cijeli život (12, 11).

Eugen Bleuler je početkom 20. stoljeća predložio promjenu naziva *dementia praecox* u skupinu shizofrenija. Termin shizofrenija izveo je iz grčkih riječi  $\delta\chi\mu\zeta\omega$  (schizo) = cijepam i  $\phi\rho\eta\nu$  (phren) = razum, duša, (rascjep duše/razuma) pri čemu je proširio koncepciju shizofrenije na heterogenu skupinu poremećaja temeljenu na gradaciji simptoma i ukazao je na važnost procesa mišljenja i emocionalnog statusa bolesnika (13, 11). Kraepelin i Bleuler su imali iznimno veliki utjecaj na modernu psihijatriju, osobito na kliničku praksu i istraživanja vezana za shizofreniju i njoj slične poremećaje (14).

Tijekom 20. stoljeća različiti dijagnostički koncepti pratili su shizofreniju te su doveli do široke palete interpretacije; no ključan doprinos u definiranju i dijagnosticiranju shizofrenije dala je Međunarodna pilot studija o shizofreniji započeta 1966. godine koju je sponzorirala Svjetska zdravstvena organizacija i koja je ukazala na konzistentnost i veliku podudarnost kliničkih nalaza ukoliko se koriste unaprijed definirani dijagnostički kriteriji (15, 16).

Napredak znanosti krajem 20. stoljeća omogućio je upotrebu novih metoda kao što su genetika, neurooslikavanje, psihofarmakologija, biokemija i druge te, svakako, razvoj moderne psihijatrije u istraživanju shizofrenije pri čemu su dobivene nove spoznaje za bolje razumijevanje mehanizama nastanka bolesti i ishoda njenog liječenja (16).

### 1.3. Epidemiologija shizofrenije

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu danas od shizofrenije boluje više od 21 milijuna ljudi, mnogi bolesnici su neprepoznati ili nisu u mogućnosti liječiti se, tek svaki drugi bolesnik je liječen (17).

Prevalencija shizofrenije dobivena iz 26 europskih studija je 0,25 – 0,53% (18). Zbog različite metodologije i populacije obuhvaćene u različitim regijama svijeta, rezultati nekih drugih studija bili su u rasponu od 0,12 do 2,2% (19 - 22). Meta-analiza koja je koristila istu metodologiju našla je manje varijacija u prevalenciji širom svijeta (23). Prema meta-analizi iz 2002. godine jednogodišnja prevalencija shizofrenije je 0,34%, a tijekom života 0,55% (24, 25). Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje 5 (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 – DSM-5*), prevalencija tijekom života iznosi 0,3

- 0,7% (26).

Neki prethodno navedeni autori analizirali su i incidenciju shizofrenije jer su podatci iz ranijih studija, zbog nejednako definiranih kriterija i zastupljenosti različitih regija, bili u širokom rasponu od 5 do 170 bolesnika na 100 000 stanovnika (27, 19) te su dobiveni podaci o 11,1 bolesnika na 100 000 stanovnika (24, 25).

Shizofrenija se pojavljuje relativno rano, najčešće u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi i traje cijeli život. Podjednako se javlja kod muškaraca i žena i razlikuje se u početku i tijeku bolesti (24, 19). U muškaraca se bolest javlja najčešće između 20. i 25. godine života, u žena u kasnim dvadesetima, a muškarci uglavnom imaju lošiji ishod (26). S obzirom na relativno rani nastanak bolesti, u periodu kada je socijalno sazrijevanje nepotpuno, socijalne vještine pojedinca su ograničene, prate ih doživotni socioekonomski nedostaci poput različitog stupnja nesposobnosti za rad, neadekvatnog obiteljskog funkcioniranja, a nerijetko i beskućništvo ili sklonost kriminalu. Niži socioekonomski status je prvenstveno posljedica bolesti, a nije njen uzrok (28, 29, 30).

Otprije je poznato da bolesnici oboljeli od shizofrenije imaju povećan mortalitet. To su primijetili Kraepelin i Bleuler koji su opisali podložnost shizofrenih bolesnika tuberkulozi, malnutriciji i suicidu (12, 13). Postotak smrtnosti od kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih i genitourinarnih bolesti također je veći nego u ostaloj populaciji. Mortalitet je dvostruko veći nego u općoj populaciji (31, 25). Suicid je u 10% slučajeva uzrok mortaliteta, češći je kod mlađih muškaraca i na početku bolesti (32).

#### **1.4. Etiologija shizofrenije**

Shizofrenija je velik duševni poremećaj bez jasno objašnjenih mehanizama psihopatologije (1) i danas je u mnogo segmenata ostao nepoznanicom, što rezultira heterogenošću u mnogim aspektima (33). Heterogenost je prisutna i u etiologiji, postoji više različitih teorija koje ne objašnjavaju u potpunosti etiologiju shizofrenije. Brojna desetljeća, ali i više od stoljeća proučavanja shizofrenije, nisu dovela do značajnog otkrića, ali zamjetan je postupan napredak u otkrivanju čimbenika rizika i razjašnjavanja kompleksne etiologije (34).

Otkrića pojedinih molekula, a u novije vrijeme i neurotropina (35), povezuju se s intenzitetom simptoma i specifičnim kliničkim manifestacijama shizofrenije. U posljednje vrijeme kao uzrok shizofrenije spominje se i upalni proces (36). Svi poznati mehanizmi uključuju brojne promjene od genetike, anatomije, imunologije, neurotransmisije do fenotipa te je moguće očekivati da će rezultirati makroskopskim promjenama mozga.

### 1.4.1. Neurorazvojna hipoteza

Neurorazvojna i neurodegenerativna hipoteza su zadnjih nekoliko desetljeća bile vodeće teorije u razjašnjavanju etiologije shizofrenije.

Neurorazvojna hipoteza uključuje prenatalno, perinatalno ili periadolescentno nastala oštećenja mozga koja su započela znatno ranije od nastanka prvih znakova bolesti, a posljedica su kombinacije genetskih i okolišnih čimbenika te neurokemijskih alteracija (37-39). Posebnu skupinu koja je bila predmet brojnih istraživanja predstavlja rijetka grupa izrazito teškog oblika shizofrenije koja se javlja u ranom djetinjstvu. Razlikuju se dva entiteta – shizofrenija ranog nastanka u djetinjstvu i shizofrenija koja se pojavljuje u adolescenciji prije 17. godine života; a obje prati različit stupanj motornog oštećenja, socijalnog i intelektualnog funkcioniranja i teškoće govora te strukturne promjene mozga u smislu smanjenja volumena sive i bijele tvari (ST i BT) (40, 41). Međutim, većina bolesnika obolijeva od shizofrenije u mlađoj odrasloj dobi, kad je završena maturacija mozga.

Nađeno je više gena i proteina koji su zbog abnormalnog neuralnog razvoja, poremećene migracije i sinaptičke plastičnosti odgovorni za promijenjen razvoj određenih struktura mozga i pojave abnormalne neurotransmisije - zbog toga bolesnici sa shizofrenijom ranijeg nastanka lošije socijalno funkcioniraju i prije pojave bolesti (40 - 43). Ovakva teorija smatra se “statičkom” (44), a mnoga istraživanja ukazala su na dinamičke i progresivne promjene mozga i kod bolesnika s ranim nastupom bolesti i u kroničnoj shizofreniji zbog čega oštećenja mozga koja prate shizofreniju nije nužno vezati za prenatalni ili postnatalni period (42). Pojedini geni odgovorni za nastanak bolesti također pokazuju brojne varijacije u aktivnosti i ekspresiji u različitim fazama odrastanja i razvoja te u različitim regijama mozga (42), zbog čega se neurorazvojna teorija nije pokazala najprikladnijom.

### 1.4.2. Neurodegenerativna hipoteza

Ishodište neurodegenerativne hipoteze je Kraepelinova “*dementia praecox*” koja ukazuje na kronično i progresivno psihičko i fizičko propadanje bolesnika nakon čega oporavak nije moguć. Većina bolesnika ima progresivni tijek bolesti različitog stupnja. Pogoršanje je povezano s brojem relapsa i dužinom trajanja pozitivnih simptoma bolesti (45). Svega do 14% bolesnika se relativno oporavi unutar prvih 5 godina od pojave bolesti (46).

Neke *postmortem* analize nisu dokazale gliozu (47), a druge su pokazale područja glioze u mozgovima bolesnika za što je odgovorna toksičnost posredovana glutamatom koja dovodi do apoptoze stanica (48) čije su ishodište najčešće oligodendrociti (49). Smatra se da smanjeno formiranje inhibitornih sinapsi i ekscesivno smanjenje ekscitatornih sinapsi tijekom trajanja bolesti može biti odgovorno za smanjenje količine sive tvari osobito frontalnih režnjeva gdje dovodi do ekscitatorno-inhibitornog disbalansa prefrontalnog korteksa (50). Mehanizam koji se spominje kao mogući uzrok neurodegeneracije je poremećena aktivnost sinapsi što rezultira gubitkom neuropila (51), smanjenim brojem piramidalnih stanica u talamokortikalnom i kortikokortikalnom putu s posljedičnom redukcijom bijele tvari te proširenjem komornog sustava, vjerojatno zbog atrofije aksona, genetski uvjetovanih promjena mijelina ili zbog neprepoznatih infekcija. Takvi nalazi izraženiji su u bolesnika s težim kognitivnim oštećenjem i ukazuju na lošu prognozu i loš terapijski odgovor (52).

Shizofreniju prate i kemijske alteracije brojnih neurotransmitera što, u konačnici, dovodi do neurodegeneracije (53). Neurodegeneraciju mozga su potvrdile brojne morfološke i funkcionalne te longitudinalne neuroslikovne studije (54-56).

S obzirom da neurorazvojna i neurodegenerativna teorija imaju poveznice, javila se ideja za povezivanjem te je redefinirana i predložena zajednička teorija – progresivni neurorazvojni poremećaj (57) – koja obuhvaća pretpostavke da bolest ima podlogu u prenatalnom razvoju i da progredira do praga nakon kojeg slijedi postupni gubitak volumena mozga što dovodi do kognitivnog i funkcionalnog zatajivanja (58, 59).

### 1.4.3. Neurotoksična hipoteza

Neurotoksična hipoteza se temelji na Kraepelinovoj ideji o povezanosti kliničkog pogoršanja i oštećenja mozga. Teoriju je predložio Wyatt koji je istraživao učinak neuroleptičke terapije na prirodni tijek shizofrenije pri čemu je uočio da je psihoza biološki toksična (45). U prilog neurotoksičnosti govori i trajanje neliječene psihoze (engl. *duration of untreated psychosis* – DUP) koje ukazuje na lošiji ishod bolesti (60).

Neurotoksičnost je posljedica stalne izloženosti neurokemijskim poremećajima koji predstavljaju stresore oslobođene u psihotičnoj epizodi, a hormoni povezani sa stresom dovode do funkcionalnih i strukturnih promjena mozga (61). Dosad nisu rađene neuroslikovne studije koje bi potkrijepile toksični učinak psihoze, a što bi se djelomično moglo objasniti neuroprotektivnim učinkom antipsihotika (62, 63).

Neurotoksičnost djelomično može objasniti DUP i koja može potaknuti ekscitotoksično

oštećenje (64) koje se manifestira kao neurotoksični inzult (65). DUP se povezuje s postojanjem abnormalnosti mozga (66).

#### 1.4.4. Dopaminska hipoteza

Duga je povijest ideje da je osnova shizofrenije abnormalna neurotransmisija, a upravo je dopamin imao trajniju ulogu u teoriji biokemijske osnove shizofrenije. Sredinom sedamdesetih godina prošlog stoljeća dobiveni su prvi rezultati o mogućoj ulozi dopamina u etiologiji shizofrenije. Teorija je do danas imala nekoliko verzija. Najstarija verzija temelji se na Carlssonovom otkriću dopaminske neurotransmisije (67) koja naglašava učinak hiperdopaminergije u smislu prekomjerne dopaminske neurotransmisije i potrebi blokiranja dopaminskih receptora prilikom liječenja psihoze (68). U to vrijeme se istraživala povezanost aktivacije cijele palete dopaminskih receptora i simptoma koji prate shizofreniju (69, 70).

Modificirana verzija dopaminske hipoteze (71) govori o hiperaktivnosti dopaminske transmisije mezolimbickog područja i hipoaktivnosti dopamina u prefrontalnom korteksu (72). Disregulacija je razmatrana u amigdalama, cingulatnom korteksu i hipokampalno (73, 74).

Budući da je dopaminska hipoteza rezultirala mnogim znanstvenim radovima i ona je ujedno jedna od najistraživanijih etiologija shizofrenije, smatra se da je upravo disregulacija dopaminskih receptora odgovorna za nastanak pozitivnih simptoma shizofrenije. S vremenom se pokazalo da ova teorija ima mnogo nedostataka te je 2009. godine predložena revizija koja je pokušala objediniti prijašnje teorije i nove dokaze te je ukazala na zajednički put dopaminske disregulacije. Teorija ima temelj u presinaptičkoj striatalnoj hiperdopaminergiji koja može nastati zbog poremećenog otpuštanja ili sinteze dopamina, uvjetovana je okolišem i genetskim čimbenicima (75). Disregulacija dopamina ima važne kliničke implikacije osobito na prodromalne simptome shizofrenije, a isto tako proučavanje dopaminske hipoteze imalo je i ima važne implikacije na sadašnju i buduću farmakoterapiju shizofrenije (76). S obzirom da su kortikalni i subkortikalni dopaminski sustav u međusobnoj interakciji te u interakciji s drugim neurotransmiterima, poremećena dopaminska aktivnost može biti rezultat alteracije drugih neurotransmitera (25).

Iako je dopaminska hipoteza najstarija i najviše proučavana biokemijska hipoteza shizofrenije, još uvijek ne može objasniti sve simptome povezane s bolešću. Iz tog razloga daljnja istraživanja su usmjerena i na druge neurotransmitterske sustave koji su također djelomično rasvijetlili i nadopunili postojeće hipoteze.

#### 1.4.5. Serotoninska hipoteza

Smatra se da abnormalna neurotransmisija serotonina može biti uzrok shizofrenije, a još šezdesetih godina prošlog stoljeća uočeno je da serotoninska aktivnost u mozgu bolesnika može biti smanjena (77). Rane *postmortem* studije dokazale su povećanu razinu serotonina u subkorteksu putamena, *nucleusu accumbensu* i *globus pallidusu* (78), a smanjene u cingulatnom i frontalnom korteksu (79).

Kronični široko rasprostranjeni serotoninergički poticaj u moždanom korteksu kod shizofrenije najviše zahvaća prednji cingulatni korteks i dorzolateralni dio frontalnog režnja (80). Abnormalna serotoninska neurotransmisija pogotovo se povezuje s pojavom negativnih simptoma. Mjerenje serotoninske aktivnosti u cerebrospinalnom likvoru, trombocitima i u krvi često se nisu poklapala sa serotoninskom funkcijom (brojem i gustoćom receptora te serotoninskih metabolita) što djelomično može biti objašnjeno dugotrajnim liječenjem antipsihoticima, ali alteracije serotonina nisu dovoljne da u potpunosti objasne patofiziologiju shizofrenije (81). Isto tako, samo dio bolesnika sa shizofrenijom pokazuje poremećene vrijednosti serotonina što objašnjava neadekvatan terapijski odgovor na serotoninergične antipsihotike u pojedinih bolesnika (81).

#### 1.4.6. Noradrenalinska hipoteza

Budući da se noradrenalin sintetizira iz dopamina, Stein i Wise (82) su pretpostavili da bi noradrenalin mogao biti odgovoran u patofiziologiji shizofrenije (82). Hipoteza je prošla nekoliko revizija (83, 84) te je dokazano da je hiperaktivnost centralnog dopaminergičkog sustava odgovorna za nastanak pozitivnih simptoma, a hipoaktivnost dovodi do negativnih simptoma (85). Umjereni aktivnost noradrenalina omogućava kontrolu ponašanja i povećava kogniciju, ali visoke razine nastale pod dugotrajnim djelovanjem stresa dovode do isključivanja prefrontalnog korteksa što može narušiti kogniciju (86).

Mnogi antipsihotični lijekovi pokazuju afinitet za noradrenergične receptore i pokazali su se dobrima u liječenju simptoma i kognitivnih deficita (87, 88).

#### 1.4.7. Glutamatna hipoteza

Glutamatna hipoteza se temelji na poremećenoj funkciji N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora – podvrste glutamatnih receptora. Glutamat je najvažniji ekscitatorni neurotransmiter čiji su disbalans u cerebrospinalnoj tekućini prvi primijetili Kim i suradnici (89). Više studija je

pokazalo da su vrijednosti glutamata u medijalnom prefrontalnom korteksu povišene u neliječenih bolesnika sa shizofrenijom ili u bolesnika koji su prestali s liječenjem (90).

Glutamatna hipoteza je našla svoje uporište u brojnim istraživanjima na animalnim i humanim modelima te u farmakološkim studijama, a alteracije glutamata uzrokuju pozitivne, negativne i kognitivne simptome shizofrenije (91, 92). Mehanizmi su različiti i variraju od hipoaktivnosti do hiperaktivnosti i neurotoksičnosti uzrokovanoj glutatom, a koji svoje uporište imaju i u molekularnim mehanizmima te genskoj ekspresiji (93).

*Postmortem* i genetske studije su pokazale kompleksnu prirodu i mehanizme koji se temelje na glutamatnoj neurortransmisiji (94, 95). Promjene su uočene u vezivanju na glutamatne receptore, u transkripciji i proteinskoj ekspresiji u prefrontalnom korteksu, talamusima i hipokampusima oboljelih od shizofrenije (96).

#### 1.4.8. Kolinergijska hipoteza

Acetilholin je gotovo čitavo stoljeće poznat kao neurotransmiter u centralnom i perifernom živčanom sustavu i ima ključnu ulogu u mnogim funkcijama: u motorici, senzornoj percepciji, kogniciji, memoriji, uzbuđenju, pažnji, spavanju, nocicepciji, motivaciji, raspoloženju, nagrađivanju i neuroplastičnosti (97). Većina kolinergijskih neurona smještena je u Meynertovim bazalnim jezgrama i inerviraju moždanu koru i hipokampuse. Drugi dio neurona smješten je u moždanom deblu i bazalnim ganglijima, a pojedina istraživanja dokazala su abnormalnosti u podvrsti acetilholinskih receptora - muskarinskih u patofiziologiji shizofrenije (98).

Ova hipoteza se temelji na ključnoj ulozi kolinergijskog sustava koji je dijelom odgovoran za nastanak i liječenje shizofrenije, što su potvrdile mnoge studije. *Postmortem* studije su pokazale smanjen broj M<sub>1</sub> i M<sub>4</sub> muskarinskih receptora u bazalnim ganglijima, hipokampusima, cingulatnom korteksu i prefrontalnom korteksu (97). Slične promjene su nađene u bolesnika s bipolarnim poremećajem i velikom depresivnom epizodom (99).

Analiza gustoće muskarinskih receptora pokazala je značajnu redukciju [3H](R)-3-quinuclidinylbenzilat-a vezivanja na muskarinske receptore u frontalnom korteksu u bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi sa zdravim ispitanicima (100).

Ispitivani su i učinci različitih muskarinskih receptora na dopaminsku regulaciju. Interakcije muskarinskog i dopaminergičkog sustava su složene i ostaje nerazjašnjeno je li moguć povoljan učinak muskarinskih agonista uzrokovan direktnim muskarinskim djelovanjem ili je posljedica sekundarnog modulatornog učinka na dopaminergički sustav (101,



102). Muskarinsku hipotezu ne treba promatrati izolirano nego kao nadopunu ostalim hipotezama. Također, ostaje nepoznanica jesu li promjene muskarinskog kolinergičkog sustava u shizofreniji primarne ili su sekundarno uvjetovane (103, 104).

#### 1.4.9. GABA hipoteza

Hipofunkcija NMDA na interneuronima gamma-aminobutirične kiseline (GABA) može izazvati učinke slične shizofreniji. GABA je vodeći inhibitorni neurotransmiter u mozgu i ima glavnu ulogu u kontroli neuronalne aktivnosti. Deficit u produkciji inhibitorne GABA neurotransmisije može biti centralni element u patologiji shizofrenije. Da bi kognitivne funkcije bile adekvatne, bitan je sinkronicitet neurona kortikalnih regija. Upravo je GABA posredovana inhibicija odgovorna za sinkronicitet. Temeljem *postmortem* studija smatra se da bi deficit u inhibitornoj kortikalnoj neurotransmisiji mogao biti važan u razjašnjavanju patologije shizofrenije. Neuronalni sinkronicitet bi mogao biti ovisan o GABA posredovanoj neurotransmisiji, a disfunkcija GABA neurona u shizofreniji može dovesti do kognitivnih deficita i varijacije u neuronskom sinkronicitetu u kortikalnim putevima (105).

Disfunkcionalna inhibicija ekscitatornih neurona prefrontalnog korteksa i hipokampusa mogla bi biti odgovorna za disfunkciju kortikalne aktivnosti u bolesnika sa shizofrenijom (106). Spektroskopija magnetskom rezonancom pokazala je smanjenu koncentracija GABA-e u bazalnim ganglijima (107). Histološki je dokazano da je GABA deficit prisutan duž čitavog korteksa, a nije vezan za određene regije (108). Smanjena je i koncentracija GABA-e u vizualnom korteksu u bolesnika sa shizofrenijom (106).

#### 1.4.10. Teorija centralne sinteze proteina

Projekt humanog genoma (engl. *Human Genome Project*) međunarodni je program pokrenut 1990. godine. Cilj projekta je analiziranje i mapiranje svakog DNA materijala u čovjeku. Svrha projekta je lociranje svakog gena, njegove specifične strukture i funkcije, a smatra se da će posjedovanje takvih informacija imati velik značaj za ljudsko zdravlje i otkrivanje uzroka mnogih bolesti, uključujući i shizofreniju (109).

Pretpostavlja se da genetske i epigenetske varijante gena uključenih u proces signalne transdukcije, transkripcije, translacije konvergiraju ka krivulji centralne sinteze proteina (engl. *central protein synthesis rate* - CPSR) kao uobičajenom konačnom putu za kojeg se pretpostavlja da je odgovoran za gensku predodređenost za shizofreniju te otkriva međusobnu

povezanost nekoliko važnih hipotetskih modela. CPSR teorija pretpostavlja da se radi o oštećenju sinteze proteina i niskoj bazalnoj sintezi proteina, što može imati utjecaj na cijelo tijelo, posebice na stalno aktivne organe i organske sustave te na njihovu funkciju (to se prvenstveno odnosi na mozak, posebice njegovu koru i limbički sustav). Upravo ova teorija može objasniti većinu fenotipskih karakteristika shizofrenije. Do smanjene sinteze proteina mogu dovesti okolišni i genetski čimbenici (109).

Okolišna komponenta objašnjava se epigenetskom varijacijom gena stečenom intrauterino ili tijekom ranog života koja je dovela do smanjenja CPSR-a zbog deficita hormona ili faktora rasta, ali i latentne virusne infekcije mogu biti okidač za razvoj shizofrenije jer privremeno smanjuje sintezu tjelesnih proteina. Teoriju potvrđuje pozitivan učinak antipsihotičnih lijekova koji dovode do porasta sinteze centralnih proteina različitim mehanizmima. Ova hipoteza može objasniti 96% glavnih značajki shizofrenije, a koje se mogu uklopiti i povezati s ranijim teorijama i nalazima (110, 109).

Individualci s genetički i/ili epigenetički niskom bazalnom CPSR iskazuju razlike u rastu, metabolizmu, tjelesnoj građi, introverziji, pokornosti, aktivnostima, razmišljanju, kreativnosti, pamćenju, psihomotornim sposobnostima i kod njih je povećana mogućnost za razvoj shizofrenije. Varijacije CPSR-a mogu se različito manifestirati: izraženi manjak CPSR uzrokuje degeneraciju neurona, a porast CPSR-a tijekom remisije će dovesti do neuralnog remodeliranja.

Manji stupanj redukcije CPSR-a dovodi do prodromalne, depresivne i negativne simptomatologije. Jače izraženi nedostatak CPSR-a može rezultirati pozitivnim, disorganiziranim i katatonim simptomima (110, 109).

#### 1.4.11. NCAM hipoteza

Molekula adhezije živčanih stanica (engl. *Neural Cell Adhesion Molecule* – NCAM) je transmembranski protein u središnjem živčanom sustavu koji sudjeluje u neurogenezi i molekularnim sinaptičkim promjenama koji posreduju u učenju i memoriji (111). Varijante na alelima NCAM gena utječu na ekspresiju NCAM izoformi u središnjem živčanom sustavu i te promjene su uočene u shizofreniji (112, 113). Polisialična kiselina (PSA) je vezana za NCAM i utječe na NCAM funkcije i na rane razvojne procese koji uključuju neuroplastičnost, migraciju stanica i navođenje aksona te na formiranje sinapsi (114). PSA - NCAM vrijednosti su povišene u serumu bolesnika sa shizofrenijom; neovisno o medikamentnom liječenju, povezane su s negativnim simptomima i poremećajem memorije i koreliraju sa smanjenim volumenom

prefrontalnog korteksa (115). Uočena je i korelacija kognitivnih smetnji u shizofreniji s promijenjenim vrijednostima NCAM-a u serumu u bolesnika tijekom pojave prve epizode shizofrenije, a koji nisu bili pod medikamentnom terapijom (116).

#### 1.4.12. Imunološka hipoteza

U novije vrijeme spominje se i disregulacija imunoloških procesa u središnjem živčanom sustavu kao mogući uzrok shizofrenije (117). Genetske studije su pokazale povezanost shizofrenije i regije glavnog histokompatibilnog kompleksa na kromosomu 6p21.3 - 22.1 (50, 118) s nastankom komplement faktora (119). Dokazano je i da infekcija u ranoj životnoj dobi može biti okidač za razvoj shizofrenije (120), a dokazana je i podložnost bolesnika i njihovih rođaka raznim autoimunim bolestima te povećana sklonost bolesnika sa shizofrenijom prema razvoju autoimunih bolesti (121). U bolesnika sa shizofrenijom dokazana je i povećana serokonverzija (122). Mikroglia je u središnjem živčanom sustavu uz makrofage odgovorna za imunološki odgovor, a dokazano je da bolesnici sa shizofrenijom imaju gušću mrežu mikroglije (123, 124, 117).

#### 1.5. Neurooslikavanje u shizofreniji

Neurooslikavanje shizofrenije započelo je razvojem CT-a, a nastavljeno MR-om (125). Prvo oslikavanje MR-om ljudskog mozga učinjeno je 1977. godine (126) te je otad napravljen značajan napredak u neurooslikavanju. Danas su dostupne mnoge neinvazivne sekvence koje omogućuju strukturalnu, neurokemijsku ili funkcionalnu karakterizaciju mozga te praćenje bioloških i patoloških procesa (127).

MR je omogućio bolji prikaz anatomskih detalja, ali specifična patologija mozga vezana za shizofreniju nije utvrđena. S obzirom da su nalazi u bolesnika sa shizofrenijom dobiveni ranije spomenutim tehnikama nespecifični, nadopuna standardnih tehnika neurooslikavanja automatiziranom kompjuterskom analizom dobivenih slika omogućila je detaljniju analizu mozga i ukazala na nove aspekte u istraživanju shizofrenije. Jedna od takvih metoda je volumetrijska analiza mozga temeljena na vokselima (engl. *Voxel-Based Morphometry* - VBM) koja omogućuje mjerenje i usporedbu veličine i oblika mozga i moždanih struktura: ST, BT i cerebrospinalne tekućine (CST) te detekciju regija u kojima su promjene najizraženije (66). Daljnjim razvojem programa omogućena je analiza površine kore mozga: girifikacije i debljine. Program je razvijen u Njemačkoj, na Sveučilištu u Jeni pa je sada moguća primjena raznih

morfometrijskih metoda: VBM, analiza površine mozga (engl. *Surface-Based Morphometry* - SBM), analiza temeljena na deformaciji (engl. *Deformation-Based Morphometry* - DBM) i regionalnoj morfometriji (engl. *Region- Or Label-Based Morphometry* - RBM) (67).

Jedna od prvih meta-analiza je pokazala da su prisutne abnormalnosti volumena mozga u bolesnika sa shizofrenijom. Uvećan je volumen komornog sustava, a volumen mozga je reduciran, više na račun ST-a, nešto manje BT-a (128). Uočen je manji volumen mozga u bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na zdrave drugovoljce iste dobi (129). Mnoge studije pokazale su redukciju volumena ST-a u frontalnom, temporalnom i parijetalnom korteksu, hipokampusu, talamusu i cerebelumu, a uočeno je povećanje CST-a (41, 130, 109, 131). Također su utvrđene varijacije BT (132).

Meta-analiza koja je uspoređivala bolesnike u različitim stupnjevima bolesti je pokazala različite rezultate. Bolesnici koji su imali jednu epizodu shizofrenije, u usporedbi s kontrolnom skupinom imaju reduciran korteks u anteriornom girusu cinguli i u desnoj insuli. Kronični bolesnici imaju promjene u sličnim regijama i s propagacijom u superiornim temporalnim girusima, talamusu, posteriorni cingulatni i parahipokampalni girus. Osobe s visokim rizikom za razvoj shizofrenije (rođaci bolesnika) imaju reduciran volumen ST-a u anteriornom girusu cinguli, desnoj insuli, lijevoj amigdali, lijevom subkaloznom girusu i lijevom donjem frontalnom girusu (109).

U sličnoj meta-analizi koja je obuhvatila osobe s visokim rizikom za razvoj shizofrenije, kontrolnu skupinu i bolesnike sa shizofrenijom nađena je povezanost genetske dijateze sa značajnom redukcijom ST-a u lentiformnom nucleusu, amigdali/parahipokampalnom girusu i medijalnom prefrontalnom korteksu, a redukcija u obje insule, inferiornom frontalnom girusu, superiornom temporalnom girusu i anteriornom cingulatnom girusu je povezana s ekspresijom bolesti. U istoj meta-analizi, pet od devet studija nije našlo razlike između osoba s visokim rizikom i kontrolne skupine (133).

Na temelju neurorazvojne hipoteze utvrđen je veći i progresivni gubitak volumena ST-a u bolesnika u odnosu na zdrave (115). Promjene su, ako što je i ranije navedeno, najizraženije u frontalnom i temporalnom korteksu, lijevom hipokampusu, insuli i lijevoj amigdali. Lijeva amigdala je najviše zahvaćena u starijih bolesnika (114), a promjene su najizraženije u prvoj godini bolesti (116).

Ispitivan je i utjecaj okolišnih čimbenika na shizofreniju, u prvom redu komplikacije pri porodu i u trudnoći koje posebno utječu na smanjenje volumena u temporalnim režnjevima, osobito hipokampusu (119, 118). Uporaba kanabisa može povećati rizik nastanka bolesti (120).

U petogodišnjoj longitudinalnoj studiji utvrđen je znatan progresivni gubitak ST-a u bolesnika koji su koristili kanabis u odnosu na bolesnike koji nisu i u odnosu na kontrolnu skupinu (121).

Antipsihotički lijekovi imaju utjecaj na volumen ST-a. Primjena tipičnih antipsihotika može dovesti do smanjenja volumena bazalnih ganglija (122, 124) za razliku od atipičnih antipsihotika koji su pokazali neuroprotektivan učinak jer usporavaju gubitak moždanog tkiva (134 - 136).

Redukciju ST-a važno je promatrati u korelaciji s kliničkim karakteristikama te s onim što je utvrđeno u bolesnika koji su imali loš ishod liječenja (137, 136) kao i u bolesnika koji su imali dug DUP gdje su nađene promjene volumena ST-a temporalno, frontalno, okcipitotemporalno i hipokampalno (138), ali ne u svih bolesnika (139).

Dosadašnje studije pokazale su različit spektar strukturnih promjena mozga, uključujući i široko preklapanje rezultata unutar granica normale. Rezultati su različiti, čak i kada su uspoređivane slične skupine bolesnika (140).

Dosadašnji rezultati velikih epidemioloških istraživanja, kao i rezultati dobiveni VBM studijama pokazuju promjene ST-a u brojnim regijama, a heterogenost je rezultat širokog spektra kliničkih simptoma, dugog tijeka bolesti te brojnih fenotipskih varijanti bolesti dobivenih različitim neurobiološkim i neuropatološkim studijama u shizofreniji. U daljnjem tijeku istraživanja shizofrenije, važno je istražiti i usporediti fenotipske karakteristike koje bi mogle utjecati na pojavnost promjena ST-a u određenim regijama. Najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju najprominentnije strukturalne promjene limbičkog sustava, heteromodalnog asocijacijskog korteksa i talamusa (141, 142).

Predloženim istraživanjem dobit ćemo bolji uvid u strukturalne promjene mozga bolesnika sa shizofrenijom i procijeniti primjenjivost magnetske rezonancije u suvremenoj kliničkoj praksi na evaluaciju shizofrenije.

Još uvijek su nedovoljno istražene volumetrijske promjene mozga shizofrenih bolesnika u svijetu, a u Hrvatskoj takvih analiza nema.

**2. HIPOTEZA**

Volumen ST-a u shizofrenih bolesnika reduciran je u određenim regijama mozga.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### **Opći cilj:**

Kompjuterskom obradom slika dobivenih MR-om utvrditi odstupanja volumena ST-a i detektirati regije u kojima su promjene najizraženije u bolesnika sa shizofrenijom.

#### **Specifični ciljevi predloženog istraživanja su:**

1. utvrditi promjene volumena ST-a u bolesnika sa shizofrenijom
2. utvrditi povezanost promjena volumena ST-a s kliničkom slikom shizofrenije
3. utvrditi povezanost promjena volumena ST-a shizofrenih bolesnika s dužinom trajanja bolesti
4. utvrditi povezanost promjena volumena ST-a s brojem epizoda (akutizacija) shizofrenije
5. utvrditi povezanost volumena promjena ST-a s vremenom početka bolesti.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

U istraživanje je uključeno 50 zdravih dragovoljaca (kontrolna skupina) i 100 bolesnika sa shizofrenijom koji su slijedom pojavljivanja bili hospitalizirani ili uključeni u ambulatnu obradu na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u periodu od 2010. do 2013. godine. Bolesnicima je dijagnosticirana shizofrenija po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10 - deseta revizija (143) i DSM-5 (26).

Kontrolnu skupinu sačinjavali su zaposlenici Kliničkog zavoda za radiologiju i Klinike za psihijatriju te njihovi poznanici i rodbina, a kod kojih je prethodno isključena duševna bolest ili prethodno liječenje od duševne bolesti. U studiju nisu bili uključeni bolesnici ili dragovoljci kontrolne skupine ako su imali pozitivnu anamnezu na ozljedu mozga, operativni zahvat na mozgu, neurološku bolest, ako su nosioci trajnog elektrostimulatora srca ili u tijelu imaju metalno strano tijelo i trudnice.

U istraživanju se pratio intenzitet shizofrenije i intenzitet pojedinih skupina simptoma koji se procjenjuje ljestvicom pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale* - PANSS) (144) i *Clinical Global Impression* – CGI (145) koju je proveo specijalist psihijatar posebno educiran za provođenje ove ljestvice.

Na Kliničkom zavodu za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka izvršeno je snimanje mozga uređajem za MR jačine 1.5 Tesla, *MAGNETOM Avanto Siemens* (proizveden u Erlangenu, Njemačka), a dobivene slike obrađene su na osobnom računalu.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

### 4.2. MR i VBM analiza

Za snimanje mozgova MR-om korištena je 32-kanalna zavojnica za glavu. Dobivene su T1 slike u trodimenzionalnoj koronalnoj sekvenci *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo Sequence* (MPRAGE). Parametri skeniranja su: vrijeme ponavljanja = 2400 ms; echo vrijeme = 3,61 ms; zakretni kut = 8°; polje gledanja 240 x 240 mm; slikovna matrica 192 x 192; dva snimanja. Ukupno je po snimanju dobiveno 160 slika (debljine sloja 1.2 mm), sagitalne orijentacije.



Tako dobivene slike su kompjuterski obrađene i VBM je učinjen pomoću programskog modula CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) koji radi unutar programskog modula SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>), a pokreću se unutar programa MATLAB R2020 (<https://www.mathworks.com/>). Obrada MR slika je učinjena koristeći *bias* faktor korekcije za ispravljanje nejednakih polja nakon čega je učinjena segmentacija na ST, BT i CST i izračunat je ukupni intrakranijalni volumen (engl. *Total Intracranial Volume - TIV*) koristeći mape vjerojatnosti za ST. Tako dobivene slike ST-a su prostorno normalizirane po *Montreal Neurological Institute* (MNI) predlošku. DARTEL algoritam (engl. *Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra*) je korišten za difeomorfnu registraciju ST-a svih sudionika i stvoren je predložak za individualnu deformaciju polja (engl. *Individual Deformation Fields* IDF). IDF svakog sudionika je korišten za nelinearnu prostornu registraciju segmentirane ST u predlošku. Tako modulirana i normalizirana nelinearna segmentirana ST je zaglađena izotropnim Gaussovom filtrom pune širine na pola maksimuma od 8 mm.

Za statističku analizu dobivenih slika korišten je generalni linearni model implementiran u SPM12, definirane su grupe i varijable koje su uključivale dob i TIV i korištena je analiza kovarijanci (ANCOVA). Testiran je učinak bolesti, jedne epizode bolesti, više epizoda bolesti, kratkog i dugog trajanja bolesti, rane ili kasne pojave bolesti i kliničke slike mjerene PANSS-om. U komparaciji skupina bolesnika dodatno su korištene kovarijable: dužina trajanja bolesti i vrijeme pojave bolesti pri usporedbi bolesnika s različitim brojem epizoda, broj epizoda i dužina trajanja bolesti za usporedbu bolesnika s različitim vremenom pojave bolesti, broj epizoda i vrijeme pojave bolesti za usporedbu bolesnika ovisno o dužini trajanja bolesti te vrijeme pojave bolesti, broj epizoda i dužina trajanja bolesti u usporedbi skupina bolesnika s visokim ili niskim rezultatom u PANSS-u. Prag za klastere je bio 20 vokseli,  $p < 0,05$ , s FDR korekcijom za višestruke usporedbe.

Slikovni prikaz rezultata i detekcija koordinata promijenjenih regija ST-a u MNI prostoru učinjen je u programu xjView 9.7 (<https://www.alivelearn.net/xjview/>).

### 4.3. Statističke metode

Statistička obrada podataka provedena je pomoću statističkog softvera SAS© (Cary, NC.). U svrhu analize podataka koristila se opisna statistika uz vizualizaciju podataka te inferencijalna statistika i modeliranje.

U dijelu opisne statistike, prikazane su vrijednosti sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne i kvalitativne varijable korištene u istraživanju:

- a) za kvantitativne varijable: sredina, standardna devijacija, najmanja (minimalna) i najveća (maksimalna) vrijednost i medijan za kvantitativne
- b) za kvalitativne varijable: broj, postotak i ukupni broj opservacija po kategorijama varijable.

Rezultati su prikazani po kategorijama svih ključnih varijabli (tip ispitanika, broj epizoda, dužina trajanja bolesti, dob početka bolesti i ukupni PANSS) (tablice 5.1. - 5.10.).

Distribucija (razdioba) volumena ST prikazana je grafički po kategorijama ključnih varijabli uz pomoć dijagrama s pravokutnikom (slike 5.1. - 5.5.).

U cilju testiranja postavljene hipoteze i ciljeva istraživanja, koristila se inferencijana statistika i modeliranje. U okviru istih, korištene su sljedeće statističke metode: multipla regresija, analiza varijance i analiza kovarijance (SAS© procedure glm, glmselect, reg). U okviru odabranih modela testirana je značajnost razlika sredina (volumena ST) po različitim kategorijama ključnih varijabli kao i značajnost pojedinih faktora u modelu. Za rezultate testiranja pojedinih efekata u modelu korištene su sume kvadrata tipa III (146, 147). U svim statističkim testovima razina značajnosti postavljena je na vrijednost  $\alpha = 0,05$ .

Osim testiranja glavne hipoteze o značajnosti razlika po kategorijama ključne varijable i značajnosti faktora u pojedinom modelu, specifični ciljevi testirani su usporedbom odgovarajućih (odabranih) sredina metodom najmanjih kvadrata. Za test specifične ciljeve o razlikama prosjeka ST-a između pojedinih kategorija prediktorskih varijabli, koristio se t test. Radi boljeg razumijevanja i interpretacije rezultata pojedinih modela analize kovarijance, korištene su metode vizualizacije poput dijagrama raspršenja (slike 5.6. - 5.10.b).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike grupa

U tablici 5.1. prikazane su vrijednosti sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne varijable korištene u istraživanju po tipu ispitanika (bolesnici ili zdravi). Primjećujemo da je srednja vrijednosti za volumen ST-a kod zdravih ispitanika niža uz manje raspršenje nego što je to za bolesne (665,46; standardna devijacija 69,40 u odnosu na 624,75; standardna devijacija 99,66). Medijan iznosi 664 za zdrave i 627,5 za bolesnike, što upućuje da medijan ne odstupa znatno od aritmetičke sredine te je distribucija navedene varijable pravilna. Najmanja (minimalna) vrijednost volumena ST-a kod zdravih ispitanika iznosi 541, dok je ta vrijednost kod bolesnika 320. Razlike volumena ST-a po kategorijama ispitanika prikazane su grafički uz pomoć dijagrama s pravokutnikom na slici 5.1. Vidljiva je razlika u srednjoj vrijednosti (romb u pravokutniku) te razlike u medijanu (linija u pravokutniku). Također, vidljivo je da su vrijednosti volumena ST-a raspršene u području nešto nižih vrijednosti za bolesnike nego što je to za zdrave ispitanike (bočne linije pravokutnika označavaju raspon vrijednosti od 1. do 3. kvantila). Osim toga, uočljivo je da postoji nekoliko *outliera* (neobičnih, ekstremnih vrijednosti) u području izuzetno niskih vrijednosti volumena ST-a kod bolesnih ispitanika (iz tablice 5.1. vidljivo je da je minimalna vrijednost za bolesnike 320). Na osnovu rezultata opisne statistike moguće je naslutiti da razlike po kategorijama ispitanika postoje. Značajnost razlika statistički je testirana uz pomoć modela, a rezultati analiza prikazani su u poglavlju Rezultati statističke analize između skupina.

Iz tablice 5.1. vidljivo je da su zdravi i bolesnici vrlo slične prosječne životne dobi (35,84; standardna devijacija 8,91 i 35,94; standardna devijacija 13,04). Prosječna dob početka bolesti (dob početka bolesti) iznosi 24,54 godine, standardna devijacija 7,13; u rasponu od 7 do 44 godina, dok je aritmetička sredina dužine trajanja bolesti 11,47 godina (u rasponu od 0 do 47 godina). Prosječni ukupni PANSS iznosi 105,89 (standardna devijacija 13,94), a vrijednosti se kreću u rasponu od 49 do 140.

Tablica 5.2. prikazuje ukupni broj te broj i postotak zdravih i bolesnika. Od ukupno 50 zdravih ispitanika, 25 (50%) su žene i isto toliko muškarci, dok je kod bolesnih ispitanika nešto veći broj muških 62 (62%) u odnosu na 38 (38%) žena. Ukupno je 87 muškaraca i 63 žena obuhvaćeno istraživanjem.

Tablica 5.1. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije tipa ispitanika (zdravi i bolesni)

|                                   | Tip ispitanika (Ktg) |        |         |         |         |                     |        |         |         |         |
|-----------------------------------|----------------------|--------|---------|---------|---------|---------------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Zdravi (n = 50)      |        |         |         |         | Bolesnici (n = 100) |        |         |         |         |
|                                   | AS                   | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS                  | SD     | Min     | Maks    | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 35,84                | 8,91   | 21,00   | 61,00   | 33,00   | 35,94               | 13,04  | 14,00   | 71,00   | 35,00   |
| <b>Broj epizoda</b>               |                      |        |         |         |         | 4,51                | 4,24   | 1,00    | 18,00   | 3,00    |
| <b>Dob početka bolesti</b>        |                      |        |         |         |         | 24,54               | 7,13   | 7,00    | 44,00   | 24,00   |
| <b>Dužina trajanja bolesti</b>    |                      |        |         |         |         | 11,47               | 9,59   | 0,00    | 42,00   | 11,00   |
| <b>CGI</b>                        |                      |        |         |         |         | 5,38                | 0,71   | 4,00    | 7,00    | 5,00    |
| <b>PANSS pozitivni</b>            |                      |        |         |         |         | 26,98               | 5,02   | 17,00   | 38,00   | 26,50   |
| <b>PANSS negativni</b>            |                      |        |         |         |         | 28,00               | 6,08   | 16,00   | 41,00   | 28,00   |
| <b>PANSS općeniti</b>             |                      |        |         |         |         | 50,84               | 8,15   | 28,00   | 73,00   | 49,50   |
| <b>PANSS ukupni</b>               |                      |        |         |         |         | 105,89              | 13,94  | 49,00   | 140,00  | 105,00  |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 282,26               | 52,74  | 147,00  | 427,00  | 271,50  | 314,67              | 75,97  | 105,00  | 618,00  | 312,00  |
| <b>RV CST%</b>                    | 18,71                | 3,18   | 10,74   | 27,80   | 18,18   | 21,03%              | 4,31   | 7,61    | 34,35   | 20,83   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 665,46               | 69,40  | 541,00  | 840,00  | 664,00  | 624,75              | 90,66  | 320,00  | 812,00  | 627,50  |
| <b>RV ST%</b>                     | 44,10                | 2,56   | 36,13   | 49,77   | 44,12   | 41,87               | 4,52   | 19,99   | 50,26   | 42,03   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 561,02               | 63,41  | 418,00  | 726,00  | 548,00  | 544,92              | 68,27  | 347,00  | 702,00  | 539,00  |
| <b>RV BT%</b>                     | 37,13                | 1,70   | 31,79   | 40,59   | 37,23   | 36,45%              | 1,95   | 31,85   | 40,86   | 36,74   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1509,64              | 140,38 | 1298,00 | 1897,00 | 1500,50 | 1493,88             | 160,52 | 1022,00 | 1838,00 | 1491,00 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

Tablica 5.2. Opisna statistika (kategorijske varijable) za kategorije tipa ispitanika (zdravi i bolesnici)

|                             |   | Spol  |       | St. sprema |       |       | Pušač  |       |       | Ruka  |      |      |
|-----------------------------|---|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|------|------|
|                             |   | M     | Ž     | NSS        | SSS   | VSS   | n/a    | ne    | da    | D     | L    | Amb  |
| <b>Tip ispitanika (Ktg)</b> |   |       |       |            |       |       |        |       |       |       |      |      |
| <b>Zdravi</b>               | % | 50,00 | 50,00 | 6,00       | 32,00 | 62,00 | 100,00 |       |       | 98,00 | 2,00 |      |
|                             | N | 25    | 25    | 3          | 16    | 31    | 50     |       |       | 49    | 1    |      |
| <b>Bolesnici</b>            | % | 62,00 | 38,00 | 24,00      | 62,00 | 14,00 |        | 42,00 | 58,00 | 92,00 | 7,00 | 1,00 |
|                             | N | 62    | 38    | 24         | 62    | 14    |        | 42    | 58    | 92    | 7    | 1    |
| <b>N (ukupno)</b>           |   | 87    | 63    | 27         | 78    | 45    | 50     | 42    | 58    | 141   | 8    | 1    |

Ktg – Kategorija, St. sprema – Stručna sprema, M – Muško, Ž – Žensko, NSS – Niža stručna sprema, SSS – Srednja stručna sprema, VSS – Visoka stručna sprema, n/a – Nepoznato, D – Desna; L – Lijeva, Amb – Ambidekster, N - broj

U tablicama 5.3.a. i 5.3.b. prikazane su vrijednosti sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne varijable korištene u istraživanju za kategorije broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici s 2 i 3 epizode, bolesnici s 4 i više epizoda). Primjećujemo da se aritmetička sredina za volumen ST-a kod bolesnika smanjuje s povećanjem broja epizoda te je kod bolesnika s 4 i više epizoda znatno niža od ostalih kategorija uključujući i zdrave ispitanike (zdravi: 665,46; bolesnici s 1 epizodom: 654,12; bolesnici s 2 - 3 epizode: 650,44 i bolesnici sa 4 i više epizoda: 587).

Razlike volumena ST-a po kategorijama ispitanika prikazane su grafički uz pomoć dijagrama s pravokutnikom na slici 5.2. Vidljiva je razlika u aritmetičkoj sredini ST-a, naročito za skupinu bolesnika s 4 i više epizoda. Prema grafičkom prikazu nisu vidljive bitne razlike u aritmetičkoj sredini volumena ST-a između ostale tri skupine ispitanika. Također je vidljivo da se ranije uočeni *outlieri* nalaze u skupini bolesnika s 4 i više epizoda (tablica 5.3.). Na osnovu rezultata opisne statistike moguće je naslutiti da razlike između pojedinih kategorija ispitanika postoje. Značajnost razlika statistički je testirana uz pomoć modela, a rezultati analiza prikazani su u poglavlju Rezultati statističke analize između skupina.

Tablica 5.4. prikazuje ukupni broj te broj i postotak zdravih i bolesnih ispitanika po kategorijama kvantitativnih varijabli za navedene kategorije broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici s 2 i 3 epizode, bolesnici s 4 i više epizoda).

Tablica 5.3.a. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici sa 2 i 3 epizode, bolesnici s 4 i više epizoda)

|                                   | Broj epizoda (Ktg) |        |         |         |         |                            |        |         |         |         |
|-----------------------------------|--------------------|--------|---------|---------|---------|----------------------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Zdravi (n = 50)    |        |         |         |         | Bolesni 1 epizoda (n = 26) |        |         |         |         |
|                                   | AS                 | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS                         | SD     | Min     | Maks    | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 35,84              | 8,91   | 21,00   | 61,00   | 33,00   | 27,96                      | 12,39  | 14,00   | 57,00   | 26,50   |
| <b>Broj epizoda</b>               |                    |        |         |         |         | 1,00                       | 0,00   | 1,00    | 1,00    | 1,00    |
| <b>Dob početka bolesti</b>        |                    |        |         |         |         | 23,58                      | 7,66   | 14,00   | 37,00   | 23,50   |
| <b>Dužina trajanja bolesti</b>    |                    |        |         |         |         | 4,38                       | 7,94   | 0,00    | 27,00   | 0,00    |
| <b>CGI</b>                        |                    |        |         |         |         | 5,19                       | 0,57   | 4,00    | 6,00    | 5,00    |
| <b>PANSS pozitivni</b>            |                    |        |         |         |         | 26,08                      | 5,09   | 18,00   | 34,00   | 26,00   |
| <b>PANSS negativni</b>            |                    |        |         |         |         | 27,15                      | 5,94   | 16,00   | 37,00   | 27,50   |
| <b>PANSS općeniti</b>             |                    |        |         |         |         | 48,62                      | 8,75   | 28,00   | 70,00   | 49,00   |
| <b>PANSS ukupni</b>               |                    |        |         |         |         | 101,23                     | 17,75  | 49,00   | 140,00  | 104,00  |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 282,26             | 52,74  | 147,00  | 427,00  | 271,50  | 275,35                     | 61,84  | 123,00  | 360,00  | 282,50  |
| <b>RV CST %</b>                   | 18,71              | 3,18   | 10,74   | 27,80   | 18,18   | 18,77                      | 4,34   | 9,24    | 27,15   | 18,74   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 665,46             | 69,40  | 541,00  | 840,00  | 664,00  | 654,12                     | 85,01  | 507,00  | 812,00  | 668,00  |
| <b>RV ST %</b>                    | 44,10              | 2,56   | 36,13   | 49,77   | 44,12   | 44,36                      | 3,46   | 37,22   | 50,26   | 44,14   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 561,02             | 63,41  | 418,00  | 726,00  | 548,00  | 536,00                     | 50,58  | 434,00  | 639,00  | 535,00  |
| <b>RV BT %</b>                    | 37,13              | 1,70   | 31,79   | 40,59   | 37,23   | 36,43                      | 1,82   | 32,73   | 39,44   | 36,78   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1509,64            | 140,38 | 1298,00 | 1897,00 | 1500,50 | 1471,54                    | 118,91 | 1214,00 | 1677,00 | 1486,00 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

Tablica 5.3.b. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici s 2 i 3 epizode, bolesnici s 4 i više epizoda)

|                                   | Broj epizoda (Ktg)          |        |         |         |         |                           |        |         |         |         |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------|---------|---------|---------|---------------------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Broj epizoda 2 - 3 (n = 32) |        |         |         |         | Broj epizoda ≥ 4 (n = 42) |        |         |         |         |
|                                   | AS                          | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS                        | SD     | Min     | Maks.   | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 32,44                       | 11,08  | 15,00   | 59,00   | 32,00   | 43,55                     | 10,71  | 24,00   | 71,00   | 43,00   |
| <b>Broj epizoda</b>               | 2,34                        | 0,48   | 2,00    | 3,00    | 2,00    | 8,33                      | 4,09   | 4,00    | 18,00   | 7,00    |
| <b>Dob početka bolesti</b>        | 22,94                       | 6,30   | 7,00    | 39,00   | 22,00   | 26,36                     | 7,13   | 10,00   | 44,00   | 26,00   |
| <b>Trajanje bolesti</b>           | 9,69                        | 7,54   | 0,00    | 29,00   | 9,50    | 17,21                     | 8,52   | 2,00    | 42,00   | 16,00   |
| <b>CGI</b>                        | 5,41                        | 0,76   | 4,00    | 7,00    | 5,50    | 5,48                      | 0,74   | 4,00    | 7,00    | 6,00    |
| <b>PANSS pozitivni</b>            | 27,53                       | 5,74   | 17,00   | 38,00   | 28,50   | 27,12                     | 4,40   | 19,00   | 35,00   | 26,00   |
| <b>PANSS negativni</b>            | 27,81                       | 6,08   | 16,00   | 39,00   | 26,50   | 28,67                     | 6,23   | 16,00   | 41,00   | 28,50   |
| <b>PANSS općeniti</b>             | 51,41                       | 7,93   | 36,00   | 66,00   | 48,50   | 51,79                     | 7,85   | 37,00   | 73,00   | 51,00   |
| <b>PANSS ukupni</b>               | 107,34                      | 13,18  | 74,00   | 135,00  | 104,50  | 107,67                    | 11,27  | 74,00   | 123,00  | 105,50  |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 316,13                      | 68,15  | 223,00  | 475,00  | 308,50  | 337,90                    | 80,98  | 105,00  | 618,00  | 337,50  |
| <b>RV CST %</b>                   | 20,76                       | 3,25   | 15,63   | 28,46   | 20,53   | 22,63                     | 4,40   | 7,61    | 34,35   | 22,14   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 650,44                      | 75,58  | 481,00  | 775,00  | 671,00  | 587,00                    | 92,72  | 320,00  | 763,00  | 577,50  |
| <b>RV ST %</b>                    | 42,94                       | 3,16   | 36,40   | 49,56   | 42,77   | 39,51                     | 4,90   | 19,99   | 45,92   | 40,38   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 550,97                      | 76,98  | 397,00  | 689,00  | 548,50  | 545,83                    | 71,65  | 347,00  | 702,00  | 539,50  |
| <b>RV BT %</b>                    | 36,22                       | 1,75   | 32,81   | 39,01   | 36,48   | 36,63                     | 2,18   | 31,85   | 40,86   | 36,86   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1518,69                     | 181,60 | 1117,00 | 1838,00 | 1491,00 | 1488,81                   | 166,85 | 1022,00 | 1799,00 | 1494,50 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

Tablica 5.4. Opisna statistika (kategorijske varijable) za kategorije broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici s 2 i 3 epizode, bolesnici s 4 i više epizoda)

|                            |   | Spol  |       | St. sprema |       |       | Pušač  |       |       | Ruka  |       |      |
|----------------------------|---|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|
|                            |   | M     | Ž     | NSS        | SSS   | VSS   | n/a    | ne    | da    | D     | L     | Amb  |
| <b>Broj epizoda (Ktg.)</b> |   |       |       |            |       |       |        |       |       |       |       |      |
| <b>Zdravi 0</b>            | % | 50,00 | 50,00 | 6,00       | 32,00 | 62,00 | 100,00 |       |       | 98,00 | 2,00  |      |
|                            | N | 25    | 25    | 3          | 16    | 31    | 50     |       |       | 49    | 1     |      |
| <b>Broj epizoda 1</b>      | % | 57,69 | 42,31 | 30,77      | 53,85 | 15,38 |        | 50,00 | 50,00 | 84,62 | 15,38 |      |
|                            | N | 15    | 11    | 8          | 14    | 4     |        | 13    | 13    | 22    | 4     |      |
| <b>Broj epizoda 2 - 3</b>  | % | 62,50 | 37,50 | 15,63      | 68,75 | 15,63 |        | 43,75 | 56,25 | 90,63 | 6,25  | 3,13 |
|                            | N | 20    | 12    | 5          | 22    | 5     |        | 14    | 18    | 29    | 2     | 1    |
| <b>Broj epizoda ≥ 4</b>    | % | 64,29 | 35,71 | 26,19      | 61,90 | 11,90 |        | 35,71 | 64,29 | 97,62 | 2,38  |      |
|                            | N | 27    | 15    | 11         | 26    | 5     |        | 15    | 27    | 41    | 1     |      |
| <b>N (ukupno)</b>          |   | 87    | 63    | 27         | 78    | 45    | 50     | 42    | 58    | 141   | 8     | 1    |

Ktg – Kategorija, St. sprema – Stručna sprema, M – Muško, Ž – Žensko, NSS – Niža stručna sprema, SSS – Srednja stručna sprema, VSS – Visoka stručna sprema, n/a – Nepoznato, D – Desna; L – Lijeva, Amb – Ambidekster, N - broj

U tablici 5.5. prikazane su vrijednosti sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne varijable korištene u istraživanju za kategorije dužina trajanja bolesti (kratko trajanje: do 5 godina; dugo trajanje: 6 i više godina i zdravi). Primjećujemo da se aritmetička sredina za volumen ST-a kod bolesnika smanjuje s dužinom trajanja bolesti te kod bolesnika s trajanjem bolesti do 5 godina iznosi 673,58, a kod bolesnika s trajanjem bolesti 6 i više godina 602,81.

Razlike volumena ST-a po kategorijama ispitanika prikazane su grafički uz pomoć dijagrama s pravokutnikom na slici 5.3. Vidljiva je razlika u srednjoj vrijednosti ST-a, a za potvrdu statističke značajnosti potrebno je provesti testiranje. Rezultati analiza prikazani su u poglavlju Rezultati statističke analize između skupina.

Tablica 5.6. prikazuje ukupni broj te broj i postotak zdravih i bolesnika po kategorijama kvantitativnih varijabli za navedene kategorije dužine trajanja bolesti (kratko trajanje: do 5 godina i dugo trajanje: 6 i više godina i zdravi).



Tablica 5.5. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije trajanja bolesti (kratko trajanje: do 5 godina, dugo trajanje: 6 i više godina)

|                                   | Trajanje bolesti (Ktg.) |        |         |         |         |                          |        |         |         |         |                 |        |         |         |         |
|-----------------------------------|-------------------------|--------|---------|---------|---------|--------------------------|--------|---------|---------|---------|-----------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Dugo trajanje (n = 69)  |        |         |         |         | Kratko trajanje (n = 31) |        |         |         |         | Zdravi (n = 50) |        |         |         |         |
|                                   | AS                      | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS                       | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS              | SD     | Min     | Maks    | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 41,71                   | 10,80  | 15,00   | 71,00   | 42,00   | 23,10                    | 7,03   | 14,00   | 37,00   | 22,00   | 35,84           | 8,91   | 21,00   | 61,00   | 33,00   |
| <b>Broj epizoda</b>               | 5,80                    | 4,48   | 1,00    | 18,00   | 4,00    | 1,65                     | 1,23   | 1,00    | 7,00    | 1,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>Dob početka bolesti</b>        | 25,55                   | 7,01   | 7,00    | 44,00   | 25,00   | 22,29                    | 6,99   | 14,00   | 37,00   | 22,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>Dužina trajanja bolesti</b>    | 16,26                   | 7,61   | 6,00    | 42,00   | 15,00   | 0,81                     | 1,42   | 0,00    | 5,00    | 0,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>CGI</b>                        | 5,41                    | 0,71   | 4,00    | 7,00    | 5,00    | 5,32                     | 0,70   | 4,00    | 7,00    | 5,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS pozitivni</b>            | 27,03                   | 4,57   | 18,00   | 35,00   | 27,00   | 26,87                    | 5,98   | 17,00   | 38,00   | 26,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS negativni</b>            | 28,26                   | 5,98   | 16,00   | 41,00   | 28,00   | 27,42                    | 6,35   | 16,00   | 39,00   | 27,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS općeniti</b>             | 51,28                   | 7,79   | 36,00   | 73,00   | 50,00   | 49,87                    | 8,94   | 28,00   | 70,00   | 49,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS ukupni</b>               | 106,90                  | 11,73  | 74,00   | 125,00  | 106,00  | 103,65                   | 17,94  | 49,00   | 140,00  | 104,00  |                 |        |         |         |         |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 333,77                  | 75,70  | 105,00  | 618,00  | 334,00  | 272,16                   | 57,88  | 123,00  | 361,00  | 267,00  | 282,26          | 52,74  | 147,00  | 427,00  | 271,50  |
| <b>RV CST %</b>                   | 22,26                   | 3,98   | 7,61    | 34,35   | 21,77   | 18,28                    | 3,73   | 9,24    | 27,15   | 18,62   | 18,71           | 3,18   | 10,74   | 27,80   | 18,18   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 602,81                  | 91,31  | 320,00  | 775,00  | 593,00  | 673,58                   | 68,21  | 531,00  | 812,00  | 677,00  | 665,46          | 69,40  | 541,00  | 840,00  | 664,00  |
| <b>RV ST %</b>                    | 40,36                   | 4,38   | 19,99   | 47,09   | 40,76   | 45,23                    | 2,67   | 40,05   | 50,26   | 44,54   | 44,10           | 2,56   | 36,13   | 49,77   | 44,12   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 547,54                  | 72,78  | 347,00  | 702,00  | 539,00  | 539,10                   | 57,66  | 434,00  | 672,00  | 535,00  | 561,02          | 63,41  | 418,00  | 726,00  | 548,00  |
| <b>RV BT %</b>                    | 36,57                   | 1,96   | 31,85   | 40,86   | 36,90   | 36,17                    | 1,92   | 32,73   | 39,44   | 36,32   | 37,13           | 1,70   | 31,79   | 40,59   | 37,23   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1496,03                 | 175,61 | 1022,00 | 1838,00 | 1489,00 | 1489,10                  | 122,87 | 1326,00 | 1793,00 | 1498,00 | 1509,64         | 140,38 | 1298,00 | 1897,00 | 1500,50 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

Tablica 5.6. Opisna statistika (kategorijske varijable) za kategorije dužina trajanja bolesti (kratko trajanje do 5 godina, dugo trajanje više od 6 godina)

|                                |   | Spol  |       | St. sprema |       |       | Pušač  |       |       | Ruka  |       |      |
|--------------------------------|---|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|
|                                |   | M     | Ž     | NSS        | SSS   | VSS   | n/a    | ne    | da    | D     | L     | Amb  |
| <b>Trajanje bolesti (Ktg.)</b> |   |       |       |            |       |       |        |       |       |       |       |      |
| <b>Dugo trajanje ≥ 6</b>       | % | 62,32 | 37,68 | 20,29      | 65,22 | 14,49 |        | 33,33 | 66,67 | 94,20 | 4,35  | 1,45 |
|                                | N | 43    | 26    | 14         | 45    | 10    |        | 23    | 46    | 65    | 3     | 1    |
| <b>Kratko trajanje ≤ 5</b>     | % | 61,29 | 38,71 | 32,26      | 54,84 | 12,90 |        | 61,29 | 38,71 | 87,10 | 12,90 |      |
|                                | N | 19    | 12    | 10         | 17    | 4     |        | 19    | 12    | 27    | 4     |      |
| <b>Zdravi 0</b>                | % | 50,00 | 50,00 | 6,00       | 32,00 | 62,00 | 100,00 |       |       | 98,00 | 2,00  |      |
|                                | N | 25    | 25    | 3          | 16    | 31    | 50     |       |       | 49    | 1     |      |
| <b>N (ukupno)</b>              |   | 87    | 63    | 27         | 78    | 45    | 50     | 42    | 58    | 141   | 8     | 1    |

Ktg – Kategorija, St. sprema – Stručna sprema, M – Muško, Ž – Žensko, NSS – Niža stručna sprema, SSS – Srednja stručna sprema, VSS – Visoka stručna sprema, n/a – Nepoznato, D – Desna; L – Lijeva, Amb – Ambidekster, N - broj

U tablici 5.7. prikazane su vrijednosti aritmetičkih sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne varijable korištene u istraživanju za kategorije dob početka bolesti (ranooboljeli do 25. godine, kasnooboljeli od 26. godine života i zdravi). Aritmetička sredina za volumen ST-a kod bolesnika s dobi početka bolesti nakon 26. godine života je najniža i iznosi 586,12. U bolesnika s dobi početka bolesti do 25. godine života, aritmetička sredina volumena ST-a je nešto viša i iznosi 653,89 što je nešto niže od vrijednosti za zdrave ispitanike (665,46).

Razlike volumena ST-a po kategorijama ispitanika prikazane su grafički uz pomoć dijagrama s pravokutnikom na slici 5.4. Vidljiva je razlika u aritmetičkoj sredini ST-a, a za potvrdu statističke značajnosti potrebno je provesti testiranje. Rezultati analiza prikazani su u poglavlju Rezultati statističke analize između skupina.

Tablica 5.7. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije dob početka bolesti (ranooboljeli do 25. godine, kasnooboljeli nakon 26. godina života)

|                                   | Nastup bolesti (Ktg.)             |        |         |         |         |                                  |        |         |         |         |                 |        |         |         |         |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|---------|---------|---------|----------------------------------|--------|---------|---------|---------|-----------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Kasno oboljeli $\geq 26$ (n = 43) |        |         |         |         | Rano oboljeli $\leq 25$ (n = 57) |        |         |         |         | Zdravi (n = 50) |        |         |         |         |
|                                   | AS                                | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS                               | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS              | SD     | Min     | Maks    | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 44,58                             | 10,69  | 26,00   | 71,00   | 43,00   | 29,42                            | 10,68  | 14,00   | 59,00   | 30,00   | 35,84           | 8,91   | 21,00   | 61,00   | 33,00   |
| <b>Broj epizoda</b>               | 5,28                              | 4,65   | 1,00    | 18,00   | 4,00    | 3,93                             | 3,84   | 1,00    | 17,00   | 2,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>Dob početka bolesti</b>        | 31,02                             | 4,76   | 26,00   | 44,00   | 30,00   | 19,65                            | 4,02   | 7,00    | 25,00   | 20,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>Dužina trajanja bolesti</b>    | 13,79                             | 9,60   | 0,00    | 36,00   | 15,00   | 9,72                             | 9,28   | 0,00    | 42,00   | 9,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>CGI</b>                        | 5,51                              | 0,70   | 4,00    | 7,00    | 6,00    | 5,28                             | 0,70   | 4,00    | 7,00    | 5,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS pozitivni</b>            | 26,14                             | 4,99   | 17,00   | 34,00   | 26,00   | 27,61                            | 4,99   | 18,00   | 38,00   | 27,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS negativni</b>            | 28,60                             | 6,54   | 16,00   | 41,00   | 29,00   | 27,54                            | 5,72   | 16,00   | 41,00   | 27,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS općeniti</b>             | 50,67                             | 8,07   | 32,00   | 70,00   | 51,00   | 50,96                            | 8,27   | 28,00   | 73,00   | 49,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS ukupni</b>               | 106,00                            | 13,59  | 74,00   | 140,00  | 105,00  | 105,81                           | 14,31  | 49,00   | 135,00  | 104,00  |                 |        |         |         |         |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 327,02                            | 86,81  | 105,00  | 618,00  | 333,00  | 305,35                           | 65,92  | 189,00  | 475,00  | 310,00  | 282,26          | 52,74  | 147,00  | 427,00  | 271,50  |
| <b>RV CST %</b>                   | 22,31                             | 4,77   | 7,61    | 34,35   | 21,92   | 20,07                            | 3,67   | 11,69   | 28,09   | 20,13   | 18,71           | 3,18   | 10,74   | 27,80   | 18,18   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 586,12                            | 76,88  | 320,00  | 759,00  | 586,00  | 653,89                           | 89,92  | 321,00  | 812,00  | 675,00  | 665,46          | 69,40  | 541,00  | 840,00  | 664,00  |
| <b>RV ST %</b>                    | 40,27                             | 3,77   | 23,19   | 45,40   | 40,76   | 43,08                            | 4,70   | 19,99   | 50,26   | 43,36   | 44,10           | 2,56   | 36,13   | 49,77   | 44,12   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 533,19                            | 74,65  | 347,00  | 702,00  | 528,00  | 553,77                           | 62,25  | 397,00  | 656,00  | 551,00  | 561,02          | 63,41  | 418,00  | 726,00  | 548,00  |
| <b>RV BT %</b>                    | 36,49                             | 2,19   | 31,85   | 40,86   | 36,92   | 36,41                            | 1,76   | 32,84   | 39,97   | 36,62   | 37,13           | 1,70   | 31,79   | 40,59   | 37,23   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1459,23                           | 171,18 | 1022,00 | 1838,00 | 1424,00 | 1520,02                          | 148,18 | 1117,00 | 1828,00 | 1532,00 | 1509,64         | 140,38 | 1298,00 | 1897,00 | 1500,50 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

Tablica 5.8. prikazuje ukupni broj te broj i postotak zdravih i bolesnika po kategorijama kvantitativnih varijabli za navedene kategorije dob početka bolesti (ranooboljeli do 25. godine, kasnooboljeli nakon 26 godina života i zdravi).

Tablica 5.8. Opisna statistika (kategorijske varijable) za kategorije dob početka bolesti (ranooboljeli do 25. godine, kasnooboljeli nakon 26. godina života)

|                              |   | Spol  |       | St. sprema |       |       | Pušač  |       |       | Ruka  |      |      |
|------------------------------|---|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|------|------|
|                              |   | M     | Ž     | NSS        | SSS   | VSS   | n/a    | ne    | da    | D     | L    | Amb  |
| <b>Nastup bolesti (Ktg.)</b> |   |       |       |            |       |       |        |       |       |       |      |      |
| <b>Kasno oboljeli ≥ 26</b>   | % | 60,47 | 39,53 | 16,28      | 55,81 | 27,91 |        | 37,21 | 62,79 | 93,02 | 4,65 | 2,33 |
|                              | N | 26    | 17    | 7          | 24    | 12    |        | 16    | 27    | 40    | 2    | 1    |
| <b>Rano oboljeli ≤ 25</b>    | % | 63,16 | 36,84 | 29,82      | 66,67 | 3,51  |        | 45,61 | 54,39 | 91,23 | 8,77 |      |
|                              | N | 36    | 21    | 17         | 38    | 2     |        | 26    | 31    | 52    | 5    |      |
| <b>Zdravi</b>                | % | 50,00 | 50,00 | 6,00       | 32,00 | 62,00 | 100,00 |       |       | 98,00 | 2,00 |      |
|                              | N | 25    | 25    | 3          | 16    | 31    | 50     |       |       | 49    | 1    |      |
| <b>N (ukupno)</b>            |   | 87    | 63    | 27         | 78    | 45    | 50     | 42    | 58    | 141   | 8    | 1    |

Ktg – Kategorija, St. sprema – Stručna sprema, M – Muško, Ž – Žensko, NSS – Niža stručna sprema, SSS – Srednja stručna sprema, VSS – Visoka stručna sprema, n/a – Nepoznato, D – Desna, L – Lijeva Amb – Ambidekster, N - broj

U tablici 5.9. prikazane su vrijednosti sredina te ostalih bitnih statističkih pokazatelja za sve kvantitativne varijable korištene u istraživanju za kategorije ukupnog PANSS-a (bolesnici s ukupnim PANSS-om do 105 i bolesnici s ukupnim PANSS-om većim od 106 i zdravi). Aritmetička sredina za volumen ST-a kod bolesnika s ukupnim PANSS-om većim od 106 je najniža i iznosi 619,49. Kod bolesnika s ukupnim PANSS-om do 105, aritmetička sredina volumena ST-a je nešto viša i iznosi 629,05, što je niže od vrijednosti za zdrave ispitanike (665,46).

Tablica 5.10. prikazuje ukupni broj te broj i postotak zdravih i bolesnika po kategorijama kvantitativnih varijabli za navedene kategorije ukupnog PANSS-a (PANSS do 105, PANSS od 106 i zdravi).

Razlike volumena ST-a po kategorijama ispitanika po ukupnom PANSS-u prikazane su grafički uz pomoć dijagrama s pravokutnikom na slici 5.5. Za potvrdu statističke značajnosti potrebno je provesti testiranje. Rezultati analiza prikazani su u poglavlju Rezultati statističke analize između skupina.

Tablica 5.9. Opisna statistika (kvantitativne varijable) za kategorije ukupnog PANSS-a

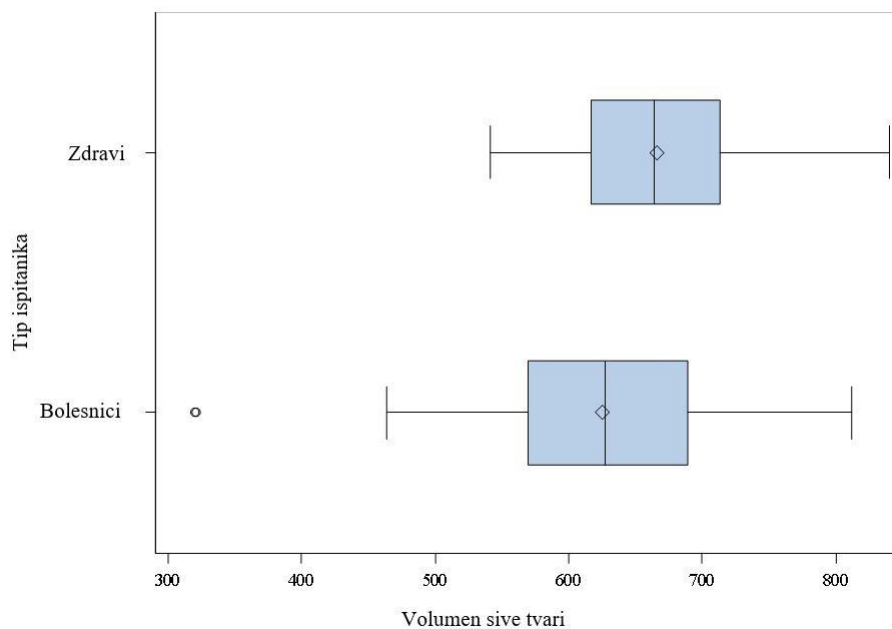
|                                   | Ukupni PANSS (Ktg.)                         |        |         |         |         |   |        |         |         |         |                 |        |         |         |         |
|-----------------------------------|---|--------|---------|---------|---------|---|--------|---------|---------|---------|-----------------|--------|---------|---------|---------|
|                                   | Bolesnici s ukupnim PANSS-om ≤ 105 (n = 55) |        |         |         |         | Bolesnici s ukupnim PANSS-om ≥ 106 (n = 48) |        |         |         |         | Zdravi (n = 50) |        |         |         |         |
|                                   | AS  | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS  | SD     | Min     | Maks    | Med     | AS              | SD     | Min     | Maks    | Med     |
| <b>Dob</b>                        | 34,45                                       | 12,92  | 14,00   | 66,00   | 33,00   | 37,76                                       | 13,09  | 15,00   | 71,00   | 38,00   | 35,84           | 8,91   | 21,00   | 61,00   | 33,00   |
| <b>Broj epizoda</b>               | 4,27  | 4,09   | 1,00    | 15,00   | 2,00    | 4,80  | 4,44   | 1,00    | 18,00   | 3,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>Dob početka bolesti</b>        | 23,56                                       | 6,02   | 14,00   | 39,00   | 23,00   | 25,73                                       | 8,19   | 7,00    | 44,00   | 25,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>Dužina trajanja bolesti</b>    | 10,85                                       | 10,35  | 0,00    | 42,00   | 9,00    | 12,22                                       | 8,62   | 0,00    | 30,00   | 11,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>CGI</b>                        | 5,02  | 0,62   | 4,00    | 6,00    | 5,00    | 5,82  | 0,53   | 5,00    | 7,00    | 6,00    |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS pozitivni</b>            | 25,91                                       | 5,25   | 17,00   | 35,00   | 26,00   | 28,29                                       | 4,44   | 20,00   | 38,00   | 29,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS negativni</b>            | 25,47                                       | 5,36   | 16,00   | 36,00   | 26,00   | 31,09                                       | 5,49   | 20,00   | 41,00   | 32,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS općeniti</b>             | 45,75                                       | 5,06   | 28,00   | 52,00   | 47,00   | 57,07                                       | 6,77   | 36,00   | 73,00   | 57,00   |                 |        |         |         |         |
| <b>PANSS ukupni</b>               | 96,75                                       | 10,91  | 49,00   | 105,00  | 100,00  | 117,07                                      | 7,65   | 106,00  | 140,00  | 118,00  |                 |        |         |         |         |
| <b>Volumen CST cm<sup>3</sup></b> | 300,44                                      | 62,11  | 105,00  | 455,00  | 305,00  | 332,07                                      | 87,69  | 123,00  | 618,00  | 334,00  | 282,26          | 52,74  | 147,00  | 427,00  | 271,50  |
| <b>RV CST %</b>                   | 20,34                                       | 4,00   | 7,61    | 28,42   | 20,79   | 21,88                                       | 4,56   | 9,24    | 34,35   | 21,49   | 18,71           | 3,18   | 10,74   | 27,80   | 18,18   |
| <b>Volumen ST cm<sup>3</sup></b>  | 629,05                                      | 94,40  | 320,00  | 812,00  | 644,00  | 619,49                                      | 86,62  | 321,00  | 775,00  | 606,00  | 665,46          | 69,40  | 541,00  | 840,00  | 664,00  |
| <b>RV ST %</b>                    | 42,39                                       | 4,26   | 23,19   | 50,26   | 42,47   | 41,23                                       | 4,80   | 19,99   | 49,57   | 41,44   | 44,10           | 2,56   | 36,13   | 49,77   | 44,12   |
| <b>Volumen BT cm<sup>3</sup></b>  | 543,82                                      | 68,30  | 347,00  | 689,00  | 538,00  | 546,27                                      | 68,98  | 397,00  | 702,00  | 539,00  | 561,02          | 63,41  | 418,00  | 726,00  | 548,00  |
| <b>RV BT %</b>                    | 36,64                                       | 1,89   | 32,81   | 40,36   | 36,98   | 36,21                                       | 2,01   | 31,85   | 40,86   | 36,28   | 37,13           | 1,70   | 31,79   | 40,59   | 37,23   |
| <b>TIV cm<sup>3</sup></b>         | 1482,09                                     | 152,22 | 1022,00 | 1838,00 | 1498,00 | 1508,29                                     | 170,74 | 1117,00 | 1828,00 | 1489,00 | 1509,64         | 140,38 | 1298,00 | 1897,00 | 1500,50 |

Ktg – Kategorija, AS – Aritmetička sredina, SD – Standardna devijacija, Min – Minimalni, Maks – Maksimalni, Med – Medijan, RV – Relativni volumen

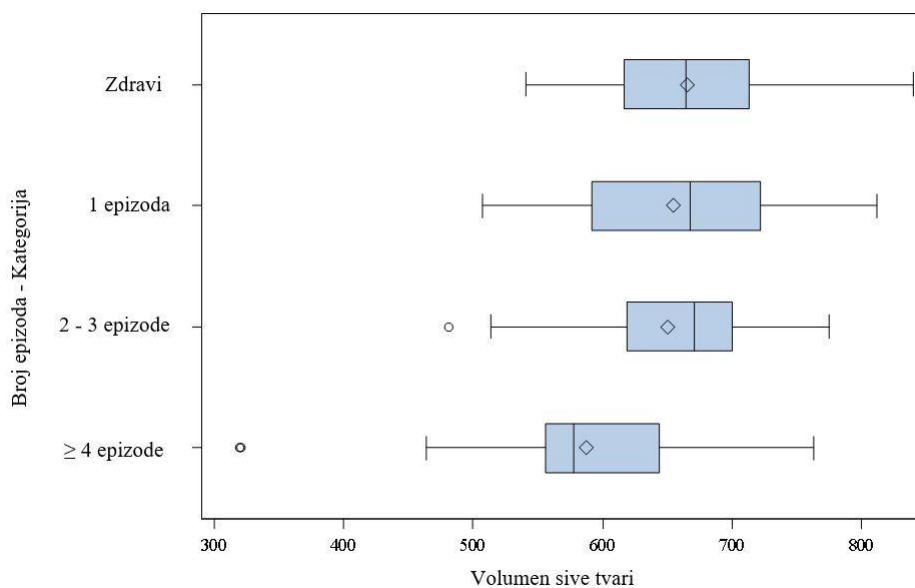
Tablica 5.10. Opisna statistika (kategorijske varijable) za kategorije ukupnog PANSS-a

|   |   | SPOL  |       | ST. SPREMA |       |       | PUŠAČ  |       |       | RUKA  |      |      |
|---|---|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|------|------|
|   |   | M     | Ž     | NSS        | SSS   | VSS   | n/a    | ne    | da    | D     | L    | Amb  |
| <b>Ukupni PANSS (Ktg.)</b>                |   |       |       |            |       |       |        |       |       |       |      |      |
| <b>Bolesnici s ukupnim PANSS-om ≤ 105</b> | % | 63,64 | 36,36 | 27,27      | 58,18 | 14,55 |        | 40,00 | 60,00 | 90,91 | 9,09 |      |
|   | N | 35    | 20    | 15         | 32    | 8     |        | 22    | 33    | 50    | 5    |      |
| <b>Bolesnici s ukupnim PANSS-om ≥ 106</b> | % | 60,00 | 40,00 | 20,00      | 66,67 | 13,33 |        | 44,44 | 55,56 | 93,33 | 4,44 | 2,22 |
|   | N | 27    | 18    | 9          | 30    | 6     |        | 20    | 25    | 42    | 2    | 1    |
| <b>Zdravi</b>                             | % | 50,00 | 50,00 | 6,00       | 32,00 | 62,00 | 100,00 |       |       | 98,00 | 2,00 |      |
|   | N | 25    | 25    | 3          | 16    | 31    | 50     |       |       | 49    | 1    |      |
| <b>N (ukupno)</b>                         |   | 87    | 63    | 27         | 78    | 45    | 50     | 42    | 58    | 141   | 8    | 1    |

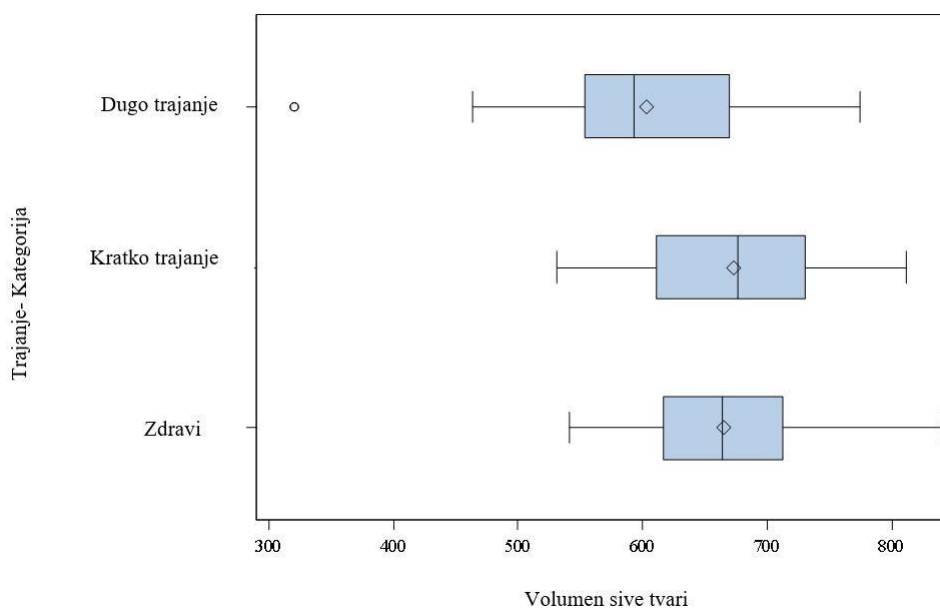
Ktg – Kategorija, St. sprema – Stručna sprema, M – Muško, Ž – Žensko, D – Desna, NSS – Niža stručna sprema, SSS – Srednja stručna sprema, VSS – Visoka stručna sprema, n/a – Nepoznato, L – Lijeva, Amb – Ambidekster, N - broj



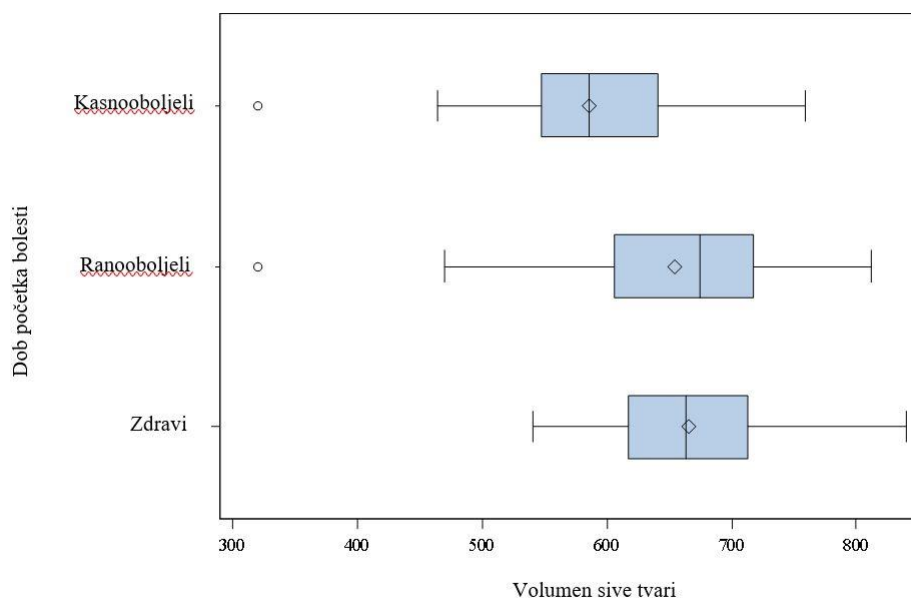
Slika 5.1. Distribucija: volumen ST-a po tipu ispitanika (bolesnici i zdravi)



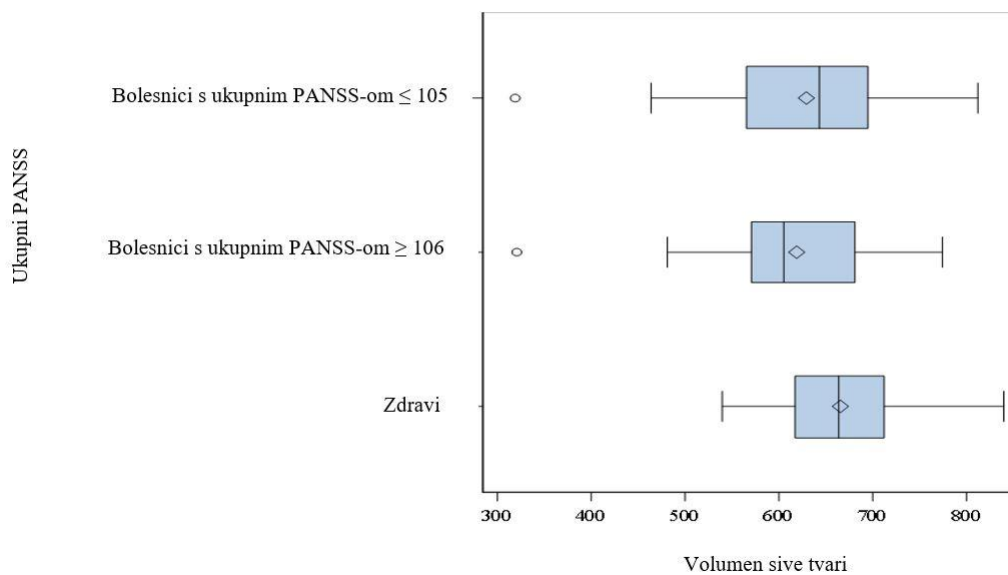
Slika 5.2. Distribucija: volumen ST-a po kategorijama broja epizoda (zdravi, bolesnici s 1 epizodom, bolesnici s 2 i 3 epizode i bolesnici s 4 ili više epizoda)



Slika 5.3. Distribucija: volumen ST-a po kategorijama dužina trajanja bolesti (kratko trajanje do 5 godina, dugo trajanje: 6 i više godina)



Slika 5.4. Distribucija: volumen ST-a za kategoriju dob početka bolesti (ranooboljeli: do 25. godine i kasnooboljeli od 26. godine)



Slika 5.5. Distribucija: volumen ST-a za kategorije PANSS-a



## 5.2. Rezultati statističke analize između skupina

U tablici 5.11. prikazani su rezultati analize varijance i kovarijance za volumen ST-a u odnosu na tip ispitanika (bolesnici/zdravi) uz kovarijable TIV i dob. Analiza je provedena za podatke s i bez *outliera* (analiza osjetljivosti) kako bi se uočilo mijenjaju li se modeli nakon eliminacije *outliera* (utjecajnih opservacija). U oba je slučaja navedeni model statistički značajan ( $p < 0,001$ ). Također, značajni su i pojedini efekti u modelu ( $p < 0,001$ ) (tablica 5.12.). Iz navedenog možemo zaključiti da postoje statistički značajne razlike između bolesnika i zdravih ispitanika nakon eliminacije utjecaja dobi i TIV. U cilju vizualizacije pojedinih efekata iz modela, rezultati su prikazani uz pomoć dijagrama raspršenja na slikama 5.6.a. i 5.6.b. Vidljive su razlike u volumenu ST-a između bolesnika i zdravih ispitanika u zavisnosti od dobi (slika 5.6.a), te dobi i TIV (slika 5.6.b; relativni volumen ST-a prikazan je kao volumen ST / TIV). Iako razlike postoje, vidljivo je da se volumen ST-a kod obje skupine ispitanika smanjuje s dobi (s podjednakim trendom pada) te su dob i TIV bitne kovarijable koje je važno uzeti u obzir prilikom usporedbi skupina ispitanika.

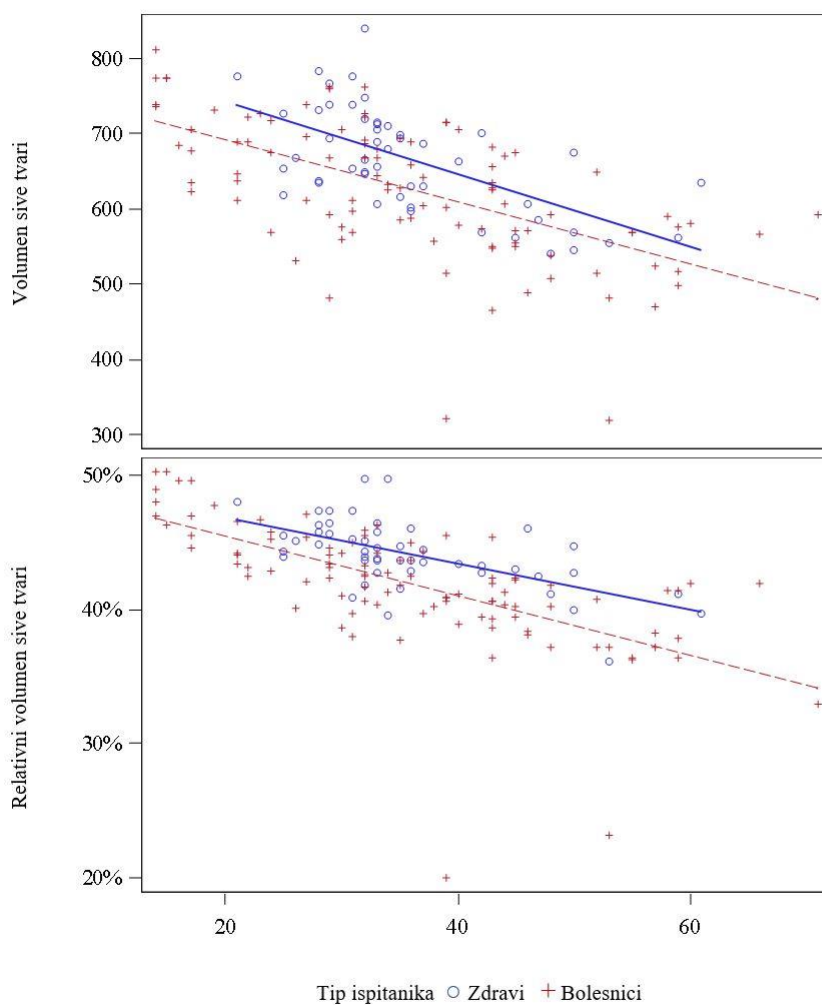
Tablica 5.11. Tablica analize varijance: volumen ST-a u odnosu na tip ispitanika (bolesnici i zdravi) uz kovarijable TIV i dob

|                                       | SS  | Suma kvadrata | Prosječna suma kvadrata | F stat. | p-vrijednost |
|---------------------------------------|-----|---------------|-------------------------|---------|--------------|
| <b>1. svi podatci</b>                 |     |               |                         |         |              |
| <b>Model</b>                          | 3   | 803687,881    | 267895,960              | 129,86  | < 0,001      |
| <b>Pogreška</b>                       | 146 | 301180,759    | 2062,882                |         |              |
| <b>Korigirani total</b>               | 149 | 1104868,640   |                         |         |              |
| <b>2. Podatci bez <i>outliera</i></b> |     |               |                         |         |              |
| <b>Model</b>                          | 3   | 755651,5428   | 251883,8476             | 251,07  | < 0,001      |
| <b>Pogreška</b>                       | 144 | 144467,5045   | 1003,2466               |         |              |
| <b>Korigirani total</b>               | 147 | 900119,0473   |                         |         |              |

SS – Stupnjevi slobode, F stat. – F statistika

Tablica 5.12. Značajnost pojedinih efekata u modelu (suma kvadrata tipa III): volumen ST-a u odnosu na tip ispitanika (bolesnici i zdravi) uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                        | Naziv varijable | p - vrijednost |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| 1. Svi podatci                 | Tip ispitanika  | < 0.001        |
|                                | Dob             | < 0.001        |
|                                | TIV             | < 0.001        |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Tip ispitanika  | < 0.001        |
|                                | Dob             | < 0.001        |
|                                | TIV             | < 0.001        |



Slika 5.6.a.

Slika 5.6.b.

Slika 5.6.a. Dijagram raspršenja: volumen ST-a u odnosu na dob i slika 5.6.b. relativni volumen ST-a u odnosu na dob po tipu ispitanika

U tablici 5.13. prikazani su rezultati analize varijance i kovarijance za volumen ST-a u odnosu na broj epizoda (zdravi, 1, 2 - 3, 4 i više), uz kovarijable TIV i dob. Analiza je kao i prethodno, provedena za podatke s i bez *outliera* obzirom da je uočen značajan utjecaj istih na rezultate samog modela. U oba je slučaja navedeni model statistički značajan ( $p < 0,001$ ). Također, značajni su i pojedini efekti u modelu ( $p < 0,001$ ) za oba slučaja (podatci s i bez *outliera*) (tablica 5.14.). Iz navedenog možemo zaključiti da postoje statistički značajne razlike između skupina ispitanika po kategorijama broja epizoda, nakon eliminacije utjecaja dobi i TIV. U svrhu testiranja specifičnih hipoteza (iz ANOVA modela) o razlikama prosjeka ST-a u odnosu na kategorije broj epizoda (zdravi, 1, 2 - 3, 4 i više) uz kovarijable TIV i dob, dobivene su značajne razlike za sve usporedbe (zdravi i bolesnici s 1 epizodom -  $p = 0,05$ ), zdravi i bolesnici s 2 - 3 epizode i ostali ( $p = 0,001$ ), zdravi i bolesnici s 1 epizodom i ostali ( $p < 0,001$ ), bolesnici sa 2 - 3 epizode i bolesnici s 4 i više epizoda ( $p = 0,03$ ) u slučaju svih podataka. Nakon eliminacije *outliera*, značajne razlike nisu pronađene između bolesnika sa 2 - 3 epizode i bolesnika s 4 i više epizoda ( $p = 0,19$ ) dok su ostale usporedbe značajne (tablica 5.15.).

Tablica 5.13. Tablica analize varijance: volumen ST-a u odnosu na broj epizoda (zdravi, 1, 2 - 3, 4 i više) uz kovarijable TIV i dob

|                                       | SS  | Suma kvadrata | Prosječna suma kvadrata | F stat. | p - vrijednost |
|---------------------------------------|-----|---------------|-------------------------|---------|----------------|
| <b>1. Svi podatci</b>                 |     |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                          | 5   | 813039,624    | 162607,925              | 80,24   | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                       | 144 | 291829,016    | 2026,590                |         |                |
| <b>Korigirani total</b>               | 149 | 1104868,640   |                         |         |                |
| <b>2. Podatci bez <i>outliera</i></b> |     |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                          | 5   | 757716,9356   | 151543,3871             | 151,12  | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                       | 142 | 142402,1117   | 1002,8318               |         |                |
| <b>Korigirani total</b>               | 147 | 900119,0473   |                         |         |                |

SS – Stupnjevi slobode, F stat. – F statistika

Tablica 5.14. Značajnost pojedinih efekata u modelu (suma kvadrata tipa III): volumen ST-a u odnosu na broj epizoda (zdravi, 1, 2 - 3, 4 i više) uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                        | Naziv varijable | p-vrijednost |
|--------------------------------|-----------------|--------------|
| 1. Svi podatci                 | Broj epizoda    | < 0,001      |
|                                | Dob             | < 0,001      |
|                                | TIV             | < 0,001      |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Broj epizoda    | < 0,001      |
|                                | Dob             | < 0,001      |
|                                | TIV             | < 0,001      |

Tablica 5.15. Test specifičnog cilja (iz ANOVA modela) o razlikama prosjeka ST-a u odnosu na kategorije broj epizoda (zdravi, 1, 2 - 3, 4 i više) uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                        | Naziv testa   | p - vrijednost |
|--------------------------------|---|----------------|
| 1. Svi podatci                 | Zdravi vs. bolesnici s 1 epizodom                           | 0,05           |
|                                | Zdravi i bolesnici sa 2 - 3 epizode vs. ostali              | 0,001          |
|                                | Zdravi i bolesnici s 1 epizodom vs. ostali                  | < 0,001        |
|                                | Bolesnici sa 2 - 3 epizode vs. bolesnici s 4 i više epizoda | 0,03           |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Zdravi vs. bolesnici s 1 epizodom                           | < 0,001        |
|                                | Zdravi i bolesnici sa 2 - 3 epizode vs. ostali              | < 0,001        |
|                                | Zdravi i bolesnici s 1 epizodom vs. ostali                  | < 0,001        |
|                                | Bolesnici sa 2 - 3 epizode vs. bolesnici s 4 i više epizoda | 0,19           |

Vs. – Versus

U tablici 5.16 prikazani su rezultati analize varijance i kovarijance za volumen ST-a u odnosu na nastup bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26.godine) i broj epizoda (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob. U oba je slučaja (s i bez *outliera*) navedeni model statistički značajan ( $p < 0,001$ ).

U modelu sa svim podacima statistički su značajni efekti broj epizoda te kovarijable dob i TIV, ali i interakcije između dobi početka bolesti i broja epizoda (tablica 5.17). Interpretacijom dobivenog modela može se zaključiti da razlike u volumenu ST-a postoje između različitih ispitanika po broju epizoda i dobi početka bolesti. Trend pada volumena ST-a s povećanjem broja epizoda je različit za rano oboljele od onog za oboljele nakon 26. godine. Rezultati su prikazani pomoću dijagrama raspršenja na slikama 5.7.a. i 5.7.b. te na slikama 5.8.a. i 5.8.b. za relativni volumen ST-a. Vidljive su razlike u volumenu ST-a između ispitanika s početkom bolesti rano i kasno, tj. statistički značajna ( $p = 0,008$ ) interakcija između broja epizoda i nastupa bolesti (slika 5.7.a. i tablica 5.17.). Uočljivo je da se s brojem epizoda smanjuje volumen ST-a za obje skupine, ali kod ranooboljelih taj je pad nagliji te je kod većeg broja epizoda volumen ST-a znatno niži od onoga izmjerene kod bolesnika koji su oboljeli nakon 26. godine života. Općenito je vidljivo da je gubitak u volumenu ST-a s povećanjem broja epizoda znatno blaži kod kasnooboljelih.

Obzirom da je dob statistički značajan faktor u modelu ( $p < 0,001$ ), dodatno je na slici 5.7.b. prikazan utjecaj dobi na volumen ST-a za ranooboljele i kasnooboljele. Obzirom da je i TIV statistički značajan faktor ( $p < 0,001$ ), na slici 5.8.a. je prikazan relativni volumen ST- i razlike po dobi početka bolesti te utjecaj dobi (slika 5.8.b.). Provedbom dodatnih testova za specifične hipoteze (iz ANOVA modela) o razlikama aritmetičkih sredina ST-a u odnosu na dob početka bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26.god.) za broj epizoda 1, 5, 10 i 20, uz kovarijable TIV i dob, pronađene su statistički značajne razlike po volumenu ST-a između ranooboljelih i kasnooboljelih kod 10 i 20 epizoda, dok kod manjeg broj epizoda (1 i 5), razlike nisu značajne (tablica 5.18).

Interakcije i efekti nisu značajni za podatke bez *outliera*.

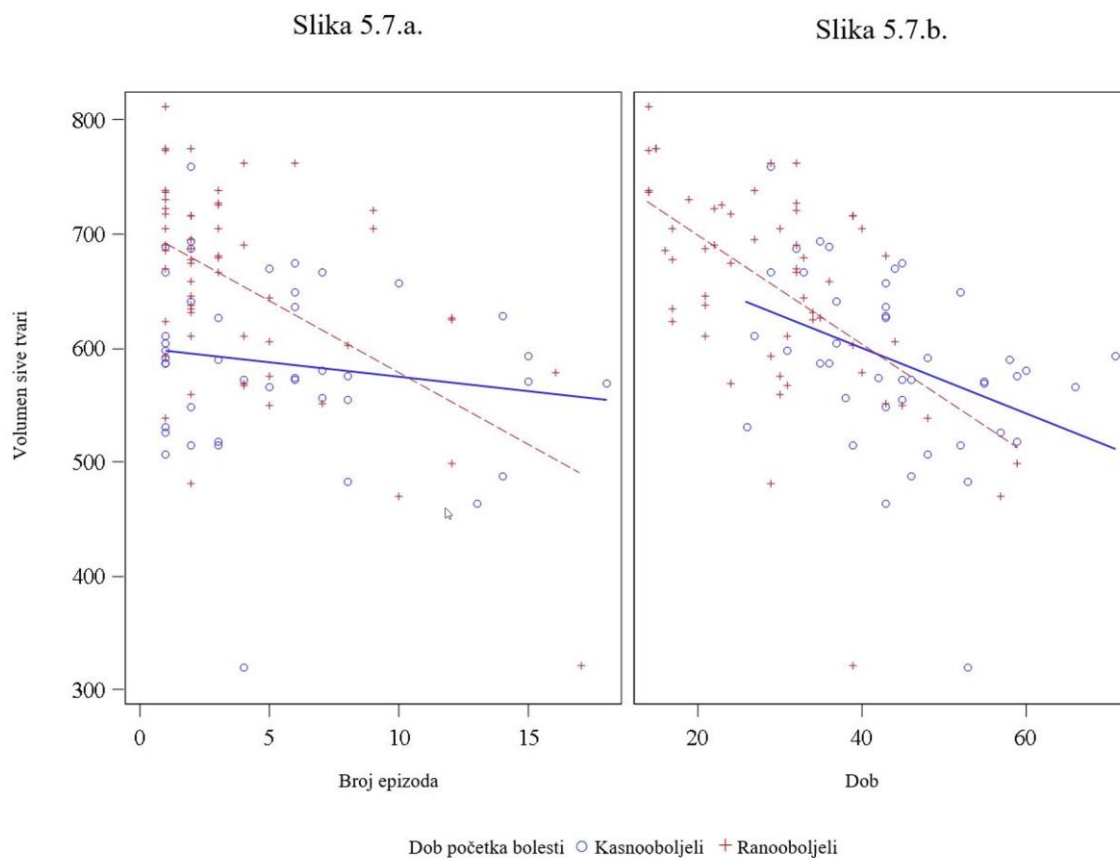
Tablica 5.16. Tablica analize varijance: volumen ST-a u odnosu na početak bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26.god.) i broj epizoda (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob

|                                | SS | Suma kvadrata | Prosječna suma kvadrata | F stat. | P - vrijednost |
|--------------------------------|----|---------------|-------------------------|---------|----------------|
| <b>1. Svi podatci</b>          |    |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                   | 5  | 589867,0699   | 117973,4140             | 49,56   | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                | 94 | 223759,6801   | 2380,4221               |         |                |
| <b>Korigirani total</b>        | 99 | 813626,7500   |                         |         |                |
| <b>2. Podatci bez outliera</b> |    |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                   | 5  | 524915,0310   | 104983,0062             | 96,78   | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                | 92 | 99796,8057    | 1084,7479               |         |                |
| <b>Korigirani total</b>        | 97 | 624711,8367   |                         |         |                |

SS – Stupnjevi slobode, F stat. – F statistika

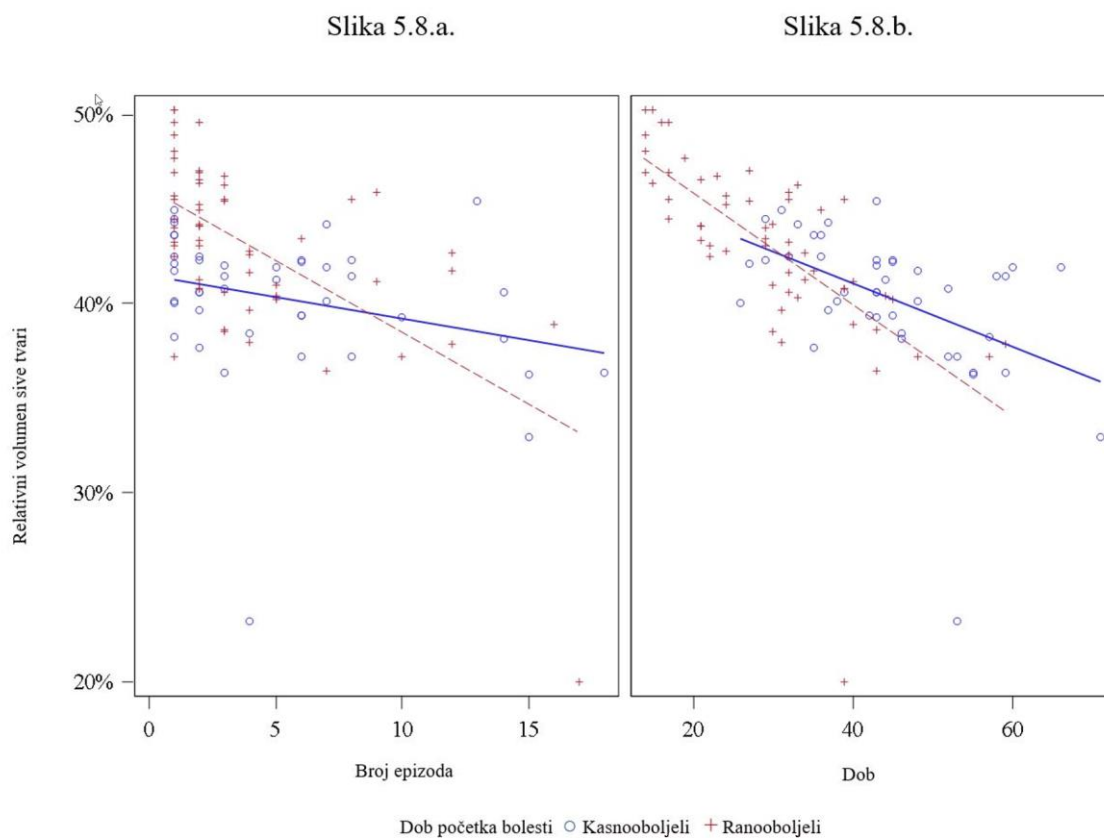
Tablica 5.17: Značajnost pojedinih efekata u modelu (suma kvadrata tipa III): volumen ST-a u odnosu na dob početka bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26 godina) i broj epizoda (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                        | Naziv varijable                    | p-vrijednost |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------|
| 1. Svi podatci                 | Dob početka bolesti                | 0,08         |
|                                | Broj epizoda                       | 0,006        |
|                                | Broj epizoda i dob početka bolesti | 0,008        |
|                                | Dob                                | < 0,001      |
|                                | TIV                                | < 0,001      |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Dob početka bolesti                | 0,66         |
|                                | Broj epizoda                       | 0,19         |
|                                | Broj epizoda i dob početka bolesti | 0,57         |
|                                | Dob                                | < 0,001      |
|                                | TIV                                | < 0,001      |



Slika 5.7.a. i 5.7.b. Dijagram raspršenja: volumen ST-a po broju epizoda za bolesnike oboljele do 25. godine (ranooboljeli) i nakon 26. godine života (kasnooboljeli)





Slika 5.8.a. i 5.8.b. Relativni volumen ST-a broju epizoda za bolesnike oboljele do 25. godine (ranooboljeli) i nakon 26. godine života (kasnooboljeli)

Tablica 5.18: Test specifičnog cilja (iz ANOVA modela) o razlikama prosjeka ST-a u odnosu na dob početka bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26. godine) za broj epizoda 1, 5, 10 i 20 uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                           | Broj_epizoda<br>Dob = 35,73469<br>TIV cm <sup>3</sup> = 1493,898 | Nastup bolesti<br>(ranooboljeli: ≤ 25. i<br>kasnooboljeli: ≥ 26.god.) | Procjena prosjeka<br>metodom najmanjih<br>kvadrata | p - vrijednost |
|-----------------------------------|--|---|--|----------------|
| 1. Svi podatci                    |  | kasnooboljeli   | 621,990863   | 0,93           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 623,092695   | —              |
|                                   | 1  | kasnooboljeli   | 624,510090   | 0,13           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 648,231024   | —              |
|                                   | 5  | kasnooboljeli   | 621,639176   | 0,87           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 619,583355   | —              |
|                                   | 10   | kasnooboljeli   | 618,050532   | 0,05           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 583,773768   | —              |
|                                   | 20   | kasnooboljeli   | 610,873245   | 0,01           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 512,154595   | —              |
| 2. Podatci bez<br><i>outliera</i> |  | kasnooboljeli   | 629,961658   | 0,90           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 631,032421   | —              |
|                                   | 1  | kasnooboljeli   | 632,810693   | 0,69           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 637,188749   | —              |
|                                   | 5  | kasnooboljeli   | 629,446772   | 0,96           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 629,919831   | —              |
|                                   | 10   | kasnooboljeli   | 625,241872   | 0,72           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 620,833685   | —              |
|                                   | 20   | kasnooboljeli   | 616,832072   | 0,61           |
|                                   |  | ranooboljeli  | 602,661391   | —              |

U tablici 5.19. prikazani su rezultati analize varijance i kovarijance za volumen ST-a u odnosu na dob početka bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26. godine) i PANSS-a (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob. U oba je slučaja, s i bez *outliera*, navedeni model statistički značajan ( $p < 0,001$ ).

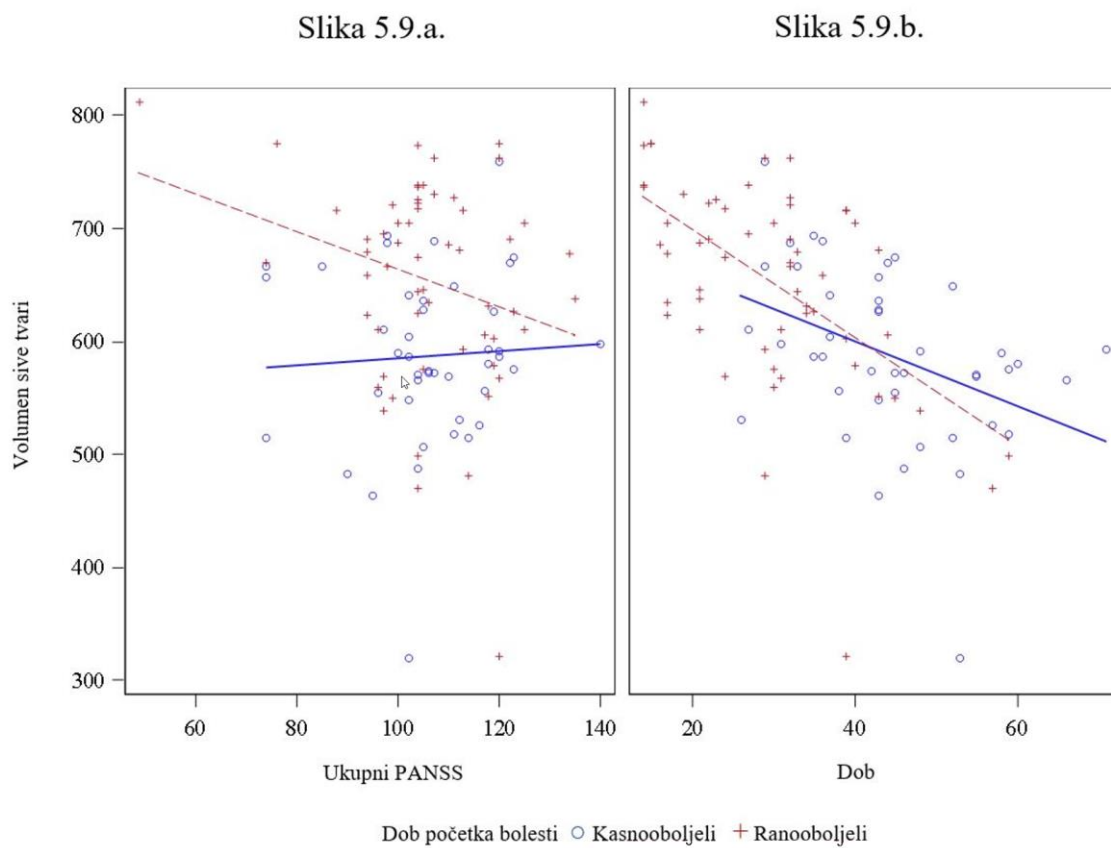
Tablica 5.19. Tablica analize varijance: volumen ST-a u odnosu na nastup bolesti (ranooboljeli: do 25. godine i kasno oboljeli: nakon 26. godine) i PANSS (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob

|                                | SS | Suma kvadrata | Prosječna suma kvadrata | F stat. | p - vrijednost |
|--------------------------------|----|---------------|-------------------------|---------|----------------|
| <b>1. svi podatci</b>          |    |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                   | 5  | 572569,25     | 114513,85               | 44,65   | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                | 94 | 241057,50     | 2564,44                 |         |                |
| <b>Korigirani total</b>        | 99 | 813626,75     |                         |         |                |
| <b>2. Podatci bez outliera</b> |    |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>                   | 5  | 529654,54     | 105930,91               | 102,52  | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>                | 92 | 95057,30      | 1033,23                 |         |                |
| <b>Korigirani total</b>        | 97 | 624711,84     |                         |         |                |

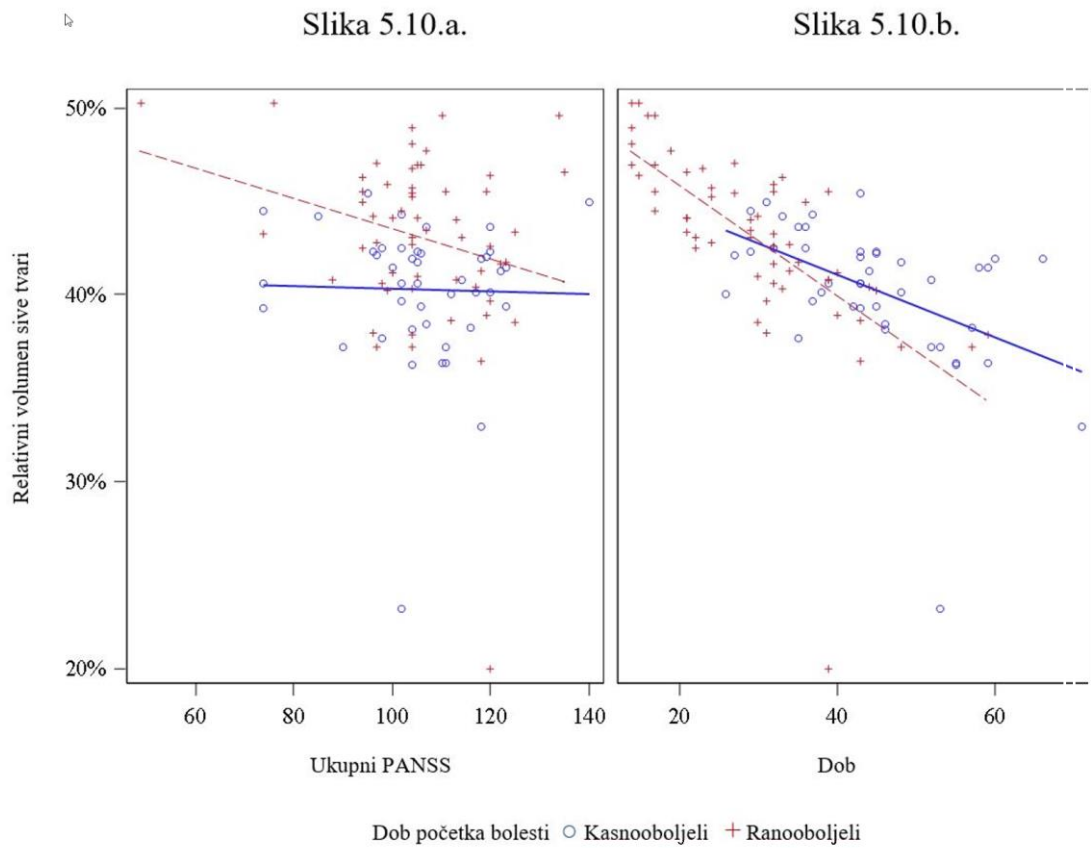
SS – Stupnjevi slobode, F stat. – F statistika

U oba su modela statistički značajni efekti dob početka bolesti te kovarijable dob i TIV, ali i interakcije između dobi početka bolesti i PANSS-a (tablica 5.20). Interpretacijom modela sa svim podacima može se zaključiti da razlike u volumenu ST-a postoje između različitih ispitanika prema ukupnom PANSS-u i nastupu bolesti. Trend pada volumena ST-a s povećanjem PANSS-a različit je za ranooboljele od onog za oboljele nakon 26. godine života. Rezultati su prikazani uz pomoć dijagrama raspršenja na slikama 5.9.a. i 5.9.b. te na slikama 5.10.a. i 5.10.b. za relativni volumen ST-a. Vidljive su razlike u volumenu ST-a između ispitanika s nastupom bolesti rano i kasno, tj. statistički značajna ( $p = 0,03$ ) interakcija između ukupnog PANSS-a i nastupa bolesti (slika 5.9.a. i tablica 5.20.). Uočljivo je da je s povećanjem vrijednosti ukupnog PANSS-a gubitak volumena ST-a za ranooboljele veći, dok se kod kasnooboljelih uočava blago povećanje volumena ST-a prema višim vrijednostima PANSS-a.

Obzirom da je dob statistički značajan faktor u modelu ( $p < 0,001$ ), dodatno je na slici 5.9.b. prikazan utjecaj dobi na volumen ST-a za rano i kasnooboljele. S obzirom da je i TIV statistički značajan faktor ( $p < 0,001$ ), na slici 5.10.a. prikazan je relativni volumen ST-a i razlike po nastupu bolesti i utjecaj dobi (slika 5.10.b).



Slika 5.9.a. i 5.9.b.: Dijagram raspršenja: volumen ST-a po PANSS-u za bolesnike oboljele do 25. godine (ranooboljeli) i nakon 26. godine (kasnooboljeli)



Slika 5.10.a. i 5.10.b: Relativni volumen ST-a po PANSS-u za bolesnike oboljele do 25. godine (ranooboljeli) i nakon 26. godine života (kasnooboljeli)

Tablica 5.20. Značajnost pojedinih efekata u modelu (suma kvadrata tipa III): volumen sive tvari u odnosu na nastup bolesti (ranooboljeli: do 25. i kasnooboljeli: nakon 26. godine) i PANSS (uz interakcije) uz kovarijable TIV i dob

| Podatci                        | Naziv varijable                    | p - vrijednost |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1. Svi podatci                 | Dob početka bolesti                | 0,03           |
|                                | Broj epizoda                       | 0,05           |
|                                | Broj epizoda i dob početka bolesti | 0,45           |
|                                | Dob                                | < 0,001        |
|                                | TIV                                | < 0,001        |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Dob početka bolesti                | 0,03           |
|                                | Broj epizoda                       | 0,03           |
|                                | Broj epizoda i dob početka bolesti | 0,42           |
|                                | Dob                                | < 0,001        |
|                                | TIV                                | < 0,001        |

U tablicama 5.21. - 5.23. prikazani su rezultati multiple regresije (za podatke s i bez *outliera*) za volumen ST-a u odnosu na dužinu trajanja bolesti, broj epizoda, dob i TIV (za originalne, neklasificirane varijable). S obzirom na p-vrijednost, zaključujemo da je odabrani model značajan u oba slučaja ( $p < 0,001$ ) (tablica 5.21.).

Za model sa svim podacima postotak objašnjenog varijabiliteta iznosi 70,34%, odnosno 69,09% ( $R^2 = 0,70$  odnosno *adjusted*  $R^2$  (prilagođen na broj faktora u modelu = 0,69) (tablica 5.22.). S obzirom na značajnost modela, u tablici 5.23. prikazani su rezultati testa značajnosti za pojedine faktore iz modela (uzimajući u obzir prisutnost ostalih faktora). Na osnovi p-vrijednosti, zaključujemo da su značajne varijable broj epizoda ( $p = 0,02$ ), dob ( $p < 0,001$ ) i TIV ( $p < 0,001$ ), dok dužina trajanja bolesti nije značajno ( $p = 0,91$ ).

Za model bez *outliera*, postotak objašnjenog varijabiliteta iznosi 83,98%, odnosno 83,29% ( $R^2 = 0,84$  odnosno *adjusted*  $R^2$  (prilagođen na broj faktora u modelu = 0,83) (tablica 5.22.). S obzirom na značajnost modela, u tablici 5.23. prikazani su rezultati testa značajnosti za pojedine varijable. Na osnovi p-vrijednosti zaključujemo da su značajne varijable u modelu dob ( $p < 0,001$ ) i TIV ( $p < 0,001$ ), dok broj epizoda ( $p = 0,29$ ) i dužina trajanja bolesti ( $p = 0,83$ ) nisu značajne varijable.

Tablica 5.21. Test značajnosti regresijskog modela: multipla regresija: volumen ST-a u odnosu na trajanje bolesti, broj epizoda, dob i TIV (originalne varijable)

| 1. Svi podatci          |    |               |                         |         |                |
|-------------------------|----|---------------|-------------------------|---------|----------------|
|                         | SS | Suma kvadrata | Prosječna suma kvadrata | F stat. | p - vrijednost |
| <b>Model</b>            | 4  | 524 616       | 131 154                 | 121,86  | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>         | 93 | 100 096       | 1076,30301              |         |                |
| <b>Korigirani total</b> | 97 | 624 712       |                         |         |                |
| 2. podatci bez outliera |    |               |                         |         |                |
| <b>Model</b>            | 4  | 524 616       | 131 154                 | 121,86  | < 0,001        |
| <b>Pogreška</b>         | 93 | 100 096       | 1076,30301              |         |                |
| <b>Korigirani total</b> | 97 | 624712        |                         |         |                |

SS – Stupnjevi slobode, F stat. – F statistika

Tablica 5.22. Varijabilitet objašnjen modelom

| 1. Svi podatci                |      |
|-------------------------------|------|
| <b>R<sup>2</sup></b>          | 0,70 |
| <b>Adjusted R<sup>2</sup></b> | 0,69 |
| 2. Podatci bez outliera       |      |
| <b>R<sup>2</sup></b>          | 0,84 |
| <b>Adjusted R<sup>2</sup></b> | 0,83 |

Tablica 5.23. Multipla regresija: volumen ST-a u odnosu na dužinu trajanja bolesti, broj epizoda, dob i TIV (originalne varijable)

| Podatci                        | Naziv varijable         | Procjena regresijskog koeficijenta | p - vrijednost |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1. Svi podatci                 | Sjecište na osi y       | 246,69034                          | < 0,001        |
|                                | Dužina trajanja bolesti | -0,12                              | 0,91           |
|                                | Broj epizoda            | -3,51                              | 0,02           |
|                                | Dob                     | -2,85                              | < 0,001        |
|                                | TIV                     | 0,33                               | < 0,001        |
| 2. Podatci bez <i>outliera</i> | Sjecište na osi y       | 239,05                             | < 0,001        |
|                                | Dužina trajanja bolesti | -0,15                              | 0,83           |
|                                | Broj epizoda            | -1,11                              | 0,29           |
|                                | Dob                     | -2,95                              | < 0,001        |
|                                | TIV                     | 0,34                               | < 0,001        |

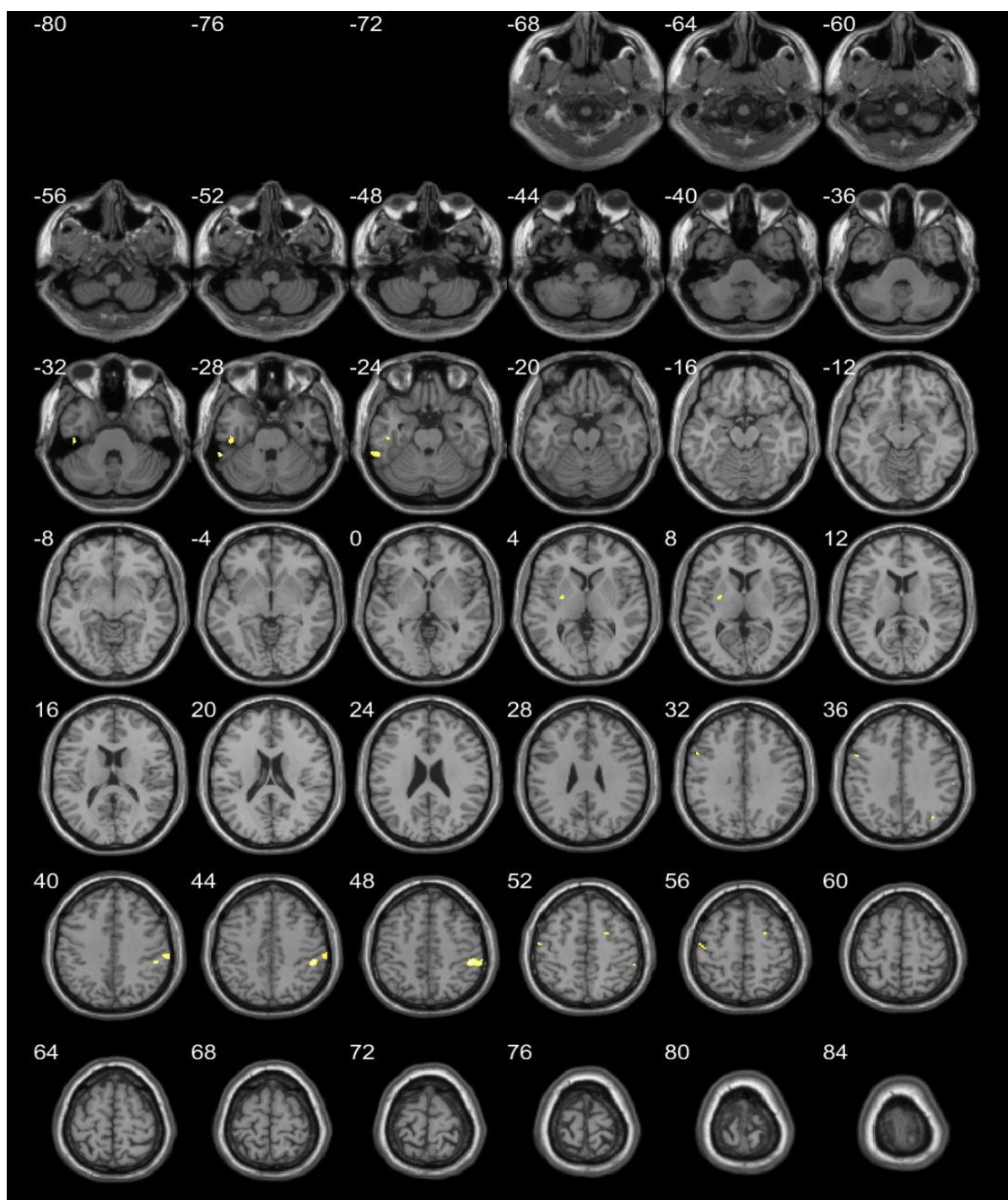


### 5.3. Rezultati VBM analize

Rezultati VBM analize, tablični i slikovni prikaz značajnih klastera i promijenjenih regija ST-a u usporedbama zdravih te skupina i podskupina bolesnika navedeni su u tablicama od 5.24. do 5.37. i na slikama od 5.11. do 5.24. Prikazani su klasteri veličine 20 i više voksela.

Tablica 5.24. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s 1 epizodom ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

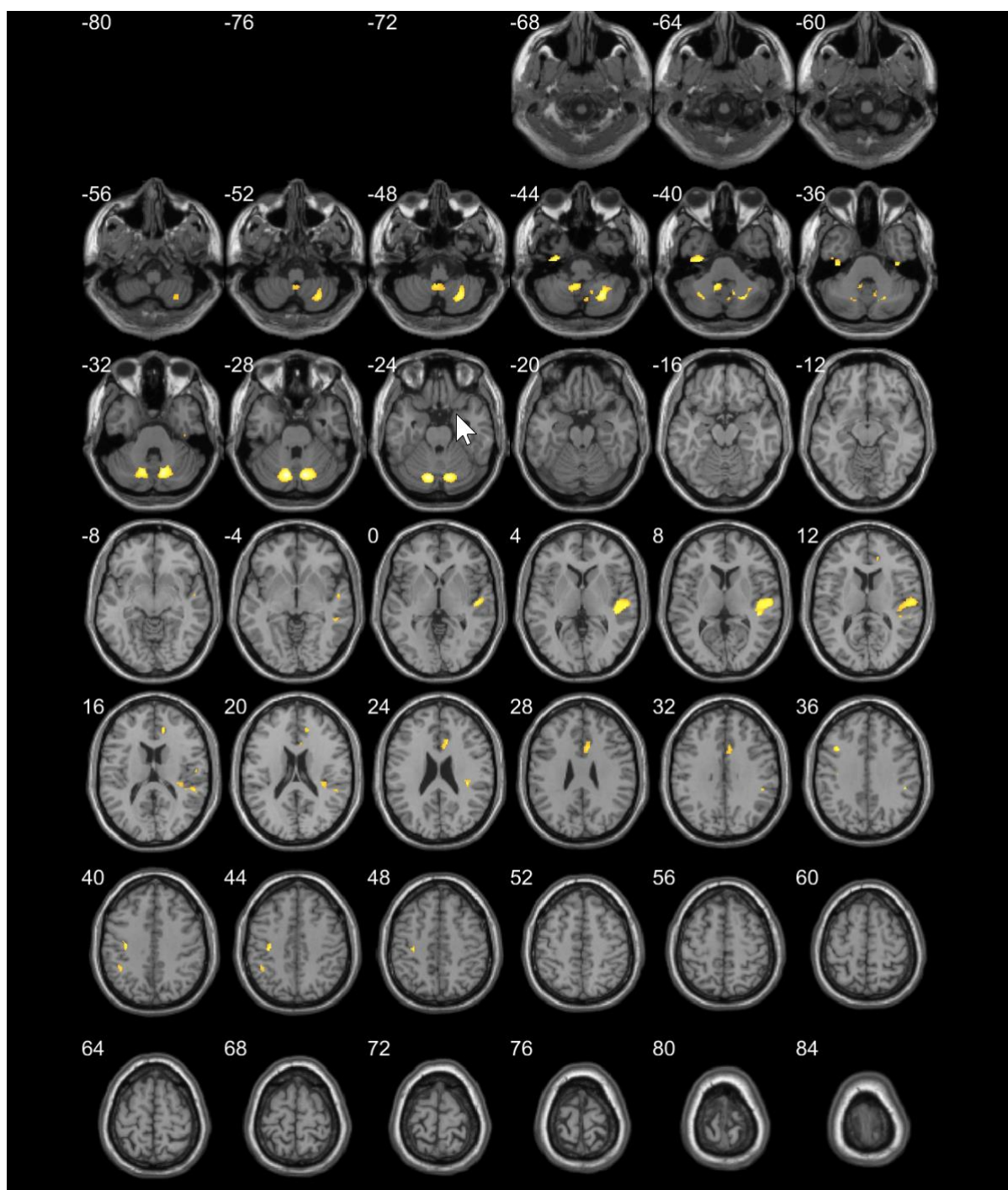
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija                                       |
|---|------------------|------|--|
| 40,5; 9;-27                             | 176              | 3,24 | Desni superiorni temporalni girus                      |
| 43,5; -25,5; -7,5                       | 225              | 3,25 | Desni superiorni i medijalni temporalni girus          |
| -13,5; -88,5; 6                         | 23               | 2,91 | Lijevi cuneus  |
| 13,5; 60; 7,5                           | 28               | 3,12 | Lijevi medijalni frontalni girus                       |
| 10,5; 48; 12                            | 26               | 3,12 | Desni medijalni frontalni girus, Brodmannova regija 10 |
| 9; 61,5; 12                             | 34               | 2,98 | Desni medijalni frontalni girus                        |
| 25,5; -81; 13,5                         | 70               | 3,34 | Desni medijalni okcipitalni girus                      |
| 9; -40,5; 66                            | 25               | 2,83 | Desni paracentralni lobul                              |



Slika 5.11. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s 1 epizodom ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.25. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici do 3 epizode ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

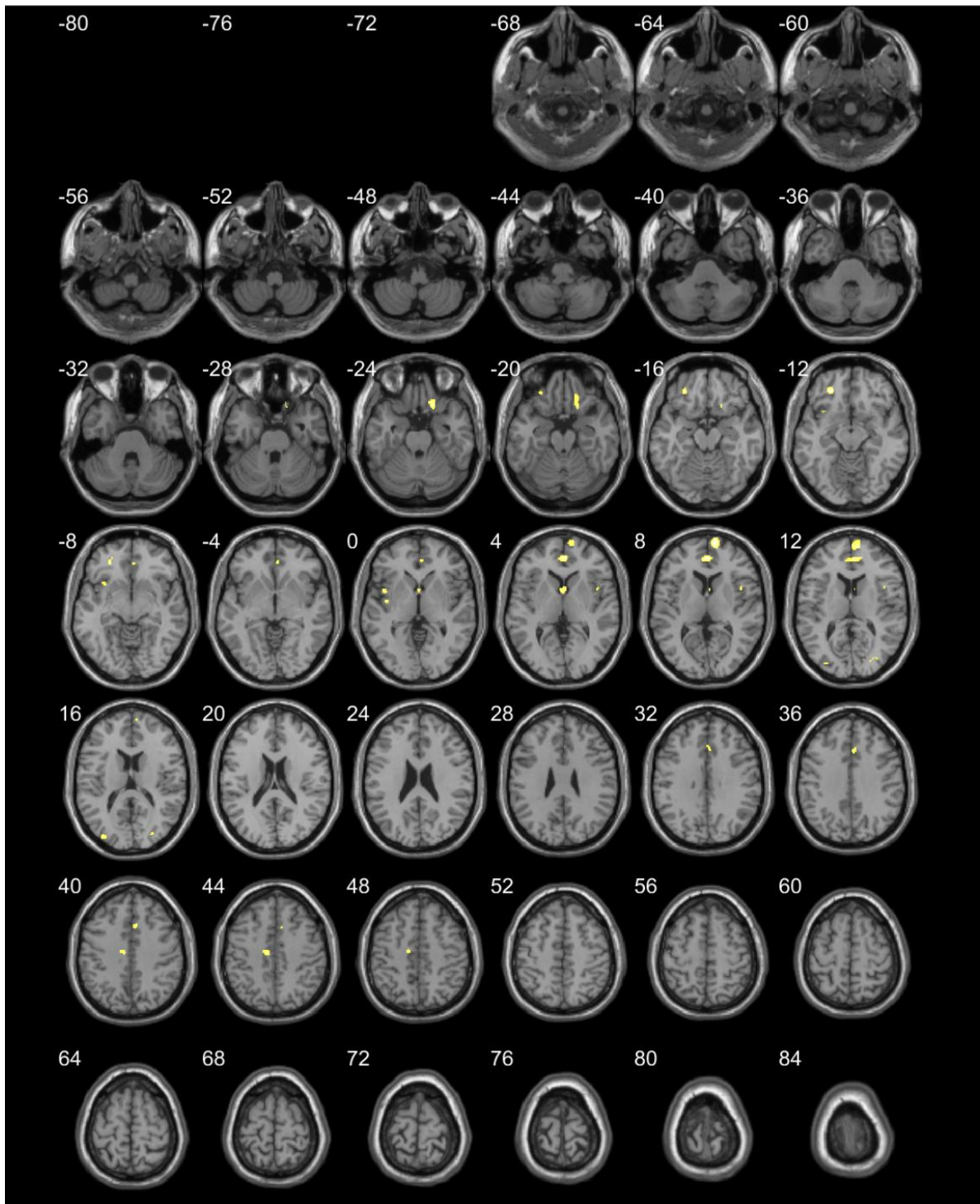
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| 12; -72; -28,5                          | 1529             | 4,62 | Desno cerebelarno: declive, tonzila, crus, inferiorni semilunarni lobul, uvula, pyramis  |
| -13,5; -51; -42                         | 450              | 3,45 | Lijeva cerebelarna tonzila   |
| -31,5; -16,5; -43,5                     | 314              | 3,83 | Lijevi fusiformni girus  |
| 6; -66; -42                             | 33               | 2,78 | Desna uvula  |
| -10,5; -72; -27                         | 750              | 4,84 | Lijeva declive, tonzila, crus, uvula, pyramis  |
| 40,5; -22,5; -36                        | 46               | 3,23 | Desni fusiformni girus   |
| 45; -30; 6                              | 1210             | 4,27 | Desni superiorni temporalni girus, transversalni temporalni girus, Heschlov girus, Brodmannova regija 41, Rolandički operkulum, insula, precentralni girus |
| 51; -39; -4,5                           | 41               | 3,00 | Desni srednji temporalni girus   |
| 15; 37,5; 15                            | 76               | 3,38 | Desni anteriorni girus cinguli   |
| 9; 15; 28,5                             | 246              | 3,21 | Desni anteriorni girus cinguli   |
| 49,5; -36; 34,5                         | 26               | 0,48 | Desni inferiorni parijetalni lobul   |
| -31,5; -22,5; 45                        | 130              | 3,66 | Lijevi precentralni girus  |
| -36; 15; 34,5                           | 74               | 3,97 | Desni srednji frontalni girus  |
| -42; -46,5; 40,5                        | 65               | 3,01 | Lijevi inferiorni parijetalni lobul  |



Slika 5.12. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici do 3 epizode ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.26. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s 4 i više epizoda ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

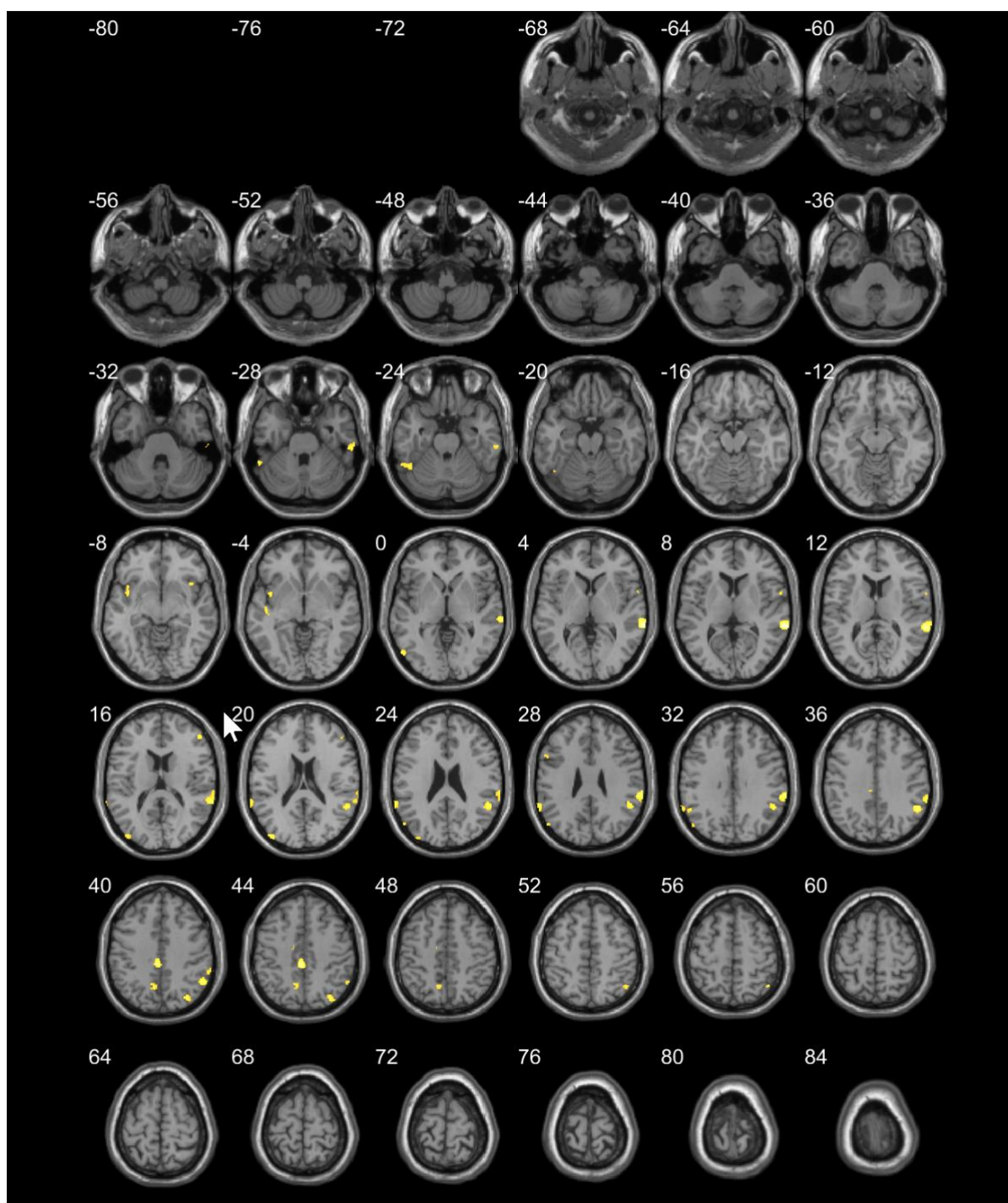
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija  |
|---|------------------|------|---|
| 18; 22,5; -24                           | 270              | 3,29 | Desni inferiorni frontalni girus  |
| -22,5; 40,5; -10,5                      | 212              | 3,69 | Lijevi srednji frontalni girus  |
| -33; 15; -9                             | 49               | 2,95 | Lijeva insula   |
| 3; 48; 6                                | 367              | 3,60 | Desni anteriorni cingulatni girus, Brodmannova regija 32, medijalni frontalni girus |
| -39; -9; 1,5                            | 42               | 3,01 | Lijeva insula   |
| -42; 6; -1,5                            | 44               | 3,08 | Lijeva insula   |
| 1,5; 6; 3                               | 107              | 3,34 | Desni nucleus caudatus  |
| 45; 9; 7,5                              | 44               | 3,02 | Desni precentralni girus  |
| 12; 64,5; 9                             | 337              | 3,55 | Desni srednji i superiorni frontalni girus  |
| -33; -87; 15                            | 60               | 3,01 | Lijevi srednji okcipitalni girus  |
| 25,5; -82,5; 13,5                       | 43               | 3,17 | Desni srednji okcipitalni girus   |
| 6; 18; 40,5                             | 123              | 3,04 | Desni girus cinguli   |
| -7,5; -15; 42                           | 134              | 3,03 | Lijevi girus cinguli  |



Slika 5.13. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s 4 i više epizoda ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.27. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnika do 3 epizode i bolesnici s 4 i više epizoda ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| 61,5; -28,5; -30                        | 116              | 3,09 | Desni inferiorni temporalni girus  |
| -55,5; -49,5; -27                       | 181              | 3,14 | Lijevi inferiorni temporalni girus, fusiformni girus   |
| -42; 4,5; -6                            | 79               | 3,24 | Lijeva insula, Brodmannova regija 13   |
| 40,5; 16,5; -7,5                        | 21               | 2,91 | Desni inferiorni girus, insula, Brodmannova regija 47  |
| -46,5; -19,5; -3                        | 63               | 3,06 | Lijevi superiorni temporalni girus, Brodmannova regija 22  |
| -54; -70,5; -1,5                        | 72               | 3,20 | Lijevi inferiorni temporalni girus   |
| 67,5; -36; 6                            | 1718             | 4,43 | Desni superiorni i medijalni temporalni girus, inferiorni i parijentalni lobul, supramarginalni girus, angularni girus, Brodmannove regije 40 i 22 |
| 64,5; 3; 9                              | 37               | 2,92 | Desni precentralni girus   |
| 51; 39; 16,5                            | 60               | 3,20 | Desni inferiorni frontalni girus   |
| -40,5; -88,5; 19,5                      | 111              | 3,19 | Lijevi superiorni okcipitalni girus, Brodmannova regija 19   |
| -64,5; -46,5; 27                        | 202              | 3,30 | Lijevi supramarginalni girus, Brodmannova regija 40  |
| -54; 70,5; 22,5                         | 57               | 2,91 | Lijevi srednji temporalni girus  |
| -55,5; 16,5; 28,5                       | 26               | 2,78 | Lijevi inferiorni frontalni girus  |
| -52,5; -52,5; 33                        | 33               | 2,99 | Lijevi supramarginalni girus   |
| -3; -31,5; 43,5                         | 245              | 3,93 | Lijevi girus cinguli, Brodmannova regija 31  |
| 34,5; -73,5; 42                         | 132              | 3,27 | Desni precuneus  |
| -10,5; -57; 40,5                        | 136              | 3,04 | Lijevi precuneus   |
| -13,5 -10,5; 46,5                       | 22               | 2,91 | Lijevi girus cinguli   |
| 46,5; -60; 54                           | 40               | 3,06 | Desni angularni girus  |

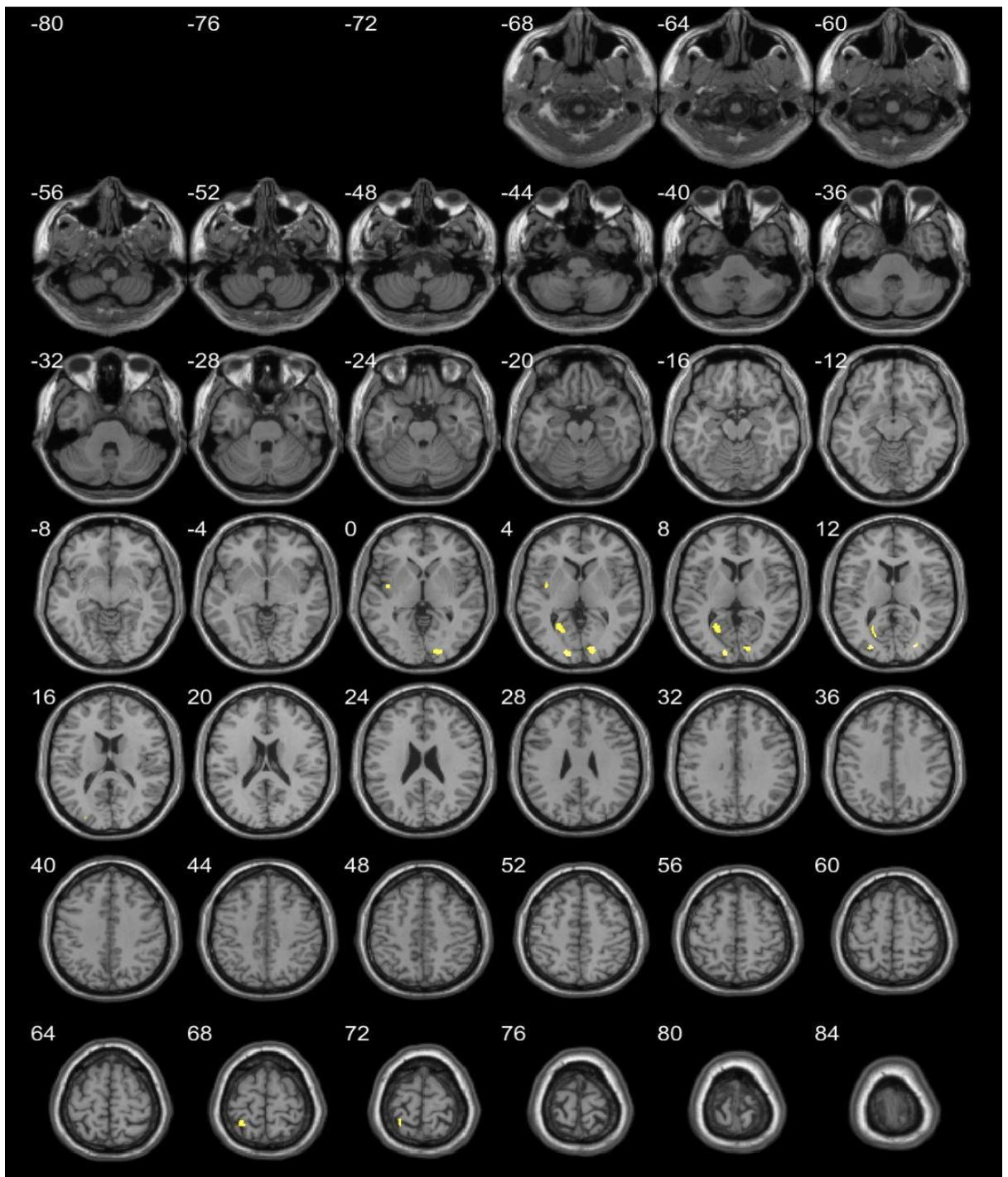


Slika 5.14. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnika do 3 epizode i bolesnici s 4 i više epizoda ( $p < 0,05$ , FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz



Tablica 5.28. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s trajanjem bolesti do 5 godina ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

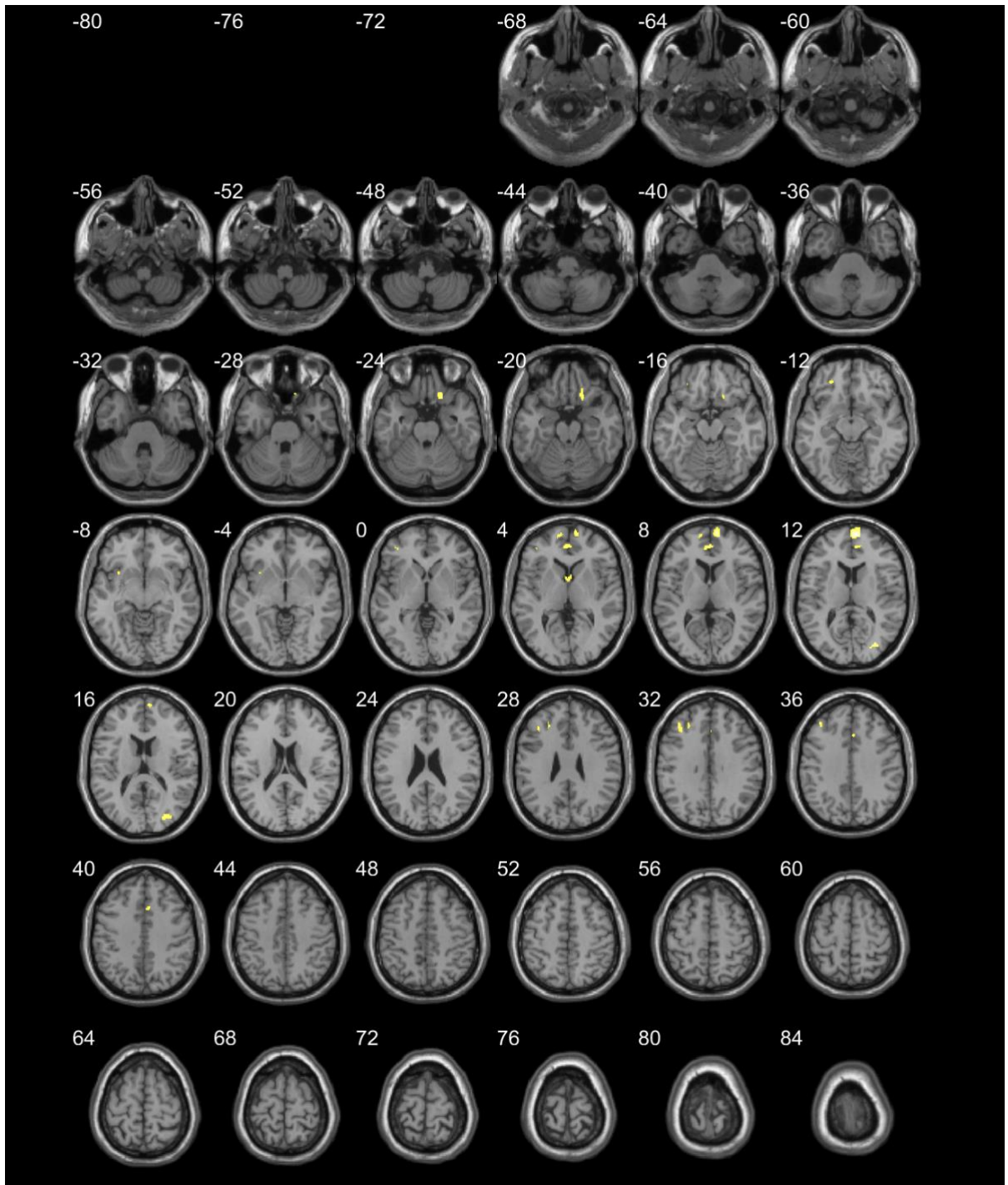
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija                 |
|---|------------------|------|----------------------------------|
| 18; -87; 3                              | 201              | 3,40 | Desni cuneus                     |
| -37,5;-6; 3                             | 50               | 2,89 | Lijeva insula                    |
| -15; -90; 6                             | 117              | 3,53 | Lijevi cuneus                    |
| -21; -66; 10,5                          | 227              | 2,82 | Lijevi posteriorni girus cinguli |
| -24; -84; 12                            | 48               | 3,88 | Lijevi srednji okcipitalni girus |
| 25,5; -82,5; 12                         | 30               | 3,83 | Desni srednji okcipitalni girus  |
| -28,5 -49,5; 70,5                       | 96               | 2,89 | Lijevi postcentralni girus       |



Slika 5.15. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s trajanjem bolesti do 5 godina ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.29. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s trajanjem bolesti više od 6 godina ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

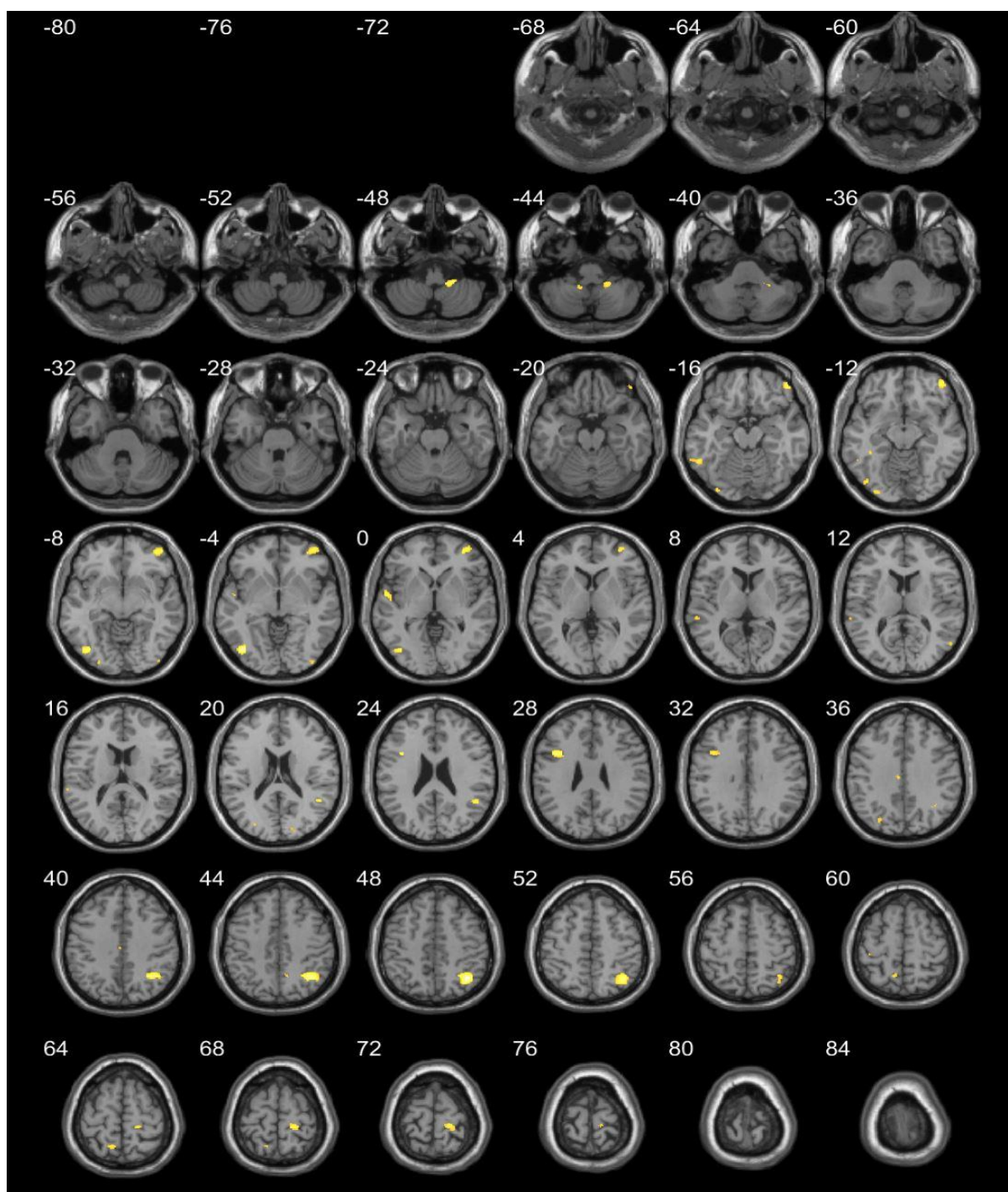
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija  |
|---|------------------|------|---|
| 18; 22,5; -24                           | 177              | 3,09 | Desni inferiorni frontalni girus, superiorni orbitalni girus      |
| -22,5; 40,5; -10,5                      | 48               | 2,94 | Lijevi srednji frontalni girus                                    |
| -30; 13,5; -7,5                         | 22               | 2,78 | Lijeva insula   |
| -40,5; 46,5; 1,5                        | 36               | 2,78 | Lijevi inferiorni frontalni girus                                 |
| 3; 7,5; 3                               | 49               | 2,86 | Desni nucleus caudatus  |
| -12; 60; 6                              | 48               | 3,05 | Lijevi srednji frontalni girus                                    |
| -1,5; 46,5; 6                           | 143              | 3,17 | Lijevi anteriorni girus cinguli, Brodmannova regija 32            |
| 9; 63; 12                               | 360              | 3,74 | Desni superiorni i srednji frontalni girus, Brodmannova regija 10 |
| 25,5; -82,5; 13,5                       | 141              | 3,35 | Desni srednji okcipitalni girus                                   |
| -37,5; 33; 31,5                         | 105              | 3,00 | Lijevi srednji frontalni girus                                    |
| -24; 33; 30                             | 27               | 2,85 | Lijevi srednji frontalni girus                                    |
| 6; 18; 40,5                             | 50               | 2,85 | Desni girus cinguli   |



Slika 5.16. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s trajanjem bolesti više od 6 godina ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.30. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici do 5 godina trajanja i bolesnici s više od 6 godina trajanja bolesti ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – tablični prikaz

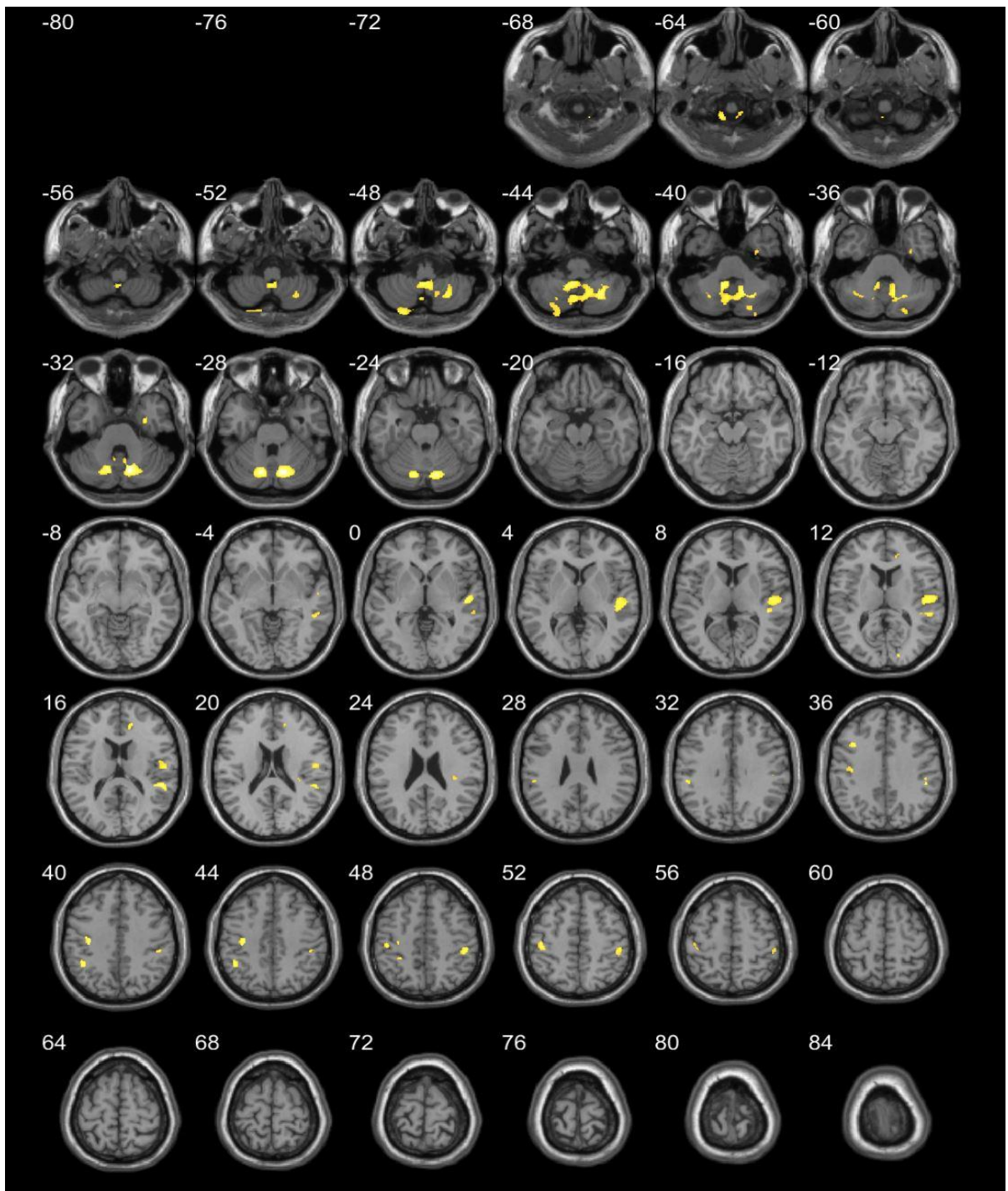
| Koordinate s maksimalnim brojem vokseli | k (broj vokseli) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| 19,5; -39; -48                          | 205              | 3,29 | Desna cerebelarna tonzila  |
| -10,5; -45; -45                         | 38               | 2,89 | Lijeva cerebelarna tonzila   |
| 36; 52,5; 0                             | 561              | 3,38 | Desni srednji frontalni girus, srednji orbitalni girus, Brodmannove regije 10 i 11           |
| -33; -87; -15                           | 78               | 3,01 | Lijevi inferiorni okcipitalni girus  |
| -54; -49,5; -15                         | 97               | 3,14 | Lijevi inferiorni temporalni girus, Brodmannova regija 20                                    |
| -40,5; -73,5; -3                        | 320              | 4,21 | Lijevi inferiorni temporalni girus   |
| -37,5; -40,5; -10,5                     | 16               | 3,07 | Lijevi fusiformni girus  |
| 40,5; -90; -4,5                         | 25               | 2,79 | Desni srednji okcipitalni girus  |
| -54; -3; -1,5                           | 133              | 3,27 | Lijevi superiorni temporalni girus   |
| -58,5; -33; 9                           | 45               | 2,92 | Lijevi superiorni temporalni girus   |
| 54; -66; 13,5                           | 27               | 2,98 | Desni srednji temporalni girus   |
| 48; -51; 22,5                           | 84               | 3,53 | Desni supramarginalni girus  |
| -37,5; 10,5; 27                         | 190              | 3,78 | Lijevi srednji frontalni girus   |
| -27; -75; 37,5                          | 26               | 2,79 | Lijevi precuneus   |
| 40,5; -58,5; 46,5                       | 924              | 4,64 | Desni inferiorni i superiorni parijentalni lobul, angularni girus, Brodmannove regije 7 i 40 |
| -4,5; -19,5; 37,5                       | 31               | 2,83 | Lijevi girus cinguli, Brodmannova regija 24  |
| -10,5; -57; 63                          | 75               | 3,08 | Lijevi precuneus   |
| 19,5; -31,5; 69                         | 232              | 3,35 | Desni precentralni i postcentralni girus, Brodmannova regija 4                               |



Slika 5.17. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici do 5 godina trajanja i bolesnici s više od 6 godina trajanja bolesti ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.31. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s pojavom bolesti do 25. godine života ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – tablični prikaz

| Koordinate s maksimalnim brojem vokseli | k (broj vokseli) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| 13,5; -70,5; -30                        | 3535             | 4,51 | Desni declive, tonsila uvula, pyramis, nodul, nucleus dentatus, vermis   |
| -25,5; -85,5; -40                       | 379              | 3,10 | Lijevi inferiorni semilunarni lobul, cereberalni crus, pyramis   |
| -25,5; -63; -39                         | 78               | 2,91 | Lijevi cereberalni posteriorni lobus, pyramis  |
| 22,5; -79,5; -39                        | 126              | 2,97 | Desni cereberalni posteriorni lobus, pyramis   |
| 31,5; -6; -31,5                         | 87               | 3,05 | Desni cuneus   |
| 51; -39; -4,5                           | 51               | 3,07 | Desni srednji temporalni girus   |
| 51; -36; 15                             | 1020             | 4,04 | Desni superiorni temporalni girus, Rolandički operculum, Brodmannova regija 41, transverzalni temporalni girus, postcentralni girus, Heschlov girus, insula, precentralni girus, Brodmanove regije 43 i 13 |
| 16,5; 88,5; 12                          | 20               | 3,08 | Desni cuneus, Brodmannova regija 18  |
| 15; 36; 15                              | 67               | 3,24 | Desni prednji girus cinguli  |
| 34,5; -28,5; 24                         | 41               | 2,90 | Desna insula   |
| -51; 31,5; 30                           | 33               | 3,28 | Lijevi inferiorni parijetalni lobul  |
| 48; -33; 37,5                           | 267              | 3,86 | Desni postcentralni girus, supramarginalni girus i inferiorni parijetalni lobul  |
| -31,5; 19,5; 42                         | 188              | 3,78 | Lijevi precentralni i postcentralni girus  |
| -36; 15; 34,5                           | 75               | 3,69 | Lijevi srednji frontalni girus, Brodmannova regija 9   |
| -42; -49,5; 40,5                        | 125              | 3,60 | Lijevi inferiorni parijetalni lobul, Brodmannova regija 40   |
| -28,5; -40,5; 46,5                      | 20               | 3,08 | Lijevi postcentralni girus   |
| -43,5; -25,5; 51                        | 145              | 3,50 | Lijevi postcentralni girus   |

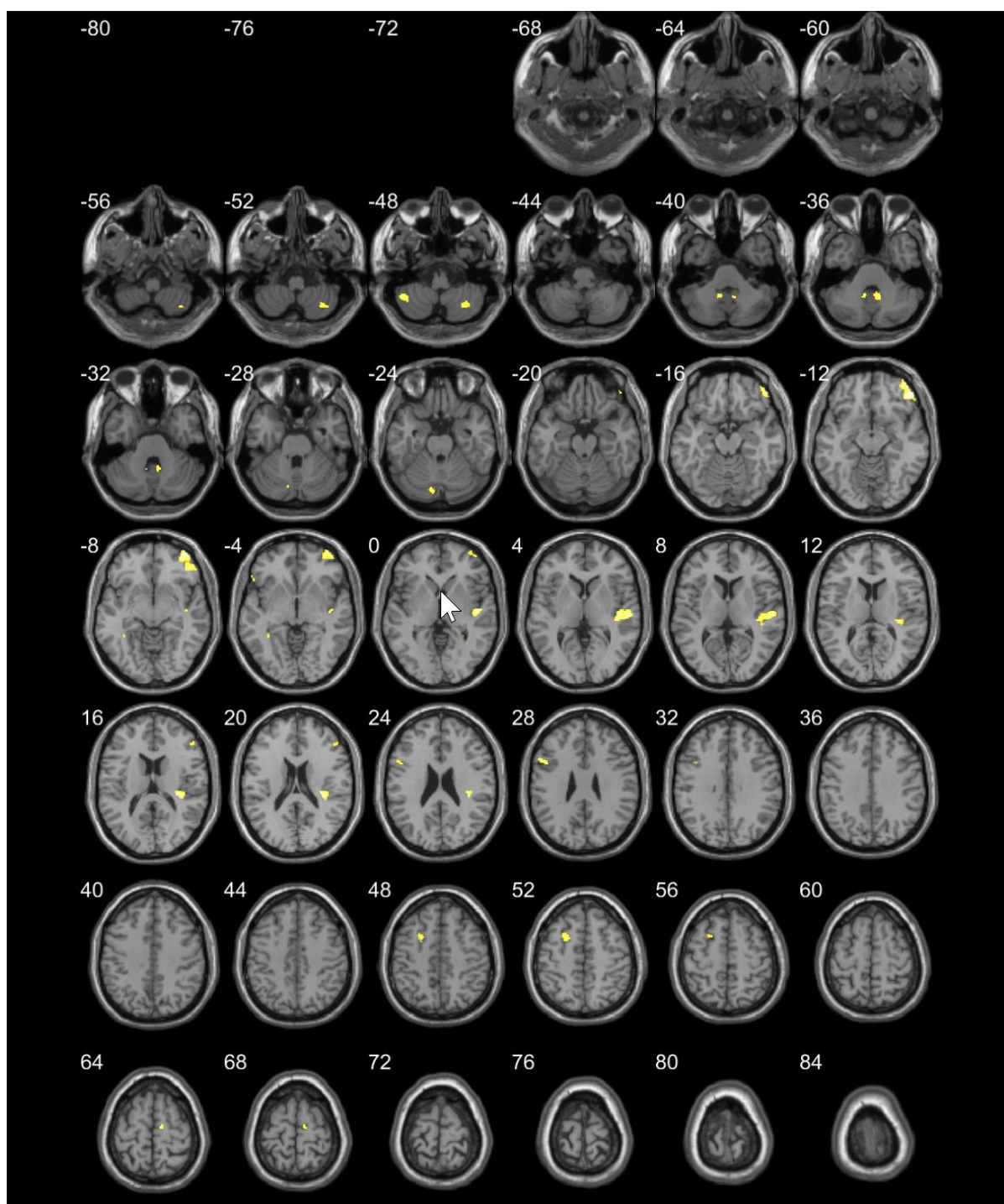


Slika 5.18. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s pojavom bolesti do 25. godine života ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – slikovni prikaz



Tablica 5.32. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s pojavom bolesti nakon 26. godine života ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

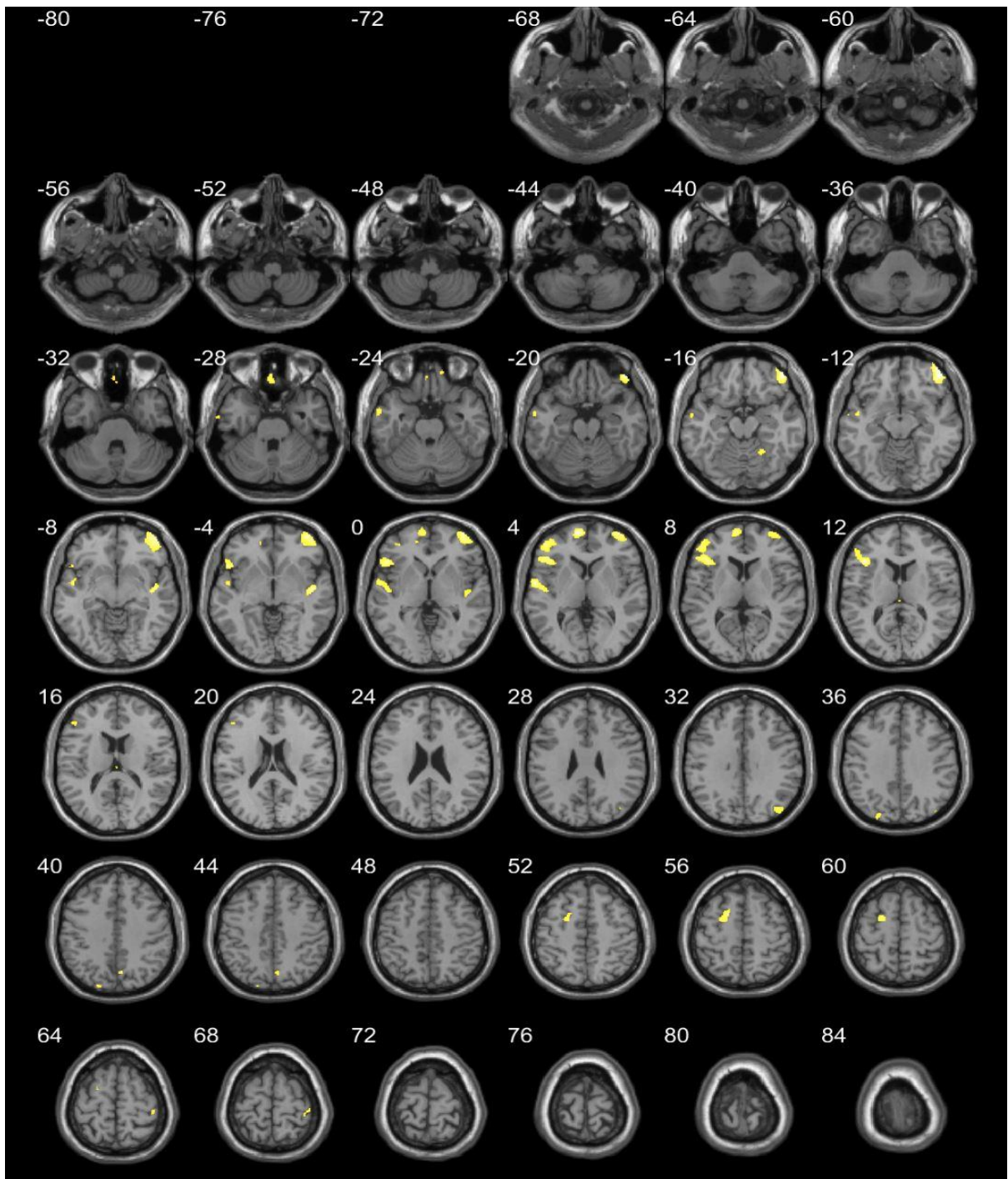
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| 31,5; -63; -48                          | 186              | 2,98 | Desni inferiorni semilunarni lobul   |
| -43,5; -51; -46,5                       | 121              | 3,08 | Lijeva cerebelarna tonzila   |
| -10,5; -51; -37,5                       | 71               | 2,91 | Lijevi cerebelarni nodul, tonzila, nucleus dentatus  |
| 7,5; -49,5; -34,5                       | 149              | 3,00 | Lijevi cerebelarni nodul, tonzila, nucleus dentatus  |
| -9; -78; -25,5                          | 78               | 3,05 | Lijevi declive   |
| 48; 40,5; -10,5                         | 929              | 4,01 | Desni srednji frontalni girus, inferiorni i srednji orbitalni girus                                    |
| 48; -16,5; 1,5                          | 905              | 3,84 | Desni superiorni temporalni girus, Brodmannove regija 22, 13 i 41, superiorni temporalni girus, insula |
| -36; -45; -6                            | 24               | 2,89 | Lijevi parahipokampalni girus  |
| -55,5; 30; -6                           | 24               | 2,83 | Lijevi inferiorni frontalni girus  |
| 28,5; -45; -1,5                         | 23               | 3,06 | Desni lingualni girus  |
| 52,5; 36; 18                            | 41               | 2,90 | Desni srednji frontalni girus  |
| -51; 13,5; 28,5                         | 103              | 3,16 | Lijevi inferiorni frontalni girus  |
| -37,5; 13,5; 33                         | 26               | 2,93 | Lijevi srednji frontalni girus   |
| -19,5; 6; 49,5                          | 179              | 3,16 | Lijevi girus cinguli, Brodmannova regija 32  |
| 12; -12; 64,5                           | 46               | 3,34 | Desni srednji frontalni girus  |



Slika 5.19. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s pojavom bolesti nakon 26. godine života ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.33. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici s pojavom bolesti do 25. godine života i od 26. godine ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – tablični prikaz

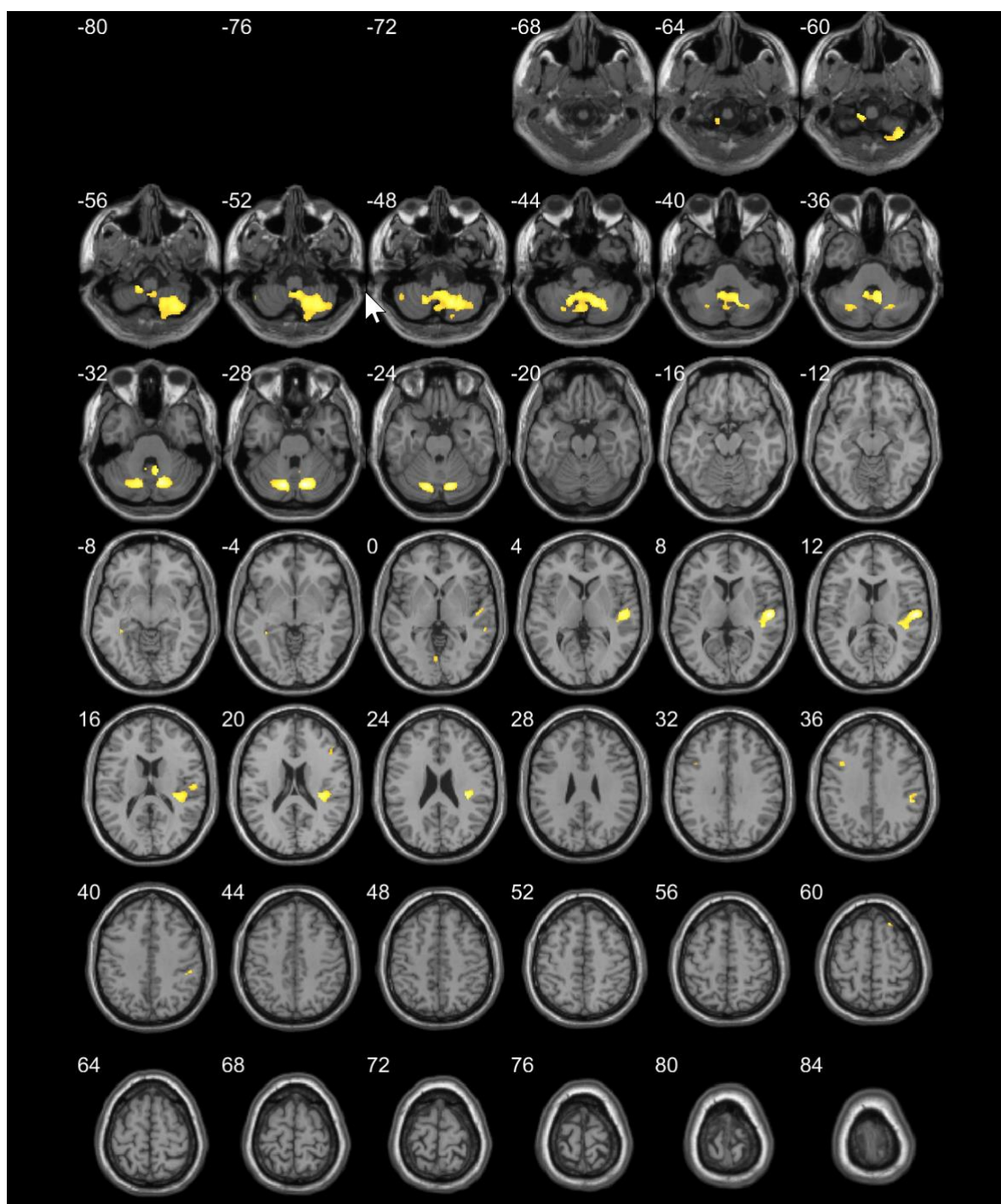
| Koordinate s maksimalnim brojem vokseli | k (broj vokseli) | T    | Anatomska regija  |
|---|------------------|------|---|
| -1,5; 43,5; -28,5                       | 150              | 3,02 | Lijevi girus rectus, Brodmannova regija 11  |
| -57; 0; -24                             | 165              | 2,83 | Lijevi srednji temporalni girus, Brodmannova regija 21  |
| 13,5; 49,5; -22,5                       | 25               | 2,79 | Desni superiorni orbitalni girus  |
| 48; 46,5; -16,5                         | 1701             | 3,99 | Desni srednji, inferiorni i superiorni girus, srednji orbitalni girus, Brodmannova regija 10, 11 i 47                       |
| 22,5; -52,5; -15                        | 63               | 3,05 | Desni culmen  |
| -57; -3; 3                              | 521              | 3,81 | Lijevi superiorni temporalni girus, precentralni girus, Heschlov girus, insula, Rolandički operculum, Brodmannova regija 22 |
| 48; -10,5; -4,5                         | 250              | 3,63 | Desni superiorni temporalni girus, insula   |
| -39; 24; 12                             | 1352             | 3,96 | Lijevi srednji i inferiorni frontalni girus, inferiorni orbitalni girus, Brodmannove regije 10, 13, 45, 46 i 47             |
| -15; 49,5; -1,5                         | 27               | 3,06 | Lijevi srednji frontalni girus  |
| -9; 61,5; 3                             | 335              | 3,92 | Lijevi srednji frontalni girus  |
| 42; -76,5; 33                           | 111              | 3,00 | Desni precuneus   |
| -25,5; -85,5; 36                        | 97               | 2,93 | Lijevi cuneus   |
| 7,5; -67,5; 42                          | 35               | 2,90 | Desni precuneus   |
| -16,5; 7,5; 54                          | 286              | 3,39 | Lijevi srednji frontalni girus, Brodmannova regija 6  |
| 42; -30; 67,5                           | 46               | 2,96 | Desni postcentralni girus   |



Slika 5.20. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici s pojavom bolesti do 25. godine života i od 26. godine ( $p < 0,05$ , FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.34. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s ukupnim PANSS-om do 105 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

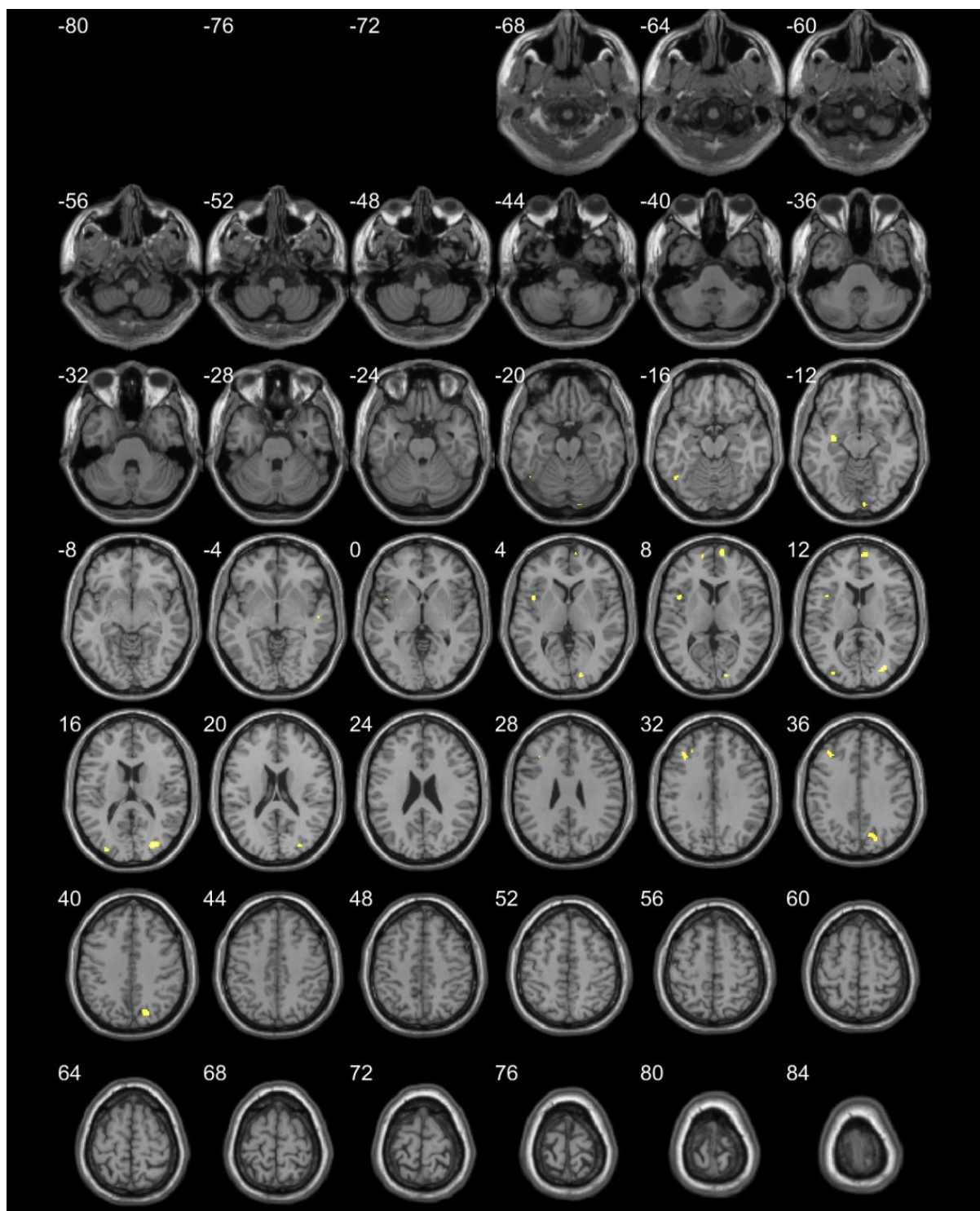
| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| -12; -42; -58,5                         | 253              | 3,46 | Lijeva uvula   |
| 15; -72; -27                            | 6198             | 4,50 | Desni declive, tonsila, inferiorni semilunarni lobul, crus, uvula, nodul, vermis, pyramis, nucleus dentatus        |
| -48; -54; -49,5                         | 60               | 2,95 | Lijeva cerebelarna tonzila   |
| -13,5; -72; -27                         | 933              | 4,45 | Desni declive, uvula, pyramis  |
| -36; -39; -6                            | 22               | 3,00 | Lijevi parahipokampalni girus  |
| -3; -73,5; -1,5                         | 34               | 2,92 | Lijevi lingualni girus   |
| 58,5; -36; -1,5                         | 27               | 2,91 | Desni srednji temporalni girus   |
| 54; -18; 9                              | 1499             | 4,62 | Desni transversalni temporalni girus, Brodmannove regije 41, 40, 43, 42 i 22, Rolandički operkulum, Heschlov girus |
| 48; 27; 21                              | 39               | 2,84 | Desni srednji frontalni girus, Brodmannova regija 46   |
| -37,5; 13,5; 34,5                       | 75               | 3,29 | Lijevi srednji frontalni girus, Brodmannova regija 9   |
| 48; -33; 37,5                           | 106              | 3,68 | Desni postcentralni girus, supramarginalni girus   |
| 24; 28,5; 60                            | 27               | 2,98 | Desni superiorni frontalni girus, Brodmannova regija 6   |



Slika 5.21. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s ukupnim PANSS-om do 105 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.35. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s ukupnim PANSS-om od 106 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija                      |
|---|------------------|------|---------------------------------------|
| -46,5; -61,5; -15                       | 38               | 2,95 | Lijevi fusiformni girus               |
| -31,5; -10,5; -13,5                     | 46               | 3,12 | Lijevi parahipokampalni girus         |
| 7,5; -91,5; -10,5                       | 24               | 2,76 | Desni lingualni girus                 |
| -42; 9; 6                               | 91               | 3,08 | Lijeva insula                         |
| 18; -87; 7,5                            | 48               | 3,18 | Desni cuneus                          |
| 9; 61,5; 13,5                           | 123              | 3,16 | Desni srednji frontalni girus         |
| 27; -81; 13,5                           | 183              | 3,90 | Desni srednji okcipitalni girus       |
| -30; -88,5; 15                          | 56               | 2,94 | Lijevi srednji okcipitalni girus      |
| -33; 27; 33                             | 98               | 2,93 | Lijevi srednji frontalni girus        |
| 21; -75; 39                             | 169              | 3,20 | Desni precuneus, Brodmannova regija 7 |

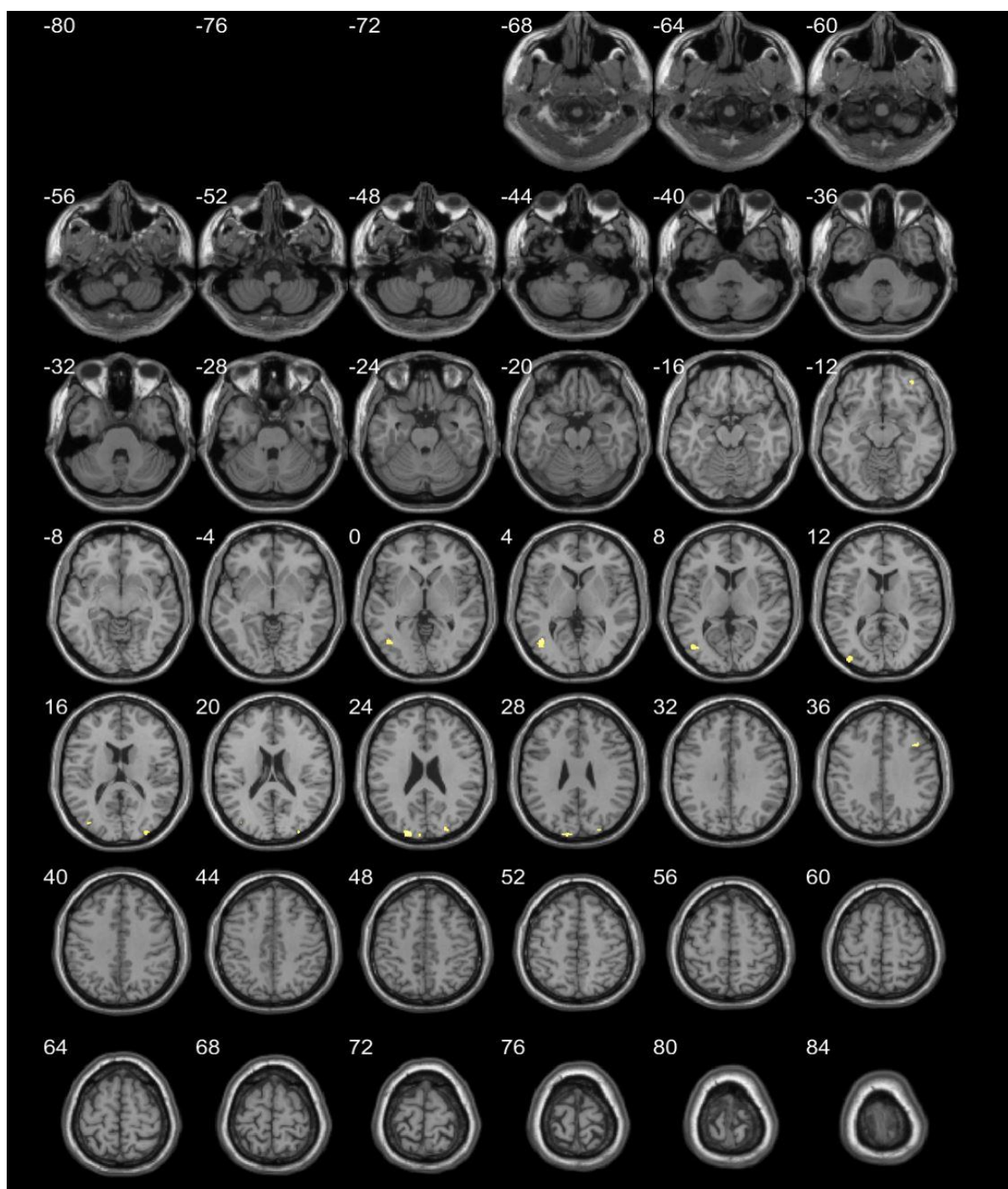


Slika 5.22. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici s ukupnim PANSS-om od 106 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz



Tablica 5.36. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici s ukupnim PANSS-om do 105 i PANSS-om od 106 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – tablični prikaz

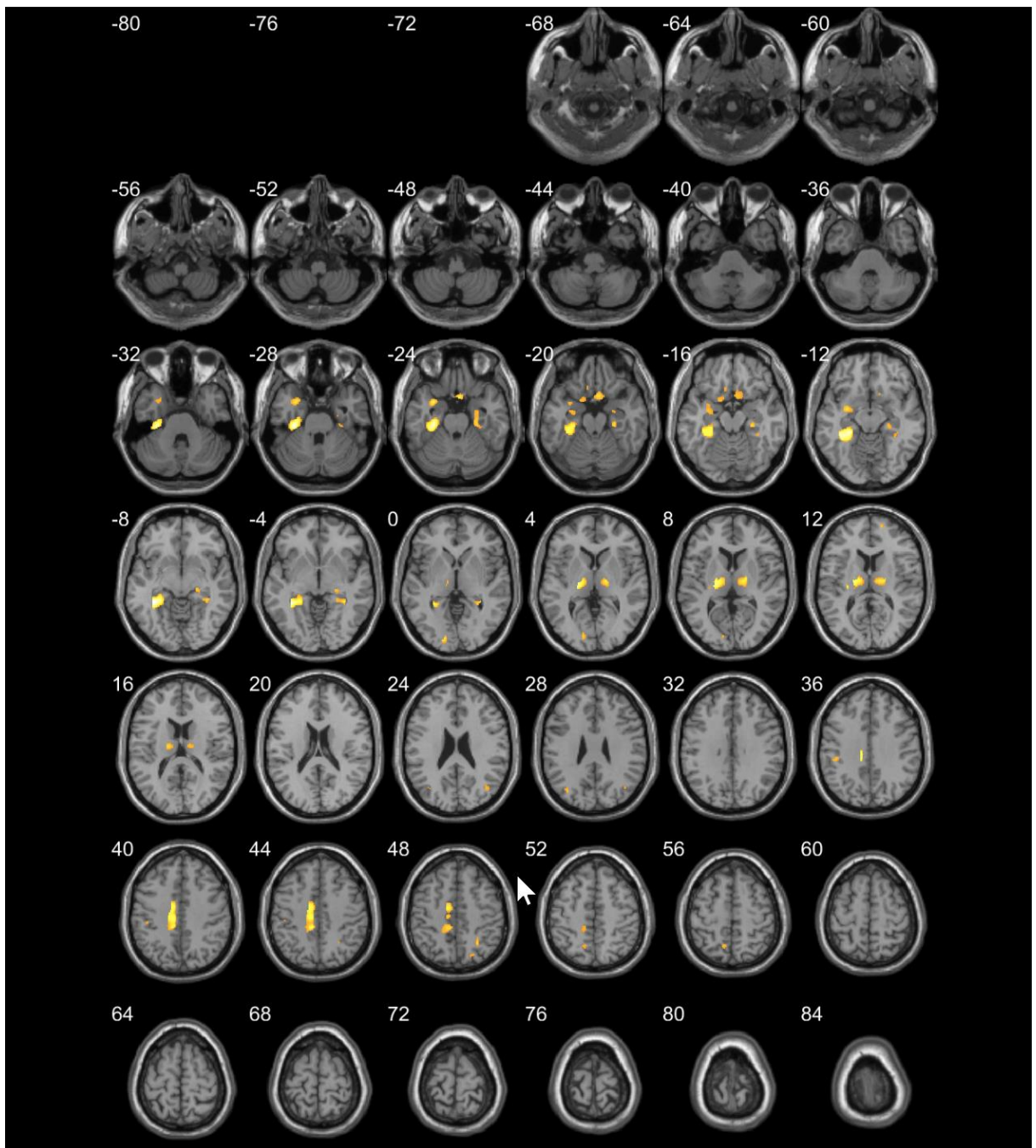
| Koordinate s maksimalnim brojem vokseli | k (broj vokseli) | T    | Anatomska regija                 |
|---|------------------|------|----------------------------------|
| -36; 49,5; -12                          | 25               | 2,91 | Desni srednji frontalni girus    |
| -42; -63; 3                             | 179              | 3,28 | Lijevi srednji temporalni girus  |
| -37,5; -88,5; 12                        | 75               | 2,97 | Lijevi srednji okcipitalni girus |
| 31,5; -91,5; 15                         | 39               | 2,87 | Desni srednji okcipitalni girus  |
| -19,5; -93; 24                          | 152              | 3,30 | Lijevi cuneus                    |
| 25,5; -87; 25,5                         | 48               | 3,05 | Desni cuneus                     |
| 42; 19,5; 34,5                          | 40               | 3,56 | Desni srednji temporalni girus   |



Slika 5.23. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi bolesnici s ukupnim PANSS-om do 105 i PANSS-om od 106 ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – slikovni prikaz

Tablica 5.37. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  voksela su navedeni) – tablični prikaz

| Koordinate s maksimalnim brojem voksela | k (broj voksela) | T    | Anatomska regija   |
|---|------------------|------|--|
| -36; -40,5; -9                          | 2036             | 5,30 | Lijevi parahipokampalni girus, fusiformni girus, hipokampus, Brodmannove regije 35, 36, 37, 19, 20 |
| -28,5; 6; -25,5                         | 538              | 3,58 | Lijevi uncus, parahipokampalni girus, amigdala, Brodmannove regije 28 i 38                         |
| 27; -25,5; -16,5                        | 436              | 3,34 | Desni parahipokampalni girus, fusiformni girus, hipokampus   |
| 4,5; 12; -24                            | 313              | 3,38 | Desni girus rectus, subcallosalni girus, olfaktorni girus, medijalni frontalni girus               |
| -15; 7,5; -18                           | 115              | 2,96 | Lijevi girus rectus, subcallosalni girus, olfaktorni girus, medijalni frontalni girus              |
| -7,5; 22,5; -18                         | 23               | 2,87 | Lijevi medijalni frontalni girus   |
| 33; -42; -1,5                           | 241              | 3,57 | Desni parahipokampalni girus   |
| -15; -88,5; 0                           | 121              | 3,55 | Desni lingvalni girus i cuneus   |
| -21; -19,5; 4,5                         | 561              | 4,49 | Lijevi talamus   |
| 21; -10,5; 10,5                         | 455              | 3,54 | Desni talamus  |
| -28,5; -21; 12                          | 24               | 3,70 | Desna insula, putamen  |
| 6,5; 58,5; 12                           | 26               | 3,02 | Desni superiorni frontalni girus   |
| 42; -69; 24                             | 64               | 2,88 | Desni medijalni temporalni girus   |
| -34,5; -69; 25,5                        | 46               | 3,26 | Desni medijalni temporalni girus   |
| -43,5; -31,5; -36                       | 61               | 2,97 | Desni postcentralni girus  |
| -9; -22,5; 39                           | 1218             | 3,87 | Lijevi girus cinguli, paracentralni lobul, precuneus, Brodmannove regije 24 i 31                   |
| 9; -58,5; 55,5                          | 79               | 3,20 | Desni superiorni parijetalni lobul   |
| 28,5; -54; 48                           | 29               | 2,80 | Desni superiorni parijetalni lobul   |
| 21; -70,5; 46,5                         | 58               | 2,90 | Lijevi precuneus   |



Slika 5.24. Značajni klasteri ST-a u VBM analizi zdravi i bolesnici ( $p < 0,05$ ; FDR korekcija, klasteri  $k \geq 20$  vokseli su navedeni) – slikovni prikaz

## 6. RASPRAVA

Istraživanje je kreirano na platformi dosadašnjih rezultata istraživanja dobivenih u VBM studijama koje su pokazale promjene ST-a u brojnim regijama mozga bolesnika oboljelih od shizofrenije. Dobiveni rezultati prethodnih istraživanja pokazali su veliku heterogenost koja je povezana s brojnim fenotipskim varijablama bolesti. Stoga smo prepoznali da je važno istražiti i usporediti fenotipske karakteristike koje bi mogle utjecati na pojavnost promjena ST-a u određenim regijama kod oboljelih od shizofrenije. Najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju najprominentnije strukturalne promjene limbičkog sustava, heteromodalnog asocijacijskog korteksa i talamusa (141, 142). Ovim istraživanjem dobili smo bolji uvid u promjene mozga bolesnika sa shizofrenijom i jesu li i kako te promjene povezane s kliničkom slikom shizofrenije, dužinom trajanja bolesti, brojem akutnih epizoda te dobi u kojoj se bolest javila. Analizom smo obuhvatili 100 bolesnika i 50 zdravih drugovoljaca.

Promatrajući utjecaj broja epizoda na ST, uočen je progresivni gubitak ukupnog i relativnog volumena ST-a ovisno o broju epizoda. Usporedba je pokazala i razlike u određenim regijama mozga - u odnosu na kontrolnu skupinu, u bolesnika sa shizofrenijom postoji gubitak ST-a u određenim regijama mozga koji raste s brojem epizoda bolesti. Bolesnici s jednom epizodom bolesti imaju najmanji broj promijenjenih regija ST-a i najmanji volumen promijenjenih regija, s porastom broja epizoda raste broj regija, volumen i distribucija promijenjenih regija. U bolesnika s jednom epizodom promjene najviše zahvaćaju medijalni prefrontalni korteks odgovoran za socijalno ponašanje, svijest i motivaciju; temporalni korteks važan za procesuiranje slušnih, vidnih i senzornih informacija te okcipitalni korteks koji je zadužen za asocijativna vidna područja te *cuneus* koji je vizualni korteks. Poremećaj funkcija u navedenim regijama upravo daje kliničku sliku prvih simptoma bolesti (148).

U bolesnika s do tri epizode dominantne su i izrazito opsežne promjene malog mozga u odnosu na ostale, a smanjeni volumen ST-a u malom mozgu povezan je s padom dinamičke funkcionalne konekcije cerebeluma i frontoparijetalne funkcionalne mreže (149). U ranijim istraživanjima reducirana ST cerebeluma nađena je kod bolesnika s kognitivnim deficitima u prvoj epizodi shizofrenije (150). Abnormalnosti cerebeluma imaju učinak na sensorimotorne i kognitivne simptome. Redukcija ST-a u cerebelumu može biti povezana s modulacijom cerebelum – talamus i pridonosi disfunkcionalnoj cerebelarnokortikalnoj komunikaciji u shizofreniji (149). Teorija kognitivne dismetrije temelji se na disfunkciji cerebello-talamo-kortikalnog kruga i predstavlja važnu neurobiološku promjenu koja je posljedica kliničkih simptoma shizofrenije (151, 152).

Porastom broja epizoda javljaju se promjene u limbičkom korteksu i motoričkom korteksu. Za to je zaslužna abnormalna transmisija cijelog niza neurotransmitera, posebno dugotrajna hiperdopaminergija i hipoglutamatergija što izravno utječe na limbičke i talamokortikalne puteve koji dovode do psihoze (153, 154).

Redukcija ST-a se vidi i u *insuli*. Insularne promjene mogu doprinosti mnogobrojnim senzornim deficitima u shizofreniji (155), a promatrane su promjene insularnog korteksa u bolesnika s kroničnom shizofrenijom (156).

Usporedba grupa pokazala je da su zahvaćene sve ranije navedene regije u još većem volumenu i broju. Dodatno se javlja redukcija u fusiformnom girusu, regiji zaduženoj za prepoznavanje lica, a ranije su uočene teškoće u prepoznavanju lica u kroničnih bolesnika (157).

Promjene su vidljive i u girusu rectusu, koji se smatra odgovornim za kogniciju (158), reducirana je i ST u olfaktornim girusima zbog narušene integracije s ostalim senzornim modalitetima u shizofreniji (159).

Utjecaj broja epizoda na ST potvrđuje neurotoksičnu hipotezu shizofrenije i psihotična epizoda se može smatrati neurokemijskim stresom (160).

Promatrajući razlike u ukupnom i relativnom volumenu ST-a u odnosu na trajanje bolesti nisu nađene razlike između kontrolne skupine i bolesnika. Kod bolesnika kod kojih bolest kraće traje (do 5 godina), nađene su razlike između zdravih i bolesnih u području malobrojnih regija s relativno malim brojem vokseli, reducirana je ST kod bolesnika u području: vizualnog korteksa (okcipitalni girusi *i cuneus*), motoričkog korteksa (postcentralni girus), limbičkog korteksa (girus cinguli) te *insuli*. Što bolest duže traje (više od 6 godina), promjene zahvaćaju više regija, osobito prefrontalni korteks, vizualni korteks, limbički korteks, *insulu*, ali i bazalne ganglije (*nucleus caudatus*) zbog abnormalne dopaminske neurotransmisije tijekom bolesti (161).

Komparacija skupina bolesnika kod kojih je bolest kraće i duže trajala pokazuje promjene u ranije navedenim regijama, samo opsežnijeg volumena i distribucije, osobito motorički korteks te dodatno temporalni korteks, cerebelum, supramarginalni girus i angularni girus čije su promjene odgovorne za poremećaj mišljenja i razumijevanje govora (162).

Longitudinalne MR studije pokazale su progresivni gubitak ST-a tijekom vremena (163). Progresivni gubitak ST-a povezan s dužinom trajanja bolesti dosad je dokazan talamično, u frontalnim, okcipitalnim i temporalnim režnjevima, slično kao i u ovom istraživanju (164), ali i kod uporabe većih doza tipičnih antipsihotika (54).

Nedavno je predložen model stupnjevanja za shizofreniju (165) u kojem je prepoznato

osam različitih stupnjeva bolesti i promatrana je redukcija ST-a u frontalnom korteksu, temporalnom režnju i *corpusu callosumu* u ranoj fazi bolesti, a promjene su progredirale što je bolest duže trajala (166).

Progresivne promjene ST-a vezane uz duljinu trajanja bolesti potvrđuju neurodegenerativnu teoriju shizofrenije.

Dosadašnje studije pokazuju promjene moždanih struktura tijekom adolescencije (167) što je dokumentirano neuroslikovnim studijama, a većina ih se fokusirala na maturaciji frontalnih režnjeva (168) koja završava najkasnije, ali se nastavlja uspostavom i sazrijevanjem konekcija duž mozga (166) te modelacijom ovisno odgovoru na izazove i okoliš (170), što rezultira specijalizacijom moždanih struktura (171). Frontalni režnjevi predstavljaju ključ za neuralne puteve izvršnih funkcija mozga kao što je planiranje, radna memorija, kontrola impulsa te dovršetak njihove maturacije (oko polovice trećeg desetljeća života), predstavlja završetak maturacije mozga (172). Stoga je podjela bolesnika u studiji napravljena ovisno o vremenu pojave bolesti – prije 25. godine života i poslije 26. godine života, a promjene nađene u obje skupine i u komparaciji sa zdravima, zahvaćaju frontalni korteks.

Rana pojava shizofrenije otežava maturaciju mozga uključujući ST i BT (173) te potvrđuje neurorazvojnu etiologiju (174). Smatra se da rana pojava shizofrenije predstavlja teži oblik bolesti (175, 176). Promjene moždanih struktura kod ranog nastupa shizofrenije su opsežnije (174), osobito u prve tri godine nakon pojave bolesti (178).

Promjene ST-a u ovom istraživanju kod bolesnika kod kojih se bolest javila do 25. godine života su opsežnije u broju i volumenu u odnosu na bolesnike kod kojih je bolest nastala nakon 26. godine života, a usporedba skupina bolesnika pokazuje još veće i opsežnije promjene. U svim usporedbama promijenjen je volumen ST-a u superiornom temporalnom girusu, regiji zaduženoj za razvoj lateralizacije i patogenezu jezičnih problema koji prate shizofreniju i upravo redukcija ST-a u superiornom temporalnom girusu može predstavljati rani poremećaj u neurorazvoju (179). Razlika između ranog i kasnog nastupa shizofrenije je prisustvo lateralizacije kod kasnog nastupa shizofrenije, a odsustvo lateralizacije kod ranog nastupa (179). Gubitak volumena ST-a s povećanjem broja epizoda znatno je blaži kod kasnooboljelih, a veća je redukcija ST-a s pogoršanjem kliničke slike kod ranooboljelih.

Preostale zahvaćene regije uključuju motoričke regije, parijetalni i okcipitalni korteks, limbički korteks, a u bolesnika s ranom pojavom bolesti promjene su prilično rasprostranjene i u cerebelumu.

Uočene su fokalne abnormalnosti u shizofreniji ranog nastanka u limbičkim regijama, postoji mogućnost da su upravo limbičke abnormalnosti uzrok shizofrenije jer postoje dokazi

koji potvrđuju rane razvojne limbičke abnormalnosti koje progrediraju s vremenom i moguće ih je pratiti i u odrasloj dobi (180).

Ranija studija je pokazala negativnu korelaciju pozitivne skale PANSS-a i superiornog temporalnog girusa i girusa *rectusa* i negativnu korelaciju na negativnoj skali PANSS-a i prednjeg cingulatnog korteksa i superiornog temporalnog girusa (181). Ostalih studija koje bi pokazale korelacije s kliničkom slikom prema PANSS-u nema.

S obzirom da je većina bolesnika imala preklapanja u PANSS ocjenskoj ljestvici u pozitivnoj i negativnoj simptomatologiji, nije bilo moguće formirati grupe kod kojih dominira jedna od navedenih simptomatologija, nego je za usporedbu uzet rezultat na ukupnom PANSS-u pri čemu su bolesnici podijeljeni u dvije skupne ovisno o tome je li ukupni rezultat bio visok ili nizak. Usporedba bolesnika pokazala je razlike u nekoliko manjih regija promijenjene ST okcipitalno, temporalno, frontalno i u *cuneusu*, a razlike ST-a između zdravih i bolesnika su nešto opsežnije, ali ne toliko rasprostranjene kao u ranije navedenim usporedbama.

Tipični i atipični antipsihotici mogu modelirati moždane strukture, haloperidol stvara ekstrapiramidne nuspojave koji rezultiraju neurotoksičnošću (182), nekrozom i apoptozom (183), (184). Nasuprot tome, kliničke studije su pokazale prednosti atipičnih antipsihotika što rezultira neurorotekcijom, produkcijom neutrofina i neurogenezom (149, 185). Bolesnici obuhvaćeni istraživanjem liječeni su tipičnim i atipičnim antipsihoticima i njihovim kombinacijom, a upotreba lijekova nije bila predmet ovog istraživanja i nemoguće je formirati uniformne skupine bolesnika u različitim fazama bolesti koji su liječeni jednako i to predstavlja ograničenje ovog istraživanja.

Usporedba svih bolesnika i kontrolne skupine pokazala je promjene u svim ranije navedenim regijama i lijeve i desne hemisfere mozga, ali ne i u cerebelumu. Redukcija ST-a najizraženija je u limbičkom korteksu koji predstavlja „emocionalni dio mozga“ i pomaže u mnogim vitalnim funkcijama bitnim za samoodržanje, kvalitetu života, samosvjesnost i procesuiranje primitivnih nagona što se manifestira prezentacijom prema vanjskom svijetu (186).

Redukcija ST-a u bolesnika sa shizofrenijom je neupitna, široko rasprostranjena, ali nevidljiva u svakodnevnoj radiološkoj praksi. Detekcija promjena na mozgu moguća je jedino uz kompjutersku asistenciju raznih programskih sustava i razvojem umjetne inteligencije. Možda će budućnost donijeti promjene u boljoj vizualizaciji moždanih struktura promijenjenih u shizofreniji ukoliko uređaji jačeg magnetskog polja (7 Tesla i više) budu u široj upotrebi.



## 7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- I. Ukupni i relativni volumen ST-a bolesnika sa shizofrenijom reduciran je u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika.
- II. Volumen ST-a bolesnika sa shizofrenijom reduciran je u brojnim regijama mozga. Promijenjene regije su brojne i nalaze se u: prefrontalnom, temporalnom, parijetalnom i okcipitalnom korteksu, limbičkim strukturama, bazalnim ganglijima i cerebelumu.
- III. Broj epizoda i dob početka bolesti utječu na ukupni i relativni gubitak ST-a, a klinička slika i dužina trajanja bolesti ne utječu.
- IV. Broj epizoda utječe na gubitak ST-a u određenim regijama mozga. Što je veći broj epizoda, promjene su brojnije. Nije pronađena niti jedna regija koja pokazuje progresivno smanjenje volumena ST-a u određenim regijama s brojem epizoda. Nismo dokazali povezanost distribucije promijenjenih regija ST-a u odnosu na broj epizoda.
- V. Raniji nastup shizofrenije, prije završene maturacije mozga, rezultira opsežnijim redukcijama ST-a u odnosu na zdrave ispitanike i u odnosu na bolesnike kod kojih je bolest započela nakon završetka maturacije mozga. Gubitak volumena ST-a s povećanjem broja epizoda znatno je blaži kod kasnooboljelih, a redukcija ST-a pozitivno korelira s pogoršanjem kliničke slike kod ranooboljelih.
- VI. Dužina trajanja bolesti je u pozitivnoj korelaciji s redukcijom ST-a u određenim regijama mozga. Što bolest duže traje, brojnije su regije zahvaćene redukcijom ST-a bez obzira na dob bolesnika.
- VII. Intenzitet ukupnih, pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije mjerenih PANSS-om ne utječu značajno na redukciju volumena ST-a.

Temeljem dobivenih rezultata proširujemo spoznaje postojećih hipoteza etiologije shizofrenije u svrhu definiranja fenotipskih obilježja shizofrenije u različitim stadijima bolesti čiji su sastavni dio volumetrijske promjene mozga. Rezultati bi u budućnosti mogli služiti kao pomoć pri izradi specifičnih algoritama dijagnosticiranja i liječenja shizofrenije.

## 8. SAŽETAK

Shizofrenija je teška kronična psihička bolest i najnepovoljniji psihijatrijski poremećaj s nepotpuno razjašnjenim mehanizmima psihopatologije. Ne postoje standardne neuroslikovne dijagnostičke metode kojima se vide specifične promjene mozga u bolesnika sa shizofrenijom. Standardne slikovne metode se nadopunjuju kompjutorskom analizom pri čemu je moguće usporediti volumen moždanih struktura: sive tvari (ST), bijele tvari i cerebrospinalne tekućine. Dosadašnji rezultati su heterogeni i pokazuju promjene ST-a u brojnim regijama.

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je bio ispitati volumetrijske promjene mozga bolesnika sa shizofrenijom u korelaciji s: brojem epizoda, kliničkom slikom, dužinom trajanja bolesti i vremenom početka bolesti.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključena kontrolna skupina od 50 zdravih dragovoljaca i 100 bolesnika sa shizofrenijom. Demografski klinički podaci su prikupljeni i statistički analizirani za sve ispitanike. Intenzitet kliničke slike bolesti utvrđen je PANSS-om. Magnetska rezonancija mozga je učinjena na uređaju jačine 1,5 T. Volumetrijska analiza mozga temeljena na vokselima učinjena je uz pomoć programskih modula CAT12 i SPM12, a slikovni prikaz rezultata uz pomoć programa xjView.

**Rezultati:** Rezultati istraživanja pokazali su reduciran ukupni i relativni volumen ST-a u bolesnika sa shizofrenijom. Osim reduciranog ukupnog i relativnog volumena ST-a, dobivene su specifične regije u kojima je reducirana ST mozga i nalaze se u: prefrontalnom, temporalnom, parijetalnom i okcipitalnom korteksu, limbičkim strukturama, bazalnim ganglijima i cerebelumu. Broj epizoda i dob početka bolesti utječu na ukupni i relativni gubitak ST-a, a klinička slika i dužina trajanja bolesti ne utječu, ali dovode do redukcije ST-a u ranije navedenim regijama. Što bolest duže traje, promjene su brojnije i opsežnije bez obzira na dob. Što je veći broj epizoda, više je promijenjenih regija s reduciranom ST, ali nismo dokazali povezanost distribucije promijenjenih regija u odnosu na broj epizoda. Raniji nastup bolesti, prije maturacije mozga, rezultira opsežnijim redukcijama ST-a u odnosu na bolesnike kod kojih je bolest počela nakon završetka maturacije mozga. Klinička slika ne utječe znatno na redukciju volumena ST-a, osim kod rano oboljelih.

**Zaključak:** Identifikacijom promijenjenog volumena ST-a mozga i promijenjenih regija ST-a dobili smo bolji uvid u volumetrijske promjene mozga u bolesnika sa shizofrenijom ovisno o kliničkom tijeku bolesti.

**Ključne riječi:** shizofrenija; siva tvar; volumetrija mozga temeljena na vokselimima.

## 9. SUMMARY

Schizophrenia is a serious chronic psychiatric disease with the least favorable prognosis. Its psychopathological mechanisms are not fully understood. There are no standard neuroimaging diagnostic methods that reveal specific brain alterations in schizophrenic patients. Standard imaging techniques are supplemented by computer analysis that enables the comparison of a distinct brain structure volumes: gray matter (GM), white matter and cerebrospinal fluid. The existing results are heterogeneous and show alterations in many GM regions.

**The aim of the research:** The aim of this research was to establish brain volumetric alterations in schizophrenic patients according to the number of psychotic episodes, clinical condition, duration of the disease, and the age of onset of the disease.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Subjects and methods:** A control group consisting of 50 healthy volunteers was included in the study, as well as a test group containing 100 schizophrenic patients. Demographic clinical data were collected and statistical analysis for each subject was performed. Intensity of clinical symptoms was established by PANSS test. Brain magnetic resonance was performed using a 1.5 Tesla strength scanner. Voxel based morphometry was performed with programme modules CAT12 and SPM12, while the results images were obtained by xjView programme.

**Results:** The study results showed the reduction of total and relative GM volume in schizophrenic patients. Besides the reduction of total and relative GM volume, several specific regions of reduced GM were revealed. They were found in: prefrontal, temporal, parietal and occipital cortex, limbic structures, basal ganglia and cerebellum. The number of psychotic episodes and the age of onset of the disease exert the influence on the total and relative loss of GM. The severity and duration of disease do not have the same overall effect, but do cause GM reduction in the aforementioned regions. The longer the disease, the alterations become more numerous and severe, regardless of patient's age. The higher number of psychotic episodes is linked to a higher number of altered regions indicating the GM reduction. However, we were unable to establish the correlation between altered regional distribution and the number of psychotic episodes. The early onset of the disease, prior to brain maturation, results in heavier GM reduction than in patients with later onset of the disease, i.e. after the brain maturation had

been completed. Severity of symptoms had no significant impact on the GM volume reduction, except in the early onset of the disease.

**Conclusion:** The identification of the reduction in cerebral GM, as well as the identification of altered GM regions, helped us gain a better insight into the volumetric brain alterations in schizophrenic patients, depending on the clinical course of the disease.

**Key words:** Grey matter; Voxel based morphometry; Schizophrenia.

**10. LITERATURA**

1. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(2):85-94.
2. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*. 2009;110(1-3):1-23.
3. McGlashan TH, Carpenter WT, Jr. Affective symptoms and the diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1979;5(4):547-53.
4. Van der Does AJ, Linszen DH, Dingemans PM, Nugter MA, Scholte WF. A dimensional and categorical approach to the symptomatology of recent-onset schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*. 1993;181(12):744-9.
5. Kitamura T, Okazaki Y, Fujinawa A, Yoshino M, Kasahara Y. Symptoms of psychoses. A factor-analytic study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1995;166(2):236-40.
6. Hippocrates. *The Medical Works of Hippocrates*. Oxford: Blackwell; 1950.
7. Boyle M. *Schizophrenia: A Scientific Delusion?* 2nd ed. London: Routledge; 2002.
8. Berrios G, Luque R, Villagrán J. Schizophrenia: A conceptual history. *International Journal of Psychology & Psychological Therapy*. 2003;3(2):111-40.
9. Morel B. *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine*. Paris: Bailliere; 1857.
10. Muačević V, et al. *Psijatrija: Medicinska naklada*; 1995 1995.
11. Sadock B, Kaplan V. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolter Kluwer Health; 2007.
12. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8th ed. Leipzig: JA Barth; 1915.
13. Bleurel E. *Dementia Praecox Oder Die Gruppe Der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.
14. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2010;12(3):271-87.
15. Sartorius N, Shapiro R, Kimura M, Barrett K. WHO international pilot study of schizophrenia. *Psychological medicine*. 1972;2(4):422-5.
16. Kim T, Dilip V. *Clinical Handbook of Schizophrenia*: Guilford Publications; 2008.

17. Organization WH. Schizophrenia 2016, April. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>.
18. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: a European perspective. *Schizophrenia bulletin*. 1986;12(1):52-73.
19. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*. 2005;2(5):e141.
20. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1998;33(12):587-95.
21. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(11):1022-31.
22. Oakley-Browne MA, Joyce PR, Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part II: Six month and other period prevalences of specific psychiatric disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 1989;23(3):327-40.
23. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological medicine Monograph supplement*. 1992;20:1-97.
24. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry / Revue canadienne de psychiatrie*. 2002;47(9):833-43.
25. Kasper S, Papadimitriou G. *Schizophrenia*. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2009.
26. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
27. Warner R, de Girolamo G. *Epidemiology of Mental Disorders and Psychosocial Problems: Schizophrenia*. Geneva: World Health Organization; 1995.
28. Martens WH. A review of physical and mental health in homeless persons. *Public health reviews*. 2001;29(1):13-33.

29. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Brugha T, Kilian R, Johnson S, i sur. The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2005;40(9):707-17.
30. Fazel S, Danesh J. Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9306):545-50.
31. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1997;171:502-8.
32. Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba M, i sur. *Psychiatry*. 4th ed: Wiley Blackwell; 2015.
33. Nenadic I, Gaser C, Sauer H. Heterogeneity of brain structural variation and the structural imaging endophenotypes in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):44-9.
34. Assi N, Fages A, Vineis P, Chadeau-Hyam M, Stepien M, Duarte-Salles T, i sur. A statistical framework to model the meeting-in-the-middle principle using metabolomic data: application to hepatocellular carcinoma in the EPIC study. *Mutagenesis*. 2015;30(6):743-53.
35. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:45.
36. Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2012;26(5 Suppl):33-41.
37. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987;295(6600):681-2.
38. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1992;18(2):319-32.
39. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*. 2009;35(3):528-48.
40. Kinros J, Reichenberg A, Frangou S. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence from studies of early onset cases. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. 2010;47(2):110-7.
41. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(12):2233-45.
42. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*. 2012;17(12):1228-38.



43. Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, i sur. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular psychiatry*. 2005;10(6):581-8.
44. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(7):660-9.
45. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1991;17(2):325-51.
46. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(3):473-9.
47. Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1999;25(1):48-53.
48. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 ( Pt 4):593-624.
49. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2011;69(2):134-9.
50. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2005;72(2-3):225-34.
51. Pillet S, Berthelot P, Gagneux-Brunon A, Mory O, Gay C, Viallon A, i sur. Contamination of healthcare workers' mobile phones by epidemic viruses. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(5):456 e1-6.
52. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S, i sur. Erratum to: State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. 2015;57(10):1075.
53. Empereur-Mot C, Guillemain H, Latouche A, Zagury JF, Viallon V, Montes M. Predictiveness curves in virtual screening. *Journal of cheminformatics*. 2015;7:52.
54. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2001;49(1-2):1-52.
55. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJ, i sur. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2002;181:138-43.

56. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, i sur. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *Journal of psychiatric research*. 1998;32(3-4):161-7.
57. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian journal of psychiatry*. 2010;52(1):21-7.
58. Richard V, Viallon J, Cao-Lormeau VM. Use of Centrifugal Filter Devices to Concentrate Dengue Virus in Mosquito per os Infection Experiments. *PloS one*. 2015;10(9):e0138161.
59. Moulin K, Croisille P, Feiweier T, Delattre BM, Wei H, Robert B, i sur. In vivo free-breathing DTI and IVIM of the whole human heart using a real-time slice-followed SE-EPI navigator-based sequence: A reproducibility study in healthy volunteers. *Magnetic resonance in medicine*. 2016;76(1):70-82.
60. Lovblad KO, Montandon ML, Viallon M, Rodriguez C, Toma S, Golay X, i sur. Arterial Spin-Labeling Parameters Influence Signal Variability and Estimated Regional Relative Cerebral Blood Flow in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment: FAIR versus PICORE Techniques. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(7):1231-6.
61. Friedli I, Crowe LA, Viallon M, Porter DA, Martin PY, de Seigneux S, i sur. Improvement of renal diffusion-weighted magnetic resonance imaging with readout-segmented echo-planar imaging at 3T. *Magnetic resonance imaging*. 2015;33(6):701-8.
62. Assi N, Moskal A, Slimani N, Viallon V, Chajes V, Freisling H, i sur. A treelet transform analysis to relate nutrient patterns to the risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public health nutrition*. 2016;19(2):242-54.
63. Flores E, Rhoderick GC, Viallon J, Moussay P, Choteau T, Gameson L, i sur. Methane standards made in whole and synthetic air compared by cavity ring down spectroscopy and gas chromatography with flame ionization detection for atmospheric monitoring applications. *Analytical chemistry*. 2015;87(6):3272-9.
64. Frauziols F, Molimard J, Navarro L, Badel P, Viallon M, Testa R, i sur. Prediction of the biomechanical effects of compression therapy by finite element modeling and ultrasound elastography. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2015;62(4):1011-9.
65. Wei H, Viallon M, Delattre BM, Moulin K, Yang F, Croisille P, i sur. Free-breathing diffusion tensor imaging and tractography of the human heart in healthy volunteers using wavelet-based image fusion. *IEEE transactions on medical imaging*. 2015;34(1):306-16.

66. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005;26(3):839-51.
67. Group SBM. VBM [cited 2020]. Available from: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/wordpress/vbm/>.
68. Yang SW, Smotryski J, McElroy WT, Tan Z, Ho G, Tulshian D, i sur. Discovery of orally active pyrazoloquinolines as potent PDE10 inhibitors for the management of schizophrenia. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(1):235-9.
69. Li HJ, Chan RC, Gong QY, Liu Y, Liu SM, Shum D, i sur. Facial emotion processing in patients with schizophrenia and their non-psychotic siblings: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia research*. 2012;134(2-3):143-50.
70. Saddichha S, Babu GN, Chandra P. Orthorexia nervosa presenting as prodrome of schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2012;134(1):110.
71. Chen JJ, Chan HY, Chen CH, Gau SS, Hwu HG. Risperidone and olanzapine versus another first generation antipsychotic in patients with schizophrenia inadequately responsive to first generation antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(2):64-71.
72. Sim K, Chan WY, Woon PS, Low HQ, Lim L, Yang GL, et al. ARVCF genetic influences on neurocognitive and neuroanatomical intermediate phenotypes in Chinese patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(3):320-6.
73. Chan MK, Guest PC, Levin Y, Umrana Y, Schwarz E, Bahn S, i sur. Converging evidence of blood-based biomarkers for schizophrenia: an update. *International review of neurobiology*. 2011;101:95-144.
74. Cheng C, Chiu HJ, Loh el W, Chan CH, Hwu TM, Liu YR, i sur. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2012;36(1):205-10.
75. Wang K, Cheung EF, Gong QY, Chan RC. Semantic processing disturbance in patients with schizophrenia: a meta-analysis of the N400 component. *PloS one*. 2011;6(10):e25435.
76. Zhao YL, Tan SP, Yang FD, Wang LL, Feng WF, Chan RC, i sur. Dysfunction in different phases of working memory in schizophrenia: evidence from ERP recordings. *Schizophrenia research*. 2011;133(1-3):112-9.
77. Chan SW. Global perspective of burden of family caregivers for persons with schizophrenia. *Archives of psychiatric nursing*. 2011;25(5):339-49.
78. Jablensky A, Angelicheva D, Donohoe GJ, Cruickshank M, Azmanov DN, Morris DW, i sur. Promoter polymorphisms in two overlapping 6p25 genes implicate mitochondrial proteins in cognitive deficit in schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2012;17(12):1328-39.

79. Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, Chan SK, i sur. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophrenia research*. 2011;133(1-3):22-8.
80. Wang Y, Xiang YT, Wang CY, Chiu HF, Zhao JP, Chen Q, i sur. Insight in Chinese schizophrenia patients: a 12-month follow-up. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2011;18(9):751-7.
81. Xu T, Chan RC, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PloS one*. 2011;6(9):e24129.
82. Stein L, Wise CD. Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science (New York, NY)*. 1971;171(3975):1032-6.
83. Xiang YT, Wang CY, Weng YZ, Bo QJ, Chiu HF, Chan SS, i sur. Predictors of relapse in Chinese schizophrenia patients: a prospective, multi-center study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2011;46(12):1325-30.
84. Compton MT, Chan RC, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2011;29(3):245-50.
85. Jablensky A, Morar B, Wiltshire S, Carter K, Dragovic M, Badcock JC, i sur. Polymorphisms associated with normal memory variation also affect memory impairment in schizophrenia. *Genes, brain, and behavior*. 2011;10(4):410-7.
86. Chan MK, Tsang TM, Harris LW, Guest PC, Holmes E, Bahn S. Evidence for disease and antipsychotic medication effects in post-mortem brain from schizophrenia patients. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1189-202.
87. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR, i sur. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2011;14(1):131-42.
88. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(5):615-21.

89. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience letters*. 1980;20(3):379-82.
90. Catts VS, Catts SV, Jablensky A, Chandler D, Weickert CS, Lavin MF. Evidence of aberrant DNA damage response signalling but normal rates of DNA repair in dividing lymphoblasts from patients with schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2012;13(2):114-25.
91. Xiang YT, Wang CY, Chiu HF, Weng YZ, Bo QJ, Chan SS, i sur. Socio-demographic and clinical profiles of paranoid and nonparanoid schizophrenia: a prospective, multicenter study in China. *Perspectives in psychiatric care*. 2011;47(3):126-30.
92. Chan RC, Austin JC, Pearson VJ, Gong QY, Honer WG. Translating genomic research into care for people with schizophrenia in China. *Schizophrenia research*. 2011;131(1-3):31-4.
93. Verma S, Chan LL, Chee KS, Chen H, Chin SA, Chong SA, i sur. Ministry of Health clinical practice guidelines: schizophrenia. *Singapore medical journal*. 2011;52(7):521-5; quiz 6.
94. Huang J, Chan RC, Gollan JK, Liu W, Ma Z, Li Z, i sur. Perceptual bias of patients with schizophrenia in morphed facial expression. *Psychiatry research*. 2011;185(1-2):60-5.
95. Tse WS, Yan L, Bond AJ, Chan RC, Tam DW. Facial emotion linked cooperation in patients with paranoid schizophrenia: a test on the Interpersonal Communication Model. *The International journal of social psychiatry*. 2011;57(5):509-17.
96. Xiang YT, Wang Y, Wang CY, Chiu HF, Chen Q, Chan SS, i sur. Association of insight with sociodemographic and clinical factors, quality of life, and cognition in Chinese patients with schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(2):140-4.
97. Graves RE, Chandon ST, Cassisi JE. Natural contact and stigma towards schizophrenia in African Americans: is perceived dangerousness a threat or challenge response? *Schizophrenia research*. 2011;130(1-3):271-6.
98. Thomas P, Chandra A, Bhatia T, Mishra NN, Sharma VR, Gauba D, i sur. Clinical and genetic correlates of severity in schizophrenia in India: an ordinal logistic regression approach. *Psychiatry research*. 2011;189(2):321-3.
99. Hung CC, Fu PK, Wang HY, Chan CH, Lan TH. Treatment effects of traditional Chinese medicines Suoquan Pill and Wuling Powder on clozapine-induced hypersalivation in

- patients with schizophrenia: study protocol of a randomized, placebo-controlled trial. *Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine*. 2011;9(5):495-502.
100. Chan KK, Chen EY. Theory of mind and paranoia in schizophrenia: a game theoretical investigation framework. *Cognitive neuropsychiatry*. 2011;16(6):505-29.
101. Sim K, Yong KH, Chan YH, Tor PC, Xiang YT, Wang CY, i sur. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001-2008). *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2011;14(9):1157-64.
102. Van Dorn RA, Andel R, Boaz TL, Desmarais SL, Chandler K, Becker MA, i sur. Risk of arrest in persons with schizophrenia and bipolar disorder in a Florida Medicaid program: the role of atypical antipsychotics, conventional neuroleptics, and routine outpatient behavioral health services. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(4):502-8.
103. Lui SS, Wang Y, Liu AC, Chui WW, Gong QY, Shum D, i sur. Prospective memory in patients with first-onset schizophrenia and their non-psychotic siblings. *Neuropsychologia*. 2011;49(8):2217-24.
104. Chan KK, Hui CL, Tang JY, Chiu CP, Chan SK, Lam MM, i sur. Random number generation deficit in early schizophrenia. *Perceptual and motor skills*. 2011;112(1):91-103.
105. Huang J, Xu T, Chan RC. Do patients with schizophrenia have a general or specific deficit in the perception of social threat? A meta-analytic study. *Psychiatry research*. 2011;185(1-2):1-8.
106. Palaniyappan L, White TP, Liddle PF. The concept of salience network dysfunction in schizophrenia: from neuroimaging observations to therapeutic opportunities. *Current topics in medicinal chemistry*. 2012;12(21):2324-38.
107. Huang J, Chan RC, Ma Z, Li Z. Trying to be optimistic? The emotion perception of schizophrenia within conversation context. *Psychiatry research*. 2011;185(1-2):300-1.
108. Morar B, Dragovic M, Waters FA, Chandler D, Kalaydjieva L, Jablensky A. Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition. *Molecular psychiatry*. 2011;16(8):860-6.
109. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(1):177-88.
110. Moises HW, Zoega T, Gottesman, II. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC psychiatry*. 2002;2:8.

111. Sunwoo HH, Palaniyappan A, Ganguly A, Bhatnagar PK, Das D, El-Kadi AO, i sur. Quantitative and sensitive detection of the SARS-CoV spike protein using bispecific monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay. *Journal of virological methods*. 2013;187(1):72-8.
112. Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V, Ryder SD, Kaye P, Aithal GP. The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? *International journal of hepatology*. 2012;2012:624675.
113. Mules T, Taylor J, Price R, Walker L, Singh B, Newsam P, i sur. Addressing patient alcohol use: a view from general practice. *Journal of primary health care*. 2012;4(3):217-22.
114. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, i sur. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(12):1118-25.
115. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, i sur. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(2):244-50.
116. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, i sur. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(8):766-75.
117. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, i sur. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(1):156-64.
118. Van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, i sur. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(9):1514-20.
119. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, i sur. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(1):35-41.
120. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*. 2002;325(7374):1199.

121. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, i sur. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(4):490-6.
122. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, i sur. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(10):1430-6.
123. Scheepers FE, Gispen de Wied CC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(4):644-6.
124. Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;24(1):47-54.
125. Andreasen NC. Brain imaging: applications in psychiatry. *Science*. 1988;239(4846):1381-8.
126. Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1977;270(5639):722-3.
127. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S, i sur. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. 2015;57(5):441-67.
128. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(1):16-25.
129. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998;172:110-20.
130. Tanskanen P, Ridler K, Murray GK, Haapea M, Veijola JM, Jaaskelainen E, i sur. Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):766-77.
131. Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA, Pearlson GD, Sawa A, Schretlen DJ. Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;120(1-3):63-70.
132. Melonakos ED, Shenton ME, Rathi Y, Terry DP, Bouix S, Kubicki M. Voxel-based morphometry (VBM) studies in schizophrenia-can white matter changes be reliably detected with VBM? *Psychiatry Res*. 2011;193(2):65-70.



133. Palaniyappan L, Balain V, Liddle PF. The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(10):1249-56.
134. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, i sur. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(4):361-70.
135. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, i sur. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2057-66.
136. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(2):312-21.
137. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(2):354-66.
138. Guo X, Li J, Wei Q, Fan X, Kennedy DN, Shen Y, i sur. Duration of untreated psychosis is associated with temporal and occipitotemporal gray matter volume decrease in treatment naive schizophrenia. *PloS one*. 2013;8(12):e83679.
139. Boonstra G, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Minderhoud TC, Kahn RS, i sur. Duration of untreated illness in schizophrenia is not associated with 5-year brain volume change. *Schizophrenia research*. 2011;132(1):84-90.
140. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1129-38.
141. Zierhut KC, Schulte-Kemna A, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, Schiltz K. Distinct structural alterations independently contributing to working memory deficits and symptomatology in paranoid schizophrenia. *Cortex*. 2013;49(4):1063-72.
142. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1342-56.
143. MKB-10. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema : MKB-10 - deseta revizija. deseta revizija ed. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. sv 1. p.
144. Kay SR, Fiszbein, A., Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.

145. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
146. Goodnight, J. H.. Tests of Hypotheses in Fixed-Effects Linear Models. Technical Report R-101, SAS Institute Inc., Cary, NC, 1978b.
147. Goodnight, J. H., and Harvey, W. R. Least-Squares Means in the Fixed-Effects General Linear Models. Technical Report R-103, SAS Institute Inc., Cary, NC, 1978.
148. Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: Prevalence and specificity. *Comprehensive psychiatry*. 1995;36(4):241-50.
149. He H, Luo C, Luo Y, Duan M, Yi Q, Biswal BB, et al. Reduction in gray matter of cerebellum in schizophrenia and its influence on static and dynamic connectivity. *Human brain mapping*. 2019;40(2):517-28.
150. Wang J, Zhou L, Cui C, Liu Z, Lu J. Gray matter morphological anomalies in the cerebellar vermis in first-episode schizophrenia patients with cognitive deficits. *BMC psychiatry*. 2017;17(1):374.
151. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia bulletin*. 1998;24(2):203-18.
152. Wisner AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport*. 1998;9(8):1895-9.
153. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain research Brain research reviews*. 2000;31(2-3):342-9.
154. Sharp FR, Tomitaka M, Bernaudin M, Tomitaka S. Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends in neurosciences*. 2001;24(6):330-4.
155. Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2010;123(2-3):93-104.
156. Nesvag R, Lawyer G, Varnas K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophrenia research*. 2008;98(1-3):16-28.
157. Onitsuka T, Shenton ME, Kasai K, Nestor PG, Toner SK, Kikinis R, et al. Fusiform Gyrus Volume Reduction and Facial Recognition in Chronic Schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(4):349-55.

158. Joo MS, Park DS, Moon CT, Chun YI, Song SW, Roh HG. Relationship between Gyrus Rectus Resection and Cognitive Impairment after Surgery for Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2016;18(3):223-8.
159. Kiparizoska S, Ikuta T. Disrupted Olfactory Integration in Schizophrenia: Functional Connectivity Study. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2017;20(9):740-6.
160. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1997;17(4):205-29.
161. Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Roberts RC. Basal ganglia pathology in schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *J Neurochem*. 2010;113(2):287-302.
162. Niznikiewicz M, Donnino R, McCarley RW, Nestor PG, Iosifescu DV, O'Donnell B, et al. Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(3):428-37.
163. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Translational psychiatry*. 2012;2:e190.
164. Jiang Y, Luo C, Li X, Duan M, He H, Chen X, et al. Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis. *Radiology*. 2018;287(2):729.
165. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatria Danubina*. 2010;22(2):211-20.
166. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2010;55(8):486-97.
167. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW. Localizing Age-Related Changes in Brain Structure between Childhood and Adolescence Using Statistical Parametric Mapping. *NeuroImage*. 1999;9(6):587-97.
168. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006;30(6):718-29.

169. Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2008;42(4):335-43.
170. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2000;24(4):417-63.
171. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, i sur. A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *Journal of cognitive neuroscience*. 1997;9(6):835-47.
172. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature neuroscience*. 1999;2(10):859-61.
173. Douaud G, Mackay C, Andersson J, James S, Quested D, Ray MK, i sur. Schizophrenia delays and alters maturation of the brain in adolescence. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 9):2437-48.
174. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1995;245(2):61-9.
175. Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(1):15-7.
176. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *International review of psychiatry*. 2007;19(4):315-24.
177. Rapoport JL, Castellanos FX, Gogate N, Janson K, Kohler S, Nelson P. Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2001;35(3):272-81.
178. Brent BK, Thermenos HW, Keshavan MS, Seidman LJ. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2013;22(4):689-714.
179. Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R, i sur. Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(8):1299-304.
180. White T, Cullen K, Rohrer LM, Karatekin C, Luciana M, Schmidt M, i sur. Limbic Structures and Networks in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2007;34(1):18-29.

181. Kim G-W, Kim Y-H, Jeong G-W. Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. *PloS one*. 2017;12(5):e0177251-e.
182. Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *Journal of neural transmission*. 2004;111(6):667-81.
183. Noh JS, Kang HJ, Kim EY, Sohn S, Chung YK, Kim SU, i sur. Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-Jun-NH(2)-terminal protein kinase. *J Neurochem*. 2000;75(6):2327-34.
184. Behl C, Rupprecht R, Skutella T, Holsboer F. Haloperidol-induced cell death--mechanism and protection with vitamin E in vitro. *Neuroreport*. 1995;7(1):360-4.
185. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *Journal of neuroscience research*. 2002;69(1):72-9.
186. WJ H. *Atlas of Fuctional Neuroanatomy*. 2000 Boca Raton: Fla CRC Press; 2016.

**11. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime Antonija Ružić Baršić  
 Adresa Gornje selo 38, 51263 Šmrika  
 Telefon 095 / 905-4491  
 Elektronička pošta antonija.ruzic.b@gmail.com  
 Državljanstvo hrvatsko  
 Nacionalnost Hrvatica  
 Datum rođenja 21.10.1973.

**RADNO ISKUSTVO**

- Datumi (od – do) 29.11.2019. -  
 Ustanova zaposlenja Thalassotherapia Opatija  
 Funkcija Subspecijalist neuroradiologije, voditeljica jedinice za radiologiju
  
- Datumi (od – do) 1.11.2017. -  
 Ustanova zaposlenja Thalassotherapia Opatija  
 Funkcija Voditeljica jedinice za radiologiju
  
- Datumi (od – do) 12.2014. – 31.10.2017.  
 Ustanova zaposlenja Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci  
 Funkcija Naslovni asistent
  
- Datumi (od – do) 4.11.2014.- 31.10.2017.  
 Ustanova zaposlenja KBC Rijeka, Klinički zavod za radiologiju  
 Funkcija Specijalist radiologije  
 Područje rada Neuroradiologija
  
- Datumi (od – do) 10.1.2010.- 3.11.2014.  
 Ustanova zaposlenja KBC Rijeka, Klinički zavod za radiologiju  
 Funkcija Specijalizant radiologije

- Datumi (od – do) 1.5.2002.-9.1.2010.  
Ustanova zaposlenja Pfizer Croatia d.o.o.  
Naziv radnog mjesta Stručni suradnik
  
- Datumi (od – do) 1.3.2001.-30.4.2002.  
Ustanova zaposlenja Lek d.o.o. Zagreb  
Naziv radnog mjesta Stručni suradnik
  
- Datumi (od – do) 1.10.1999.-28.2.2001.  
Ustanova zaposlenja Poliklinika Terme Selce  
Naziv radnog mjesta Liječnik sekundarac

#### ŠKOLOVANJE

Datum 2011. – danas  
Mjesto Osijek  
Ustanova Medicinski fakultet u Osijeku, Poslijediplomski doktorski znanstveni studij „Biomedicina i zdravstvo“

Datum 1991.-1997.  
Mjesto Rijeka  
Ustanova Medicinski fakultet u Rijeci  
Zvanje Doktor medicine

Datum 1987 – 1991.  
Mjesto Rijeka  
Ustanova Centar za kadrove u obrazovanju i kulturi Rijeka  
Zvanje Suradnik u kulturno-znanstvenim ustanovama

#### TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

European Computer Driving Licence (ECDL), strojopis

#### DODATNI PODACI

Član stručnih društava:

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo radiologa

Europsko društvo radiologa (European Society of Radiology)

Europski neuroradiološko društvo (European Society of Neuroradiology)

Udruga radiologa – Podružnica Rijeka

#### POHAĐANJE TEČAJEVA

2011. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja I. kategorije; Osnove ultrazvuka u gastroenterologiji, KBC Rijeka

2018.-2019. European Course in Neuroradiology

#### PUBLIKACIJE

Rad u časopisima koji se citiraju u tercijarnim publikacijama (CC):

1. Ružić Baršić A, Rubeša G, Mance D, Miletić D, Gudelj L, Antulov R. Influence of Psychotic Episodes on Grey Matter Volume Changes in Patients with Schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2020 Autumn-Winter;32(3-4):359-366.
2. Ružman L, Kolić I, Radić Nišević J, Ružić Baršić A, Škarpa Prpić I, Prpić I. A novel VARS2 gene variant in a patient with epileptic encephalopathy. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 124 (2019), 4; 273-277
3. Manestar D, Maričić S, Komljenović D, Miletić D, Ružić Baršić A, Borović E. Auricular epithesis. *Laryngoscope.* 2016 Jul 8. doi: 10.1002/lary.26113.
4. Šepić Grahovac D, Bajek G, Vitezić D, Tuškan Mohar L, Ružić Baršić A, Grahovac T, Bajek S. Dilemma of Antiepileptic Drugs Withdrawal in Symptomatic Epilepsy. *Collegium antropologicum.* 35 (2011), 4; 1291-1294 (prethodno priopćenje, znanstveni)

Znanstveni radovi u drugim časopisima:

1. Atalić B, Ružić Baršić A, Gudelj L. Evaluation of the sagittal spine curvatures in the supine patients. *Journal of Radiology and Medical Imaging*, 3 (2020), 1023, 7.
2. Lenac Juranić S, Ružić Baršić A, Miletić D. Magnetska rezonancija spinalnog epiduralnog prostora. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis*, 53 (2017), 2; 147-158.



3. Ružić Baršić A, Kovačić S, Mijatović D, Miletić D, Antulov R. Coexistence of Left Internal Carotid Agenesis, Klippel-Feil Syndrome and Postaxial Polydactyly. // *Pol J Radiol*, 2015; 80: 128-130 (prikaz, znanstveni).
4. Mance D, Nadalin S, Lekić A, Ružić Baršić A. Stabilni izotopi 2H i 18O u dijagnostici i istraživanju pretilosti. *Medicina Fluminensis* 51 (2015), 2; 230-242.
5. Šepić-Grahovac D, Grahovac T, Ružić Baršić A, Ružić K, Dadić-Hero E. Lamotrigine treatment of a patient affected by epilepsy and anxiety disorder. // *Psychiatria Danubina*. 23 (2011), 1; 111-113 (prikaz, znanstveni).
6. Šepić Grahovac D, Ružić Baršić A, Ružić K, Grahovac T, Dadić-Hero E. Neurological and psychiatric aspects of corpus callosum genesis. *Psychiatria Danubina*. 22 (2010), 2; 282-285.

Kongresno priopćenje (sažeci) u ostalim časopisima:

1. Kovačić S, Ružić Baršić A, Miletić D, Rumboldt Z. Infiltrative Edema on FLAIR Images for Detection of Cerebral Gliomas. *Neuroradiology*, Beograd, Srbija: Springer Science and Business Media LLC, 2016. 48-75.
2. Ružić Baršić A, Kovačić S, Miletić D, Rumboldt Z. Postcontrast STIR Imaging of Intracranial Disease Processes – a Pilot Study. *Neuroradiology*, Beograd, Srbija: Springer Science and Business Media LLC, 2016. 1-7.
3. Ružić Baršić A, Zahirović D, Mance D. Praćenje i procjena učinka liječenja gliomskih tumora visokog gradusa metodom perfuzije magnetskom rezonancom. Knjiga sažetaka 8. Hrvatskog onkološkog kongresa. 2015.
4. Rubeša G, Ružić Baršić A, Antulov R, Miletić D. Voxel-based morphometry in chronic schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 24, Supplement 2, October 2014. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
5. Ružić Baršić A, Antulov R, Mance D, Kovačić S, Miletić D. Perfuzija magnetskom rezonancijom u bolesnika s gliomskim tumorom visokog stupnja // Knjiga sažetaka 6. Kongresa hrvatskog društva radiologa. 2014. (predavanje, sažetak)
6. Pušić M, Miletić D, Žuža I, Ružić Baršić A, Kukuljan M. CT appearance of cavitary lung lesions X. *Hungarian-Croatian-Slovenian Symposium*, Čakovec, Croatia, 2013. (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
7. Rubeša G, Antulov R, Ružić Baršić A, Lerga J, Miletić D. The relationship between gray matter changes in schizophrenia patients and the number of psychotic episodes // *Abstracts*

of the 19th European Congress of Psychiatry. 2011. 952-952 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni).

8. Ružić Baršić A, Antulov R, Lerga J, Rubeša G, Miletić D. Neurotoxicity of psychosis in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. X.Slovenian-Croatian-Hungarian Symposium, Maribor, Slovenia, 2011. (usmeno izlaganje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

9. Šepić-Grahovac D, Grahovac T, Ružić Baršić A, Ružić K, Dadić-Hero E. Primjena lamotrigina u bolesnika s epilepsijom i anksioznim poremećajem // Konačni program i zbornik sažetaka / n.a. (ur.). Zagreb, 2011. 78-78 (predavanje, sažetak, stručni)

10. Šepić-Grahovac D, Ružić Baršić A, Grahovac T, Jurjević A. Epilepsija i kasni nastup multiple skleroze- prikaz bolesnika // Neurologia Croatica, 2010/59 (Supl. 4) / Hajnšek, Sanja (ur.). Split : Hrvatska liga protiv epilepsije, Hrvatska udruga za epilepsiju, Hrvatsko neurološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ-a, 2010. 40-40 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni).

11. Šepić-Grahovac D, Ružić Baršić A, Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero E. Kvaliteta života članova obitelji bolesnika s epilepsijom // Neurologia Croatica, 2010/59 (Supl. 4) / Hajnšek, Sanja (ur.). Split : Neurologia Croatica / Hajnšek, Sanja (ur.). - Split : Hrvatska liga protiv epilepsije, Hrvatska udruga za epilepsiju, Hrvatsko neurološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ-a, 2010. 41-41 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni).

12. Grahovac T, Ružić K, Dadić-Hero E, Pavešić-Radonja A, Ružić Baršić A. Depressive Disorder and borderline personality disorder with comorbidity of epilepsy // 24th Danube Congress of Psychiatry, 12th Central European Neuropsychopharmacological Symposium (CENP) , 2010. 94-94. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

13. Ružić Baršić A, Antulov R, Lerga J, Rubeša G, Miletić D. Gray Matter Changes In Patients With Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometry Study // V Congress of Croatian Society of Radiology with International Participations. 2010. 58-58 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

14. Šepić-Grahovac D, Ružić Baršić A, Grahovac T. Epilepsy and partial agenesis of corpus callosum (case report) // Acta Neuropsychiatrica. Proceedings. 49th International Neuropsychiatric Pula Congress (INPC) 2009: 21 (Supplement 2): 73-94 / Vida Demarin, Vanja Bašić Kes, Zlatko Trkanjec. (ur.) (ur.). UK: Wiley-Blackwell, 2009. 78-78 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)

Sudjelovanje na skupovima:

1. Ružić Baršić A, Antulov R, Rubeša G. Voxel- based morphometry in chronic schizophrenia // 42st Meeting of the Radiologists of the Alpe-Adria Region, Ljubljana, Hrvatska, 2013.
2. Ružić Baršić A, Kukuljan M, Miletić D. Calcified lung nodules // 41st Meeting of the Radiologists of the Alpe-Adria Region, Opatija, Hrvatska, 2012.