

MINORNE FIZIČKE ANOMALIJE KOD PACIJENATA SA ŠIZOFRENIJOM I KOD MENTALNO ZDRAVIH ISPITANIKA "CUT-OFF" SKOR

572.08:616.895.8

*Ljudmila Efremovska¹, Elizabeta Dadić Nikoloska¹, Lidija Todorovska¹,
Vesela Maleska Ivanovska¹, Kristina Pavlovska¹, Marija Raleva²*

¹Institut za ME fiziologiju sa antropologijom, Medicinski fakultet - Skoplje, Makedonija

²Univerzitetska klinika za psihijatriju – Skoplje, Makedonija

Izvod: Učestalost minornih fizičkih anomalija (MFA) kod pacijenata sa šizofrenijom sugerise na rane poremećaje u razvoju neuroektoderma. Budući da CNS i koža potiču od istog ektodermalnog tkiva, MFA možemo smatrati spoljašnjim indikatorima narušenog neurorazvoja. U ovom radu određivali smo učestalost MFA kod šizofrenih pacijenata (n =146) i kod mentalno zdravih kontrolnih ispitanika (n=114) sa Makedonskim etničkim poteklom, pomoću modificirane Waldrop-ove skale za fizičke anomalije. Pacijenti su bili sa potvrđenom MKB- 10 dijagnozom za šizofreniju (F 20.0- F 20.9). Signifikantno veća učestalost MFA nađena je među šizofrenim pacijentima u poređenju sa kontrolnom grupom. Diskriminacioni efekt totalnog MFA skora u relaciji pacijent sa šizofrenijom- mentalno zdrav dobiven je poređenjem grupa koje su dobivene hierarhiskim poređivanjem skorova. Izračunata je specifičnost, senzitivnost i prediktivna vrednost totalnog MFA-skora. Totalni MFA skor 3 pokazuje najizbalansirane vrednosti za senzitivnost (73,97%), specifičnost (77,19%) i pozitivnu (80,59%) i negativnu (69,84%) prediktivnu vrednost. Otduda on predstavlja granični "cut off" skor koji najoptimalnije razvrstava šizofrene pacijente od mentalno zdravih ispitanika. Stoga, antropološko određivanje MFA može biti od velike koristi u proceni rizika za razvoj bolesti.

Ključne reči: MFA, šizofrenija, "cut off" skor.

Uvod

Neurorazvojni model uzroka šizofrenije zastupa tvrđenje da se etiologija ovog oboljenja može naći u prenatalnim događanjima. (Murray et al., 1992; Waddington et al., 1999; Marenco & Weinberger 2000; Lobatto et al., 2001; Weinberg et al., 2007).

Empiriske dokaze u prilog neurorazvojnoj hipotezi etiologije bolesti je teško obezbediti, budući da je period interesa (prenatalni) nemoguće istražiti direktno. (Green et al., 1994b). Jedan od pristupa u testiranju neurorazvojnog modela, je traganje za neurorazvojnim markerima- validnim biološkim obeležjima kod adultnih šizofrenih pacijenata.

Najistraživaniji markeri kod šizofrenih pacijenata su dermatoglifi i minorne fizičke anomalije (MFA). (Bracha et al., 1991; Mellor, 1992; Sivkov & Akabaliev, 1998; Jelovac et al., 1998).

MFA nastaju za vreme najranijeg intrauterinog razvoja u toku organogeneze ektodermalnih tkiva (pod dejstvom razvojnih trauma 6-17.g.n.) S obzirom na to da neuralna cev deli isto ektodermalno poreklo, na MFA se može gledati kao na "fosilizirane" dokaze neurorazvojnog oštećenja kod šizofrenije i fenotipsku manifestaciju oboljenja.

Savremena istraživanja etiopatogeneze šizofrenije, zasnovana na in vivo vizuelizaciji strukturnih i funkcionalnih aberacija mozga, prisutnim još na početku ili i pre početka bolesti koje u daljnjem teku bolesti ne progrediraju, kao i na nalazima morfološke i histoarhitektonske neuropatologije, sve više govore o divertiranom neurorazvojnog procesu kao uzročniku bolesti. Učestalost MFA kod šizofrenih pacijenata takođe govori u prilog neurorazvojnoj hipotezi potekla bolesti. (Ismail et al., 1998) objavljuje da 60% pacijenata sa šizofrenijom ima više od 6 MFA što je karakteristika samo 5% zdrave populacije.

MFA kao "instrument" po prvi put se pominju u nepublikovanoj studiji Goldfarb-a i Botstein-a iz 1967 godine u kojoj autori koriste 21 anomaliju u dijagnostici šizofrenije kod dece. Waldrop i Halverson 1971 godine, modifiriraju i standardiziraju skalu za određivanje 18 anomalija na glavi, očima, ušima, ustima, rukama i stopalima i ona je po prvi put korištena za procenu anomalija kod hiperaktivne dece i dece sa Daunovim sindromom. Anomalije ove skale po utvrđenim kriterijumima za procenu boduju se sa 0, 1 i 2 u zavisnosti od tipa anomalije i od težine njene devijacije, čime se dobija određen skor.

Frekvencija MFA kod jedne osobe izražava se preko izračunatog MFA skora koji ostaje stabilan od rađanja do kraja života. Ovaj MFA skor među opštom populacijom iznosi od 0 do 4. (Campbell et al. 1978; Guy et al., 1983; Dean et al., 2007)

Kako markantno prisustvo MFA (skor 5) predstavlja karakteristiku šireg ranga mentalnih, bihevioralnih i psihičkih poremećaja, njihova specifična lokalizacija je od direktnog značaja za pitanje: Dali se za MFA može govoriti kao o indikatorima generalizirane i nespecifične vulnerabilnosti ka mentalnim i psihičkim poremećajima ili MFA predstavljaju ekspresiju poremećaja u specifičnim regionima strogo povezanim sa konkretnim oboljenjem?

Neke ranije studije (Green et al., 1989; Lane et al., 1997; Murphy & Owen., 1996; Ismail et al., 1998) sugerišu postojanje pojedinih MFA – specifičnih za sch –lokalizovanih isključivo na kraniofacijalnoj regiji, dok Weinberg et al., (2007) govori o veoma varijabilnoj topografskoj distribuciji MFA. Ipak, generalno je prihvaćeno da poremećaji u usnoj duplji pre svega -palatalne devijacije, predstavljaju najčešće nađene anomalije karakteristične za ovo oboljenje. (Ismail et al., 2000; Tarrant & Jones., 1999). Trixler et al. (2001), sugeriše da je određivanje specifičnih MFA za konkretni psihijatrijski problem od puno većeg značaja od izračunavanja totalnog MFA- skora. Podudaranje perioda vulnerabilnosti afektiranog organa sa razvojnim fazama mozga, može indirektno pomoći u lociranju regiona u mozgu odgovornim za konkretna oboljenja.

Cilj ovog rada je određivanje MFA-Total skora i izračunavanje cut –off skora za diskriminaciju među ispitivanim grupama ovog uzorka.

Materijal i metod

Istraživanje minornih fizičkih anomalija sprovedeno je na uzorku od ukupno 260 ispitanika.

Od ukupnoga broja ispitanika 146 su bili hospitalizirani bolesnici sa šizofrenijom (F.20.0 – F.20.9) po kriterijumima MKB-10. [International Classification of Diseases (ICD-10; World Health Organisation, 1992)]. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 114 mentalno zdravih volontera. Kontrolna grupa ispitanika ciljano je selektirana na uzrastu- stariji od 30 godina, zbog minimiziranja kumulativnog rizika od razvoja bolesti u daljem teku života. Istraživanje je sprovedeno u psihijatrijskoj bolnici "Skoplje" i centrima za mentalno zdravlje u periodu 2007-2009 godine. Istraživanje je izvođeno saglasno načelima Helsinške deklaracije. (Declaration of Helsinki; Hong Kong Amendment – September 1989).

Tabela 1. Waldrop - ova skala za određivanje MFA
Table 1. Waldrop scale for MFA determination

Anomalija	Opis	Skor	
1	Kvalitet kose	- pri češljanju ne menja pravac - dozvoljava promenu pravca	2 1
2	Vrtlozi kose	Dva ili više vrtloga kose	0
3	Obim glave izvan granica normale	Razlika u odnosu na sr. vrednost kontrola istog pola > 1,5 sd	2
4	Epikantus	Nabor kože iznad unutrašnjeg ugla oka kompletno prepokriven / delimično prepokriven	2/1
5	Hipertelorizam	Uvećano interkantarno rastojanje. > 1,5 sd / > 1,0 1,5 sd	2/1
6	Nisko postavljene uši	Gornja tačka pripoja ušne školjke je u liniji sa lateralnim uglom oka. Odstupa za :> 0,5 cm / 0,5 cm	2/1
7	Sraštena ušna resica	Prirastao donji rub lobulusa / ušna resica stranično prirasla	1/2
8	Malformacije uške	Neke antomske strukture heliksa nedostaju	1
9	Asimetrija uške	Razlika u veličini, obliku, rotaciji	1
10	Mekane i savitljive uške	Rskavična struktura je nedorazvijena ili otsustvuje	0
11	Visoko (Gotsko) nepce	- visok svod (V) / visok svod (U)	2/1
12	Fisurast jezik	jedna ili više transversalnih brazdi	1
13	Točkast jezik	Prošaranost dorzalne strane jezika	0
14	Klinodaktilija	Zakrivljenost petog prsta ruke za > 20° / 20E	2/1
15	(Simian) brazda	Postoji fuzija distalne i proksimalne palmarne brazde	1
16	Treći nožni prst duži od drugog	duži od drugog / drugi i treći nožni prst u istoj liniji	2/1
17	Delimična sindaktilija II i III. prsta	Postoji srašćivanje među drugim i trećim prstom stopala	1
18	Big gap	Veliki razmak između prvog i II. prsta na stopalu >0,6cm	1

Svaki pacijent (ili lice koje ga zastupa) potpisivao je saglasnost o dobrovoljnom učešću u istraživanje.

Procena i merenje anomalija vršena je

a. antroposkopski i

b. antropometrički.

Najveći broj anomalija detektuje se metodom inspekcije površinskih regija tela i usne duplje.

Kvalitativna procena anomalija koje se ne mogu meriti, podrazumeva odstupanja od unapred utvrđenih normativa za svako pojedinačno obeležje i označava se kao "prisutna MFA".

Antropometričko određivanje primenjivano je za anomalije koje se mere (interkantalna distanca i cirkumferenca glave). Pri tom je korišćena plastificirana metar traka (preciznost 0,5 cm) i klizajući šestar sa noniusom (baždarenim na 0,1 cm).

U cilju što veće objektivnosti, merenje i procenu MFA izvodila su dva nezavisna istraživača. Pri tom za kvantitativne mere uzimana je srednja vrednost dva merenja, a za kvalitativne karakteristike davan je skor konsenzusom.

Zbog nedostatka međuetničkih i rasnih referenci za MFA, uzorak ovog istraživanja predstavlja etnički homogenu grupu. (U istraživanje smo uključivali samo pripadnike makedonskog porekla do drugog kolena)

Veći broj autora do danas, predložilo je različite adaptacije originalne Waldrop-ove skale za procenu anomalija, a sve u cilju što objektivnije procene. (Green 1989; Ismail 1998; Griffiths 1998; Hata 2003a; John 2008, Mc Grath 1995). U skladu sa sopstvenim iskustvima, a polazeći od originalne Waldrop-ove liste i Sivkov i Akabaliiev 2003a godine redefinišu određivanje i bodovanje 4 anomalija. Ova adaptacija je u našim predhodnim istraživanjima pokazala najveću kredibilnost u razvrstavanju grupa pacijent- kontrola.

U ovom istraživanju korišćena je modifikovana verzija originalne Waldropove skale, koju predlaže Sivkov 2003a godine

Tabela 2. Modifikacija Waldrop-ove skale koju predlaže Sivkov 2003a godine

Table 2. Modified Waldrop scale proposed by Sivkov 2003a

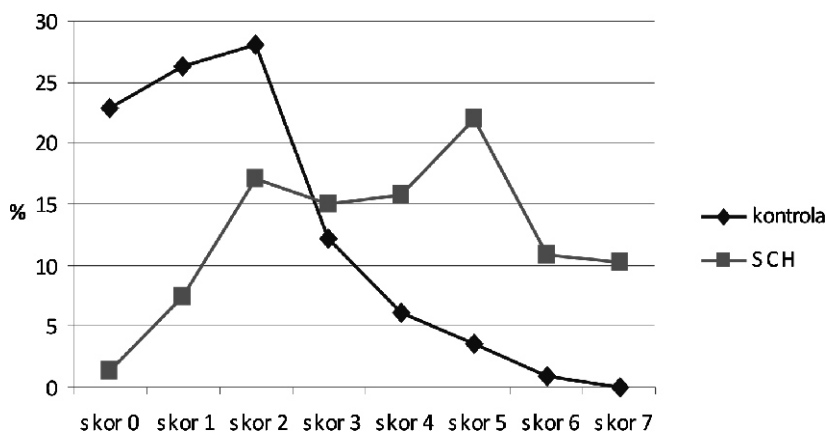
(M) Modifikacija belega	skor
(M) 3. Obim glave izvan granica normale ±	
(M) 5. Hiper(hipo)telorizam	
Odstupanje ili 1,5 SD	1
Odstupanje ili 2 SD	2
(M) 12. Fisurast jezik	
Randomno izbrazdan	1
Poprečno izbrazdan	2
(M) 14. Klinodaktilija	
Zakrivljenost petog prsta ruke dobija jedinstven skor nezavisno od ugla zakrivljenosti	
Postoi zakrivljenost	1

Rezultati

Tabela 3. Razlike u čestoti anomalija u grupama ispitanika sa sch i u zdravih ispitanika
Table 3. Prevalence of anomalies in the group of subjects with sch and group of healthy control subjects

Broj anomalija Number of anomalies	kontrolna. gr. control gr. N= 114	kontrolna gr. control gr. %	sch sch N= 146	sch sch %	X ²
bez anomalija without anomalies	25	21,9	2	1,4	P=0,0000
sa 1 anomalijom with 1 anomalia	26	22,8	14	9,6	P=0,00037
sa 2 anomalije with 2 anomalies	42	36,8	23	15,7	P=0,0001
sa 3 anomalije with 3 anomalies	15	13,2	37	25,3	P=0,000162
sa 4 anomalije with 4 anomalies	4	3,5	26	17,8	P=0,0004
sa 5 anomalija with 5 anomalies	1	0,9	31	21,2	P=0,0000
sa 6 anomalija with 6 anomalies	1	0,9	12	8,2	P=0,0000
sa 7 anomalija with 7 anomalies	/	/	1	0,7	/

X2- Yates



Grafikon 1. Distribucija frekvencija totalnog MFA-skora među grupama

Figure 1. Frequency distribution of total anomaly score in schizophrenics and normal controls

Najrealnije diskriminativno značenje među ispitivanim grupama daju vrednosti za skor 3 i nešto manje za skor 4, budući da pokazuju najuravnoteženije vrednosti procenata za senzitivnost, specifičnost i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost među ispitivanim grupama.

Tabela 4. Senzitivnost, specifičnost i pozitivna i negativna prediktivna vrednost Totalnog MFA skora u proceni statusa pacijent sa šizofrenijom - zdrav ispitanik CUT-off skor**Table 4.** Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of MPA-T score. In terms of schizophrenea patient versus normal control status CUT-off score

MFA-T MPA-T	SCH 146	Kontrola Control 114	Senzitivn Sensitivity	Specifin Specificity	Poz. pred.vrednost Positive predictive values	Neg. pred.vrednost Negative predictive values
MFA -T MPA-T	1 1	144	88	98,63 %	22,8	62,06 % 92,85 %
MFA -T MPA-T	2 2	133	58	91,09 %	49,12 %	69,63 % 81,15 %
MFA -T MPA-T	3 3	108	26	73,97 %	77,19 %	80,59 % 69,84 %
MFA -T MPA-T	4 4	86	12	58,4 %	89,47 %	87,75 % 62,96 %
MFA -T MPA-T	5 5	63	5	43,15%	95,61 %	92,64 % 56,77 %
MFA -T MPA-T	6 6	31	1	21,23 %	99,12 %	96,87 % 49,56 %
MFA -T MPA-T	7 7	15	0	10,27 %	0%	100 % 46,53 %

MFA-T- totalni skor za minorne fizičke anomalije

MPA-T- total minor physical anomaly score

O MFA – T 3 i 4 može se govoriti kao o “graničnoj zoni“ iznad koje počinju definitivno da prevladavaju sch pacijenti u odnosu na kontrolnu grupu.

Diskusija

Poslednjih nekoliko dekada, od posebnog značaja su istraživanja etioloških činilaca različitih psihopatologija, uvođenjem novih dijagnostičkih metoda. Ovo obuhvata i aktuelizuje i antropološka istraživanja MFA. Ukoliko na bolest gledamo sa aspekta razvojnog poremećaja nastalog tekom prvih gestacisih meseci, onda MFA kao klinički uočljivi markeri mogu signalizirati vulnerabilnost individue puno pre pojave bolesti, naveštavajući eventualni razvoj psihoze. Otduda, povećan MFA skor predstavlja dopunski faktor rizika koji u interakciji sa drugim genetskim i negenetskim činiocima govori u prilog opterećenosti individue.

U literaturi postoji relativno mali broj studija u kojima je prikazana frekvencija pojedinačnih anomalija sa Waldrop-ove liste. Najčešće su podatci dostupni samo sumarno preko izračunatih procenata i ukupnih skorova, što ne dopušta pojedinačnu analizu prisutnih anomalija.

Istraživački uzorak ove studije obuhvatao je 250 ispitanika, od kojih 114 mentalno zdravih individua i 146 pacijenata sa dijagnosticiranom i potvrđenom šizofrenijom. Kod 22,8% kontrolne grupe nisu uočene dismorfične promene (nemaju ni jednu anomaliju). Ovo je slučaj sa samo dvojicom ispitanika kod grupe pacijenata sa šizofrenijom ili samo 1,4%.

U grupi mentalno zdravih sa najvećim procentom zastupljene su individue sa 1 i sa 2 anomalije, dok više od 70% šizofrenih bolesnika imaju 3 i više od 3 anomalija.

Na tabeli 3. date su signifikantne razlike u frekvenciji nađenih anomalija među grupama. Tabela je prikaz broja i procenata nađenih pojedinačnih anomalija u ispitivanom uzorku.

Frekvencija distribucije ukupnog MFA-T skora (grafikon 1.) u grupi pacijenata sa šizofrenijom pokazuje značajan otklon u desno u odnosu na kontrolnu grupu, odslikavajući na taj način signifikantnu razliku u MFA –T skorovima među grupama. MFA-T skor u grupi sa pacijenata kreće se u rangu od 0-7 i pokazuje pik na 5 (22%), u kontrolnoj grupi on se kreće u rangu od 0-6, pik 2 ima (28%) ispitanika.

Dobivene vrednosti koreliraju sa podacima koje objavljuje (Sivkov 2003a). Pomak na grafikonu odslikava puno veću stigmatizaciju šizofrenih pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom. Do vakvih saznanja dolaze i Lohr i Flynn 1993, Green 1994, O'Callaghan 1995.

Skor diskriminacije -"CUT OFF" skor

Zavisno od broja obuhvaćenih analiziranih anomalija i razlika koje postoje među predloženim MFA listama od strane različitih autora, u literaturi ne postoji unificirani skor diskriminacije iznad kojeg se može govoriti o MFA opterećenosti ili suspektom MFA nalazu.

Autori koriste različite standarde dobivene po kriterijumima koje sami predlažu. Tako, koristeći originalnu Waldropovu skalu procene sa 18 obeležja, Fujimaru 2002, testiranom medijanom za cut off skor dobija vrednost 2. (Green et al., 1989), (Marcus 1985), (Lohr i Flynn 1993), kompozitni skor "3" smatraju standardom za granični skor.

Guy 1983, i Guaitieri 1982 govore o normalnom skoru od 0-4 među opštom populacijom, a za skor > 5 smatraju da je u korelaciji sa ispitivanom psihopatologijom.

Sivkov i Akabaliev 2004 optimalnim cut off skorom smatraju vrednosti (4 i 5) koje smatraju najrealnijim indeksom za diskriminaciju među šizofrenim pacijentima i kontrolnom grupom u njihovom istraživačkom uzorku. Ismail 2000, uvrstava 41 obeležje (pored 18 anomalija sa Waldrop-ove liste uključuje i normalne fenotipske varijante), pa za skor 6 nalazi najveću specifičnost (95%) i senzitivnost (60%) i smatra ga graničnim ili cut off -skorom. Akabaliev 1998, uzima skor 7, koji je dobiven kao skor koji se za više od 2 sd razikuje od srednjeg skora nađenog za kontrolnu grupu, i njime vrši klasifikaciju statusa pacijent – mentalno zdrav. Pomoću ovog skora on pravi selekciju 28,6% pacijenata, nasuprot samo 3% kontrolnih ispitanika.

Od rezultata dobivenih tokom ovog istraživanja, nakon hierarhiskog poređivanja vrednosti za MFA-T skor (MFA 1... MFA 7), izračunata je vrednost cut off skora za diskriminaciju.) Tabela 4.

Najrealnije diskriminativno značenje među ispitivanim grupama daju vrednosti za skor 3 i nešto manje za skor 4.

One pokazuju najizbalansiraniji međusobni odnos senzitivnosti, specifičnosti, i pozitivne i negativne prediktivne vrednosti među ispitivanim grupama. Ove 4 testirane vrednosti pokazuju da cut – off skor koji najoptimalnije diskriminira pacijente u odnosu na kontrolnu grupu je MFA-T 3 i sa nešto manjom senzitivnošću MFA-T 4.

MFA –T 3 klasificira korektno 108 od svih 146 pacijenata uvrstani u uzorak (senzitivnost 73,97%) i 88 od svih 114 kontrolnih ispitanika što odgovara specifičnosti od 77,19%.

Sa MFA – T 4 klasificira se korektno 86 od 146 pacijenata (senzitivnost 58,4%) i 102 od 114 kontrolnih ispitanika (specifičnost 89,47%).

Otduda za MFA –T 3 i 4 se može govoriti kao o "graničnoj zoni" iznad koje pacijenti suficijentno i definitivno počinju da preovladavaju u poređenju sa kontrolnom grupom, iako se kod nekih od njih sreću i viši skorovi od 3 i 4.

Ovo je prva vakva studija u R. Makedoniji, kojom se preko antropološkog određivanja MFA kao spoljašne biološke markere bolesti, pravi fenotipska deskripcija šizofrenije.

Smatram ovo polje otvorenim za daljnja istraživanja, koja bi osim standardne antropološke detekcije uključivala i savremene 3D komputerske aplikativne softverske programe i 3D laser surface imaging, u analizi digitalnih fotografija i merenju kompletne asimetrije lica. (Hennessy R.J. et al., 2004)

Takvim bi pristupom postalo moguće najautentičnije verifikovanje i najsuptilnijih odstupanja, kao i prevazilaženje eventualne subjektivnosti istraživača koji nije slep pred statusom ispitanika.

U ovoj studiji nisu bile analizirane familijarne fenotipske karakteristike koje bi u studijama ubuduće svakako trebalo uključiti pri evaluaciji anomalija. Proučavanjem fenotipskih karakteristika kod drugih članova obitelji i familijarna anamneza MFA, dala bi uvid u učešće genetskog činioca u manifestiranih dimorfičnih promena.

Doprinos ovog rada je u ranoj detekciji MFA kao vidljivog znaka jedne patološke morfogeneze, što može poslužiti kao dodatni skrining metod i korisna "alatka" kod one dece koja zaslužuju dopunske kliničke preglede, u cilju traganja za ne retko skrivenim poremećajima i usmeravanju daljnje dijagnostičke procedure.

Literatura

- Akabaliev V, Sivkov S. Minor Physical Anomalies in schizophrenia. *Folia Medica*.1998;40:39-45.
- Bracha, H.S., Torey, E.F., Bigelow, L.B., Lohr, J.B., & Lington, B.B. (1991). Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: A preliminary monozygotic twin study. *Biol Psychiatry*. 30:719-725.
- Campbell M., Geller B., Small A., Petti T., and Ferris S. (1978). Minor physical anomalies in young psychotic children. *American Journal of Psychiatry*, 135:573 – 575.
- Dean, K., Dazzan, P., Lloyd T., et al. (2007). Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr. Res.* 89, 86-90.
- Fujimaru K et al. Minor Physical Anomalies in Japanese Patients with Schizophrenia. *Acta Med. Nagasaki*. 2002; 43:133-137.
- Goldfarb W, Botstein A. (1976) Physical stigmata in schizophrenic children. New York. Henry Itteson Center for Child Research.
- Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F (1989). Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 15: 91-99.
- Green, M.F., Bracha, H.S., Satz, P., Christenson, C.D., (1994b). Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 53 (2), 119-127.
- Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Frangou S, Birkett PB, Sharma T, et al. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: The Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64 (1):56-60.

- Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, Loiselle D. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J Psychiatry*.1982;139 (5): 640-3.
- Guy JD, Majorski LV, Wallace CJ, et al: (1983) The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr Bull* 9: 571-572.
- Hata K., Iida J., Iwasaka H., Negoro, H.I., Ueda F., Kishimoto, T., (2003a). Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*57(1), 17-21.
- Hennessy RJ, Lane A, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E, Waddington JL. 3D morphometrics of craniofacial dysmorphism reveals sex-specific asymmetries in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:261-268.
- Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res*. 2000;34(1):45-56.
- Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil T.F., (1998). Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am.J.Psychiatry* 155(12),1695-1702.
- Jelovac N, Milčić J, Milas M, Dodig G, Turek S, Ugrenović Z (1998). Dermatoglyphic analysis in borderline personality disorder and schizophrenia-results of a Croatian study. *Coll Antropol*. 22(1): 141-8
- John PJ, Vikram Arunachalam, Bhuvaneshwari R, Mohan K. Expanding the schizophrenia phenotype: A composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiatry*.2008; 49(1):78-86.
- Lane, A., Kinsella, A., Murphy P., et al. (1997). The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol. Med.*27 (5), 1155-1164.
- Lobato MI., Belmonte A.P., Knijnik D., Teruchkin B., Ghisolfi E and Henriques A. (2001). Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res.*34:155-163.
- Lohr JB., Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull.*1993;19:551-6.
- Marcus J., Hans SL., Byhouwer B., Norem J. Relationships among neurological functioning, intelligence quotients and physical anomalies. *Schizophr Bull.*1985;11:101-8.
- Marengo, S., Weinberger, D.R. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from the cradle to grave. *Dev. Psychopathol.*12 (3), 501-527.
- Mc Grath JJ, van Os J, Jones, PB, Harvey, I, Murray, RM. Minor physical anomalies in psychosis: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.*1995; 18(1):9-20.
- Mellor, C.S. 1992 Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in schizophrenia. Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160: 467-472.
- Murphy K., & Owen M.J., (1996) Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 168 (2), 139-142.
- Murray, R.M., O'Callaghan, E., Castle, D.J., Lewis, S.W., (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 18 (2), 319-332.
- O'Callaghan E et al. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*.1995;38:516-24.
- Sivkov S., Akabaliev V. (1998) Dermatoglyphic in schizophrenia: Qualitative aspects. *Folia Med* 40 (3), 44-49. Sivkov ST, Akabaliev VH. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry*. 2003/a;66(3):222-33.
- Sivkov ST, Akabaliev VH. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry*. 2003/a;66(3):222-33.
- Sivkov ST, Akabaliev VH. Discriminating value of total minor anomaly score on the Waldrop physical anomaly scale between schizophrenia patients and normal control subjects. *Schizophr Bull.*2004;30(2):361-66.
- Tarrant, C.J., Jones, P.B. (1999) Precursors to schizophrenia: do biological markers have specificity. *Can. J. Psychiatry* 44 (4), 335-349.

- Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. (2001) Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 52(3):195-201.
- Waddington, J.L., Lane, A., Scully, P., Meagher, D., Quinn, J., Larkin, C., O'Callaghan, E., (1999). Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: a lifetime trajectory model from neurodevelopmental basis to 'neuroprogressive' process. *J. Psychiatr. Res.* 33 (6), 477-489.
- Waldrop, M.F., Halverson, C.F., (1971). Minor physical anomalies and hyperactive behavior in children. In: Hellmuth, J. (Ed.), *Exceptional Infant: Studies in Abnormalities*. Brunner/Mazel, New York, pp. 343-380.
- Weinberg, S.M., Jenkins, A.E., Marazita, L.M., Maher, S.B., (2007). Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 89:72-85.

MINOR PHYSICAL ANOMALIES IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS AND MENTALLY HEALTHY SUBJECTS, "CUT-OFF" SCORE

Summary

The frequency of minor physical anomalies –MPAs in patients with schizophrenia suggest an early disturbance in the development of the neuroectoderm. Since both, the CNS and the skin are derived from the same ectodermal tissue in utero, MPAs may be external indicators of abnormal brain development. In this study, we assessed the prevalence of MPAs in Macedonian patients with schizophrenia (n=146) and normal controls (n=114) using modified Waldrop Physical Anomaly scale. All patients were diagnosed schizophrenia according to ICD-10 (F. 20.0- F. 20.9). Significantly higher incidence of MPAs was found in the schizophrenic patients compared with the controls. The discriminating effect of MPA-total score for schizophrenia patient versus normal control status was assessed by comparing the groups for each step of MPA hierarchical scoring. Specificity, sensitivity and predictive value of the MFA-Total score were determined. Total MPA scores 3 showed the most balanced set of sensitivity (73,97%), specificity (77,19%) and positive (80,59%) and negative predictive values (69,84%) for schizophrenia and were the "cut off" scores that optimally discriminate schizophrenia from normal controls. Anthropological assessment of MPAs could be valuable in evaluation of risks for schizophrenia development.

Key words: MPA, schizophrenia, "cut off" scores