

POVEZANOST TOTALNOG SKORA ZA MINORNE FIZIČKE ANOMALIJE (MFA) SA POLOM, GODINAMA STAROSTI U KOJIMA SE ŠIZOFRENIJA PRVI PUT JAVLJA I SEZONOM ROĐENJA

572.08:616.007.2-022.51:616.895.8

*Elizabeta Dadić Nikoloska¹, Ljudmila Efremovska¹, 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: Na minorne fizičke anomalije može se gledati kao na pouzdane biološke markere u evaluaciji šizofrenije, ukoliko neurorazvojne poremećaje tokom ranih meseci intrauterinog života smatramo mogućim uzročnikom bolesti. Cilj ovog rada je istražiti stepen zastupljenosti MFA kod pacijenata sa šizofrenijom i kod mentalno zdravih kontrolnih individua i da se proceni moguća povezanost MFA totalnog skora sa polom, godinama starosti u kojima se bolest prvi put javlja, i sezonom rođenja. 114 mentalno zdravih individua i 146 pacijenata sa šizofrenijom (prema MKB-10 kriterijumima) bili su mereni pomoću modifikovane Waldrop- ove skale za MFA. Pacijenti sa šizofrenijom su imali signifikantno veće vrednosti skorova za MFA- total skor ($4,03 \pm 1,81$ v.s $1,56 \pm 1,28$). Polne razlike su bez statističke značajnosti. Nije utvrđena povezanost između totalnog skora MFA i efekta sezone rođenja. Signifikantno viši MFA skorovi pokazali su povezanost sa godinama starosti prve pojave bolesti ($p=0,018$).

Ključne reči: MFA, šizofrenija, pol, uzrast, sezona rođenja.

Uvod

Šizofrenija spada među najtežim i najčešćim endogenim duševnim rastrojstvima. Ona se karakteriše procesualnom evolucijom i definitivnim oštećenjem mentalnih i socijalnih sposobnosti ličnosti. Bolest se javlja podjednako često u svim regionima sveta i u svim kulturnim sredinama. U proseku jedna osoba na 100 živorođenih obolele od šizofrenije. Rastrojstvo je jednako zastupljeno kod oba pola najčešće se javlja na uzrastu od 15. do 24. godine, a ima težu prognozu kada se manifestuje još u dečjem uzrastu (raniji početak bolesti) i kod muškog pola. Šizofrenija je i najčešće oboljenje od ukupnog broja mentalnih bolesti u R. Makedoniji. Prema oficijalnim podacima Instituta za javno zdravlje, broj obolelih od šizofrenije (F.20.0 –F. 20.9) u periodu 1998-2007, uvećan je za 25,7 %.

Iako se etiologija ovog oboljenja puno istražuje, nauka do danas ne raspolaže jasnim i empiriskim dokazima zašto, kada i pod kojim uslovima dolazi do pojave

obolenja. Glavne hipoteze su promena genske ekspresije, neuroimunološka teorija, hipotoksično oštećenje mozga- prenatalno i perinatalno, što uključuje i neurorazvojnu i neurodegenerativnu teoriju.

Interes za neurorazvojni model šizofrenije počinje da raste sredinom osamdesetih (Lewis et al., 1987; Murray et al., 1992b; Waddington et al., 1999). Nekoliko istraživača nezavisno opisuju ovaj model, koji kreće od pretpostavke da je barem kod jedne podgrupe obolelih, šizofrenija rezultat poremećenog razvoja još u teku prenatalnog perioda pod dejstvom različitih genetskih i sredinskih događanja, koji dovode do cerebralnog oštećenja. Pojava kliničkih simptoma i znakova bolesti manifestuje se posle dugog latentnog perioda nakon primarnog oštećenja. Razlog ovom je sama priroda razvoja mozga (maturacija), proces koji se proteže kroz detinjstvo i adolescenciju (Murray et al., 1992 b). Osobe sa ovakvim t.z. "kongenitalnim" tipom šizofrenije, manifestuju asociranost sa muškim polom, ranijim početkom bolesti, preovlađivanjem negativnih simptoma, abnormalnostima mozga viđenim još pri prvoj psihotičnoj epizodi koje u daljnjem teku bolesti ne progrediraju, praćene su tešim oštećenjem kognitivnih i psihičkih funkcija, socijalnih relacija, motorike i svesti, imaju lošu evoluciju i prognozu bolesti.

I značajno veći broj t.z. minornih fizičkih anomalija (MFA) nađenih kod bolesnika sa šizofrenijom (u poređenju sa zdravom populacijom), govori u prilog neurorazvojnoj hipotezi u patogenezi ovog poremećaja.

Tekom ranog razvoja neuralna cev potiče od primitivnog ektoderma. Od lumen neuralne cevi razvija se ventrikularni sistem, a od zidova nastaje moždana masa. Faktori koji determiniraju ovaj proces (genetski) ili deluju u vreme razvoja (sredinski) mogu da utiču i na razvoj drugih tkiva nastalih od ektoderma, pr. kože (Ivković i sar., 2003). Ovi faktori koji deluju u periodu od začeća do rađanja sami po sebi nisu niti neophodni niti dovoljni uzročnici za razvoj bolesti, ali isti u nekim od slučajeva mogu biti ključna i inicirajuća događanja u kompleksnoj multidimenzionalnoj kaskadi faktora razika.

MFA kao odstupanja u razvoju organizma (normalne morfogeneze) javljaju se i u normalnoj populaciji, bez većih medicinskih, niti estetskih posledica za osobu. One su kao diskretan morfološki defekt najčešće lokalizirani na glavi, rukama i stopalima. (više od 71% anomalija).

Ranijih godina u medicinskoj literaturi korišćen je termin "degenerativne stigme". Zadnje dve do tri decenije, uobičajen termin je "minorne fizičke anomalije", kako bi se izbeglo psihološko opterećenje ovako teškom rečju.

U opštoj populaciji novorođenčadi zastupljenost samo jedne minor anomalije iznosi 14,2 % (Marden i sar., 1964). i ne predstavlja ozbiljan poremećaj. Kada se kod neke osobe nađe veći broj minor anomalija (> 3), one moraju upozoravati na mogućnost ozbiljnijeg poremećaja nastalog u vreme morfogeneze. Višestruke anomalije sreću se kod dece sa smetnjama u razvoju, sa mentalom zaostaloscju, problemima sluha i vida (Ulovec i sar., 2002; Jukić i sar., 2004). One su dokumentirane kod dece sa Daunovim sindromom (Firestone i Peters, 1983), autistične dece (Tripi i sar., 2008), dece sa FAS (Autti Ramo i sar., 1992), kod dece sa poremećajem pažnje i hiperaktivnošću (Krause i Kauffman., 1982), što upućuje na njihovu kliničku važnost.

I sve studije koje su istraživale pojavu MFA kod obolelih od šizofrenije, nezavisno od korištene metodologije i skala za njihovu procenu, nedvojbeno su

pokazale da bolesnici sa šizofrenijom imaju značajno veći broj minornih anomalija u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike (Sivkov i sar., 2000).

Više od dve decenije, israživači pokušavaju obezbediti potvrdu neurorazvojnog ili kongenitalnog podtipa za šizofreniju, preko evaluiranja relacije MFA sa nekom od karakteristika predloženog podtipa (pol, familijarna istorija, uzrast prve manifestacije bolesti, efekt sezone rođenja i.t.d) (Akabaliev i Sivkov, 1998) (Compton i Walker, 2008). Povezanost među svakom od ovih pretpostavljenih varijabli i MFA kod šizofrenih pacijenata ipak je još uvek nejasna i nesigurna.

Cilj ovog rada je procena moguće povezanosti MFA totalnog skora sa polom, godinama starosti u kojima se bolest prvi put javlja, i sezonom rođenja.

Materijal i metod

U istraživanje su uključena 114 (61 ♀; 53 ♂) mentalno zdrava ispitanika i 146 pacijenata (66 ♀; 80 ♂) sa potvrđenom šizofrenijom (F.20.0 - F.20.9) prema kriterijumima MKB-10. [*International Classification of Diseases (ICD-10; World Health Organization, 1992)*].

Prije evaluacije MFA, od svih ispitanika dobili smo pismenu saglasnost o dobrovoljnom učešću u istraživanje. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su: isitanici oba pola, uzrast od 28-55 godina, odsustvo zloupotrebe alkohola i psihoaktivnih supstanci, odsustvo istorije o neurološkom poremećaju, mentalnoj retardaciji, epilepsiji, odsustvo kozmetičkog ili rekonstruktivnog hirurškog zahvata.

Kriterijum za isključivanje je neispunjavanje nekog od gore navedenih kriterijuma. Zbog oskudnih podataka o međuetničkim i rasnim referentnim MFA- vrednostima, a zbog veće homogenosti uzorka, selektirali smo samo ispitanike sa makedonskim etničkim poreklom.

Za dobivanje podataka, metodom intervjuja obezbeđeni su potrebni lični i anamnestički podatci. Pri istraživanju koristili smo i bolnička dosijea hospitaliziranih pacijenata. Određivanje anomalija (procena i merenje) urađeno je pomoću modifikovane Waldrop-ove skale, koju predlaže (Sivkov, 2003). Anomalje su određivane metodom inspekcije (16 anomalija) i antropometriški (cirkumferenca glave i interkantalna distanca), nakon čega su rezultati izbodovani i izračunati su MFA totalni skorovi (MFA-T) za sve ispitanike. Za godine starosti prve pojave bolesti (koje samo približno odgovaraju i realnom početku) uziman je podatak iz bolničkog dosjea. Za utvrđivanje eventualnog efekta sezonaliteta na broj anomalija na (MFA-T skor) grupa pacijenata je podeljena na rođene tekom hladnijih meseci (od novembra do marta) i rođene tekom toplijeg perioda godine. (april- oktobar). Za testiranje značajnosti razlike među ispitivanim parametrima u odnosu na zastupljenost MFA među grupama korišteni su standardni statistički postupci (χ^2 , t-test, a prosečna starost pojave bolesti u grupama dobivena je određivanjem medijane (mean. Median).

Prepoznavanje antropoloških karakteristika pojedinih malformacija i pravilno određivanje odstupanja od proseka koji su izvan ranga normalne varijabilnosti zahteva iskustvo i maksimalnu objektivnost. Za potrebe ove studije kreiran je priručnik pomoću kojeg je bilo izvedeno određivanje i bodovanje 18 anomalija Waldropove liste i njihovih modaliteta. (adaptacija Sivkov 2003)

Tabela 1. Modificirana verzija Waldropove skale za procenu MFA koju predlaže Sivkov, 2003.

1. Kvalitet kose ("fine electric hair")	
Veoma tanka kosa, pri češljanju ne trpi promenu pravca (štrči)	1
Tanka kosa (dozvoljava promenu pravca pri češljanju)	2
2. Vrtozi kose	
postojanje više od jednog vrtiloga	1
3. Cirkumferenca glave	
Razlika u obimu glave u odnosu na sr. vrednost kontrola istog pola je od $\pm 1,5$ do 2 s.d	1
Razlika u obimu glave u odnosu na sr. vrednost kontrola istog pola je ± 2 ili > 2 s.d	2
4. Epikantus (kožni nabor koji delimično ili potpuno pokriva lakrimalni karunkul)	
Epikantalni nabor delimično prepokriva kantus	1
Epikantalni nabor u potpunosti prepokriva kantus	2
5. Hipertelorizam (uvećana interkantalna distanca)	
Razlika interkantalnog rastojanja u odnosu na sr. vrednost kod kontrola istog pola je od 1,5 do 2s.d	1
Razlika interkantalnog rastojanja u odnosu na sr. vrednost kod kontrola istog pola je veća od 2 s.d	2
6. Nisko postavljene uši	
Gornja tačka pripoja ušne školjke nalazi se ispod horizontalne linije projektirane ka vanjskom uglu oka za manje od 0,5 cm	1
Gornja tačka pripoja ušne školjke nalazi se ispod horizontalne linije projektirane ka vanjskom uglu oka i odstupa za više od 0,5 cm	2
7. Srasla ušna resica	
Srasnut donji rub ušne resice	1
Ušna resica je srasnuta stranično	2
8. Mekane i lako savitljive aurikule	
Ušne školjke kod kojih rskavica kompletno odsustvuje ili je nedorazvijena	0
9. Malformacije ušne školjke	
Loše modularane aurikule, neke anatomske strukture nadostaju	1
10. Asimetrične uši	
Postoji razlika u veličini, obliku, poziciji i orijentiranosti heliksa	1
11. Devijacije svoda gornjeg nepca	
Zidovi nepca se spajaju pod tupim uglom (U oblik)	1
Zidovi nepca se spajaju pod tupim uglom (U oblik)	2
12. Fisurast jezik	
Jedna ili više transverzalnih brazdi	1
Popreko izbrazdan jezik	2
13. Jezik prošaran petuima	
Prošaranost dorzuma jezika	0
14. Zakrivljenost malog prsta ruke i dinodaktilija	
Postoji zakrivljenost. Ugao $> 20^\circ$	1
15. Jedināna transverzalna palmarna brazda	
Postoji brazda	1
16. Dužina trećeg prsta stopala u odnosu na drugi	
Treći prst stopala je duži od drugog	1
Drugi i treći prst stopala su u istoj liniji	2
17. Delimična sindaktilija prstiju stopala	
Postoji kožni nabor koji povezuje 2 i 3 prst	1
18. Postoji veliki rascap među prstom stopala	
Razmak je za pola veći u odnosu na ostale prste ($> 0,6$ cm)	1

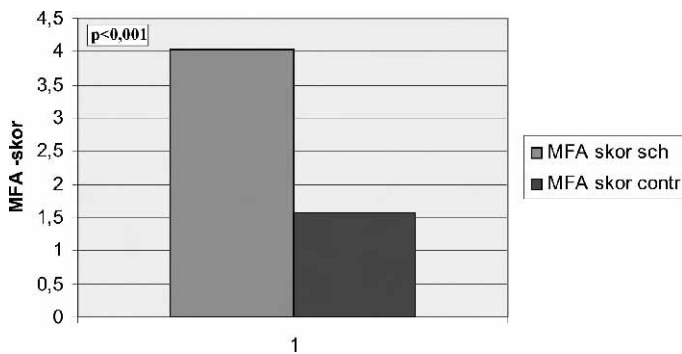
Za 10 anomalija (kvalitet kose, odstupanja u cirkumferenci glave, epikantus, hipertelorizam, nisko postavljene uši, srasnata ušna resica, devijacije u svodu gornjeg nepca, zakrivljenost petog prsta ruke i dužina trećeg prsta stoplala, izbrazdanost jezika koje su značajno češće zastupljene kod pacijenata sa sch u poređenju sa mentalno zdravim ispitanicima, daje se skor 1 ili 2 u zavisnosti od stepena devijacije anomalije u odnosu na normalnu karakteristiku (tab 1.).

Za 5 anomalija (malformirane uši, asimetrične uši, jedinačna palmarna brazda, sindaktilija nožnih prstiju big gap) koje se češće (ali nesignifikantno) sreću kod sch pacijenata u odnosu na mentalno zdrave ispitanike, dobijaju skor 1, ukoliko su prisutne (tab 1).

Prisustvo tri preostale anomalije (više od jednog vrtloga kose, mekane uši, i jezik sa petnima) za koje nije zabeležena razlika među grupama, broje se kao prisutna anomalija, ali se ne kvantifikuju (dobijaju skor 0).

Rezultati

Izračunat prosečan skor kod pacijenata bio je značajno viši u poređenju sa kontrolnom grupom mentalno zdravih ispitanika. MFA-T = 4,03±1,81 v.s 1,56 ± 1,28, (p< 0,001).



Grafikon 1. Totalan MFA-skor u kontrolnoj grupi kod pacijenata sa šizofrenijom
Figure 1. MPA total score for normal controls and schizophrenic patients

Tabela 2. Prosečna vrednost i medijana uzrasta prvog pristupa bolesti
Table 2. Mean, Median, age at onset sch

	N	median	mean	Std.Dev.	Min.	Max.
Godine prve manifestacije bolesti Age at onset schizophrenia	146	24.0	24.53	6.9	5.0	42.0

Prosečna starost (mean) za ovu seriju ispitanika iznosi 24.53±6.9 godina, a kreće se u intervalu od 5 do 42 god. starosti.

Testirana razlika među ispitanicima sa ranom i kasnijom manifestacijom bolesti u odnosu na polovu pripadnost ispitanika statistički je nesignifikantna (p>0.05).

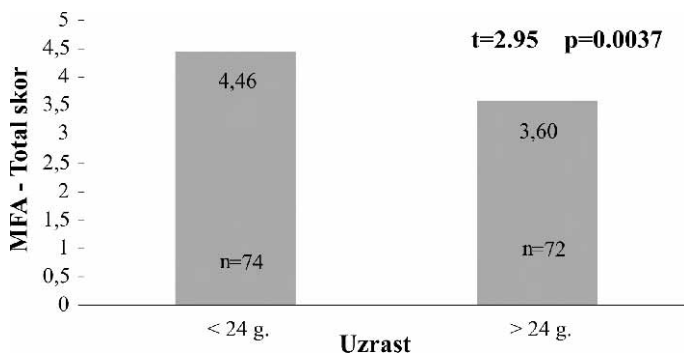
Testirana razlika među grupama sa ranijom i kasnijom manifestacijom bolesti u odnosu na prosečnu starost prvog pristupa bolesti (18.95±3.34 god /30.28±4.6 god.)

Tabela 3. Demografske karakteristike sch pacijenata podjeljenih prema uzrastu prvog pristupa
Table 3. Demographic characteristics of schizophrenic patients divided by age at onset

	Rano javljanje<24 god Early onset sch< 24 year	Kasno javljanje<24 god Late onset sch< 24 year	p-level
N- broj pacijenata N – No. subjects	74(50.68%)	72(49.32%)	
Pol- muškarci / žene Gender –male/female	42/32	38/34	p=0.63* N.S
Uzrast (godine) Age (year)	46.11±9.5	49.43±8.2	p=0.02**
Uzrast prvog pristupa bolesti Age at onset (range)	18.95±3.34	30.28±4.6	p=0.0000**

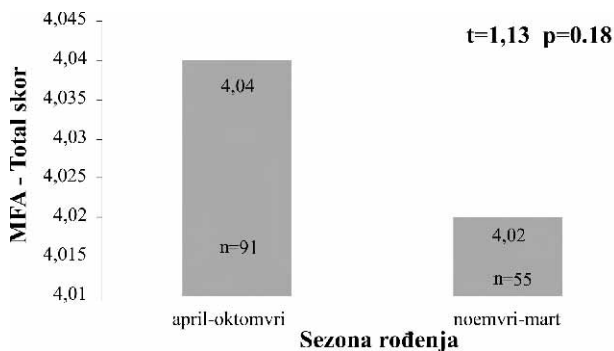
X 2*

t-test for independent samples **



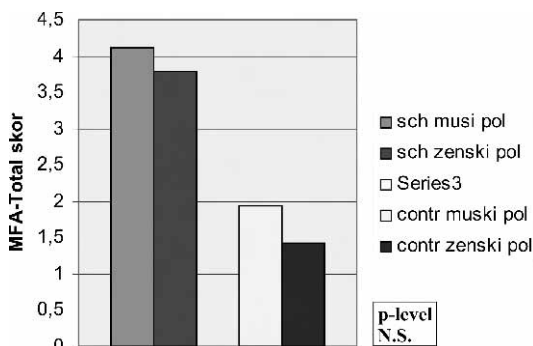
Grafikon 2. MFA-T skor kod pacijenata sa ranim i kasnim početkom bolesti
Figure 2. MPA total score for patients with early onset sch and late onset sch

Oboleli kod kojih se šizofrenija manifestuje ranije imaju znatno više prosečne MFA skorove (4.46 ± 1.7) u poređenju sa obolelima kod kojih se bolest manifestuje kasnije, nakon 24-te godine (3.61 ± 1.8), što ide u prilog narušenom neurorazvoju.



Grafikon 3. MFA –T skor među pacijentima sa sch u odnosu na sezonu rođenja
Figure 3. Relatoon of seasonality of birth in sch patients v.s MFA-T score

Sezona rađanja nema značajnijeg utecaja na veći MFA-T skor kod sch pacijenata.



Grafikon 4. MFA–T skorovi - distribucija u odnosu na polovu pripadnost
Figure 4. MPA-T score- intergender comparisons

Postoji nesignifikantna razlika u MFA skorovima među polovima u grupi sch pacijenata (δ MFA= 4,12±1,79 / ♀ MFA=3.79±1,86) kao i kod kontrolnih ispitanika (δ MFA= 1,94±1,55 / ♀ MFA=1,43±1,16).

Diskusija

Postoji velika predominantnost među literaturnim podacima o asocianosti povećanog broja minornih fizičkih anomalija (MFA) sa šizofrenijom, što govori u prilog neurorznovnim poremećajima kao mogućem uzročniku bolesti. Sakupljeni podaci i dobiveni rezultati tekom ovog istraživanja takođe naveštavaju verovatnost o velikoj ulozi koju jedan divertirani neurorazvoj može imati kod bolesnika sa šizofrenijom. U prilog ovome govori i signifikantna razlka za MFA skor nađena među grupama u našem istraživanju (4,03±1,81v.s 1,56 ± 1,28), ($p < 0,001$). (Grafikon.1).

U nekim od radova, autori prave pokušaj utvrđivanja relacije dobivenog MFA-skora kod šizofrenih pacijenata sa različitim varijablama, testirajući veću asociranost sa muškim polom, sa mlađim uzrastom prve pojave bolesti, brojem hospitalizacija, efektom sezone rođenja, socijalnom strukturom, efektom urbanog življenja, preovlađivanjem negativnih simptoma bolesti i drugim parametrima. Ovo istraživanje bilo je dizajnirano da testira relaciju nađenih MFA sa ranijim početkom bolesti, muškim polom i efektom sezone rođenja.

MFA i pojava bolesti

Među studijama koje istražuju vreme prve manifestacije bolesti u korelaciji sa većim MFA skorom postoji velika inkonzistentnost. U dva navrata (Green i sur., 1994b, 1989) nalaze signifikantnu povezanost većeg MFA-skora sa ranijim početkom bolesti, što je u skladu i sa nađenom asimetrijom dermatogliga kod šizofrenih pacijenata koji bolest razvijaju još u dečjem uzrastu. (Markow i sur., 1986)

Testirajući ovu relaciju (Hata i sar., 2003a) nalazi signifikantnu razliku među grupama kod kojih bolest započinje pre 18. godine života. Pozitivnu relaciju među

MFA skorom, muškim polom i ranijim početkom bolesti objavljuje i (Ivković i sar., 2003). Međutim, postoje i radovi koji ne potvrđuju povezanost ovih varijabli (Lohr i Flynn, 1993; Mc Grath., 1995). Moguće je da razlozi ove kontradikcije leže u dvosmislenosti pri tumačenju kriterijuma – vreme nastupanja bolesti. Naime, dok (Green i sar., 1989) kompariraju povećan MFA skor u relaciji sa prvom hospitalizacijom, drugi autori za relevantnijim podatkom za uzrast smatraju prvi psihijatrijski tretman ili podatak o prvoj psihotičnoj tegobi prema iskazu pacijenta (Akabaliev, 1998; Lohr i Flynn, 1993; Mc Grath., 1995).

U ovoj studiji, za vreme prvog pristupa bolesti validnim je smatran podatak preuzet iz bolničkog dosjea pacijenta. Srednja prosečna starost određena je preko medijane (mean medijan) (tabela 2.) i za ovu seriju ispitanika iznosi $24,53 \pm 6,9$ godina. Testirana razlika među prosečnim MFA skorovima, među ispitanicima sa ranim i kasnim početkom bolesti statistički je signifikantna (Grafikon 2).

Oboleli sa šizofrenijom kod kojih se bolest javlja pre 24. godine imaju značajno više prosečne MFA skorove ($4,46 \pm 1,7$) u poređenju sa obolelima kod kojih se bolest manifestuje nakon 24. godine ($3,61 \pm 1,8$). Rezultat koji objavljuje (Hata i sar., 2003a) o nađenoj korelaciji za testiranu varijablu u skladu je sa dobivenim vrednostima u ovom istraživanju.

MFA i pol

Podatci u literaturi sve više sugerišu da je efekt polovog dimorfizma u etiologiji šizofrenije možda puno značajniji u poređenju sa nekim predhodnim saznanjima (Leung i Chue, 2000) (Usall i sar., 2000). Dobro utvrđene asocijacije, raniji početak bolesti, izraženija premorbidna ličnost, lošiji ishod bolesti kod muškaraca u poređenju sa ženama, ukazuju na moguću veću vulnerabilnost mozga na neuroazvojne disrupcije vezanu za muški pol, što se smatra presudnim za ovakav ishod. U tom kontekstu je određivana eventualna korelacija polov dimorfizam – veći broj MFA. Mali je broj studija koji se bave istraživanjem postojanja relacije (MFA- muški pol), a dobiveni rezultati su neubedljivi budući su istraživanja sprovedena na nedovoljno velikim i polovo neizbalansiranim uzorcima. U studiji koju objavljuje (Marcus i sar., 1985) u kojoj su istraživana nasleđem opterećena deca, ispitanici muškog pola demonstriraju signifikantno veći broj MFA u poređenju sa ženskim plom. U prilog moguće uloge plovog dimorfizma u različitoj vulnerabilnosti fetusa na endogene i egzogene faktore koji kompromitiraju normalan neuroazvojni proces govore i podatci koje objavljuju (Akabaliev i Sivkov, 2003), kao i (Ivković i sar 2003).

Rezultati ovog istraživanja (Grafikon 4.) sugerišu postojanje ravnomerne MFA distribucije među polovima. Ipak, u grupi muških ispitanika sa šizofrenijom, evidentna je tendencija nešto veće MFA distribucije u odnosu na pacijente ženskog pola (δ MFA= $4,12 \pm 1,79$ / φ MFA= $3,79 \pm 1,86$). Isti je slučaj i u grupi kontrolnih ispitanika. (δ MFA= $1,94 \pm 1,55$ / φ MFA= $1,43 \pm 1,16$). Do istog rezultata, o nesigifikantnoj ali iak prisutnoj razlici u broju nađenih MFA u korist muškog pola dolaze (Akabaliev i sar, 2001; Hata i sar, 2003a; Compton i sar, 2007). Ipak, relevantnost tvrdjenja o većoj osetljivosti na različite prenatalne rizik faktore za MFA kod muškog fetusa, mogao bi da obezbedi samo jedan puno veći istraživački uzorak.

MFA i sezona rođenja

Postojanje epidemioloških podataka o znatno većem broju šizofreničara među osobama rođenim u periodu zima- proleće, neki autori smatraju ključnim za teorijsku postavku uticaja prenatalnih faktora na razvoj šizorenije. Više od 40 studija govori u prilog većem riziku za razvoj bolesti kod osoba rođenih tokom ziskih meseci u poređenju sa rođenima u toku leta. (Boyd i sar, 1986). Torrey, 1997b objavljuje da na južnoj hemisferi postoji signifikantno veći broj obolelih među rođenima u periodu (juli- septembar), dok na severnoj hemisferi ima 10% više šizofrenih pacijenata rođenih u periodu (januar-april). Region ekvatora, pak ne poznaje sezonske vaijacije u incidenci šizofrenije (Parker i sar, 2000). Potvrdu ovom neobičnom fenomenu obezbeđuje i kohorta rađena na 1,75 miliona ispitanika, u kojoj rođeni tekom zime imaju 10% veći rizik da obole, dok oni sa srodnikom prvog kolena tek 5,5%. (Mortnsen i sar., 1999)

Autori nude različita tumačenja o fenomenu da sezona rođenja uvećava rizik oboljenja. Kao mogući faktori pominju se: malnutricija, nedostatak vitamina B, folne kiseline, neke epidemije virusnim respiratornim infekcijama, nedostatak vitamina D i manje sunčanih dana, uticaj hormonalnih promena kod majke i klimatske varijacije. (McGrath i sar 1995;2002). Postoje i tumačenja koja govore o međusobnom aditivnom dejstvu navedenih činioca i integraciji rizik faktora kojima se provociraju patogenetski procesi koji dovode do oštećenja moždanih struktura.

Prema nekim predhodno objavljenim podatcima u studijama u kojima se tvrdi da su šizofreni pacijenti češće rođeni tekom zimskih meseci ili u rano proleće, testirali smo eventualni efekt koji bi sezona rođenja imala na broj nađenih MFA. (Grafikon 3). Ovo istraživanje ne dopušta tvrđenje da je povećan MFA skor u relaciji sa sezonom rođenja. Akabaliev i Sivkov (1998), testirajući efekt sezone rođenja, takođe ne nalaze pozitivnu korelaciju sa većim brojem anomalija kod pacijenata (MFA skorom).

Svakako je nekritički prihvatiti hipotezu o etiopatogenezi šizofrenije kao isključivo neurorazvojnog poremećaju, budući da postoje i pacijenti kod kojih nije prisutan niti jedan od opisanih neurorazvojnih korelata. (bolest nema unitaran etiopatogenetski mehanizam). Ali značajno veća incidenca MFA, nađena kod blesnika sa šizofrenijom govori u prilog neurorazvojnoj patogenezi bolesti, bar kod jedne grupe bolesnika. Od tuda kao imperativ daljnjim istraživanjima nameće se pitanje dali MFA kao dodatni rizik faktor, mogu biti predktori ranijeg početka i bržeg razvoja hroničnog teka bolesti?

U poslednjih nekoliko dekada medicinska antropologija prerasta u nauku od širokog kliničkog interesa, stoga i antropološko prepoznavanje MFA, kao jednostavan, brz, neinvazivan metod i fizički skrining ne treba biti zanemareno u ranoj psihijarskoj dijagnostici, jer nudi mogućnost za eventualnu ranu aplikaciju preventivnih mera kojima bi se poboljšao terapijski učinak.

Literatura

- Akabaliev V, Sivkov S. Minor Physical Anomalies in schizophrenia. *Folia Medica*.1998;40:39-45.
Akabaliev VH, Sivkov ST, Baltadijev GA. Discriminant analysis of minor physical anomalies as dysontogenetic markers of schizophrenia. *Folia Medica*.2001;43:21-6.

- Akabaliev VH, Sivkov ST. Sexual Dimorphism in Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Normal Controls. *Comprehensive Psychiatry* 2003; Vol.44(4):341-348.
- Autti Ramo I, Gaily E, Ganstrom ML. Dismorphic features in offspring of alcoholic mothers. *Arch Dis Child.* 1992;67:712-716.
- Boyd J.H., Pulver A.E., Steward W. Season of birth: Schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Bull.*1986;12:173 -185.
- Compton MT, Bollini AM, Mack LM, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr. Res.*2007;94:64-73.
- Compton MT, Walker EF. Physical Manifestations of Neurodevelopmental Disruption: Are Minor Physical Anomalies Part of the Syndrome of Schizophrenia? *Schizophr Bull.*2008; 10:1093/schbul/sbn151.
- Firestone P, Peters S. Minor physical anomalies and behaviour in children: a review. *J Autism Dev Discord.* 1983;13:411-425.
- Green MF, Bracha HS, Satz P, Christenson CD. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.*1994b;53 (2):119-127.
- Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull.*1989;15:91-99.
- Hata K, Iida J, Iwasaka H, Negoro HI, Ueda F, Kishimoto T. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*2003a;57(1):17-21.
- Ivkovic M, Damjanovic A, Paunovic VR. Correlation of neurodevelopmental disorders in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek.* 2003;131(7-8):294-299.
- Jukić J, Škrinjaric I, Škrinjaric K, Ulovec Z. Vrijednost orodentalnih i telesnih minor anomalija u diskriminaciji djece sa smetnjama u razvoju. *Acta Stomat Croat.* 2004; 299- 305.
- Krause JP, Kauffman JM. Minor physical anomalies in exceptional children: a review and critique of research. *J Abnorm Child Psychol.* 1982;10(2):247-264.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(401Suppl):3-38.
- Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res.*1987;21:413-21.
- Lohr JB, Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull.*1993;19:551-556.
- Marcus J, Hans SL, Byhouwer B., Norem J. Relationships among neurological functioning, intelligence quotients and physical anomalies. *Schizophr Bull.*1985;11:101-108.
- Marden PM, Smith DW, Mc Donald MJ. Congenital Anomalies in the newborn infant including minor variations. *J Pediatr.* 1964;(3):357-371.
- Markow TA, Wandler K. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry and the genetic of liability to schizophrenia. *Psychiatry res.*1986;19:323-328.
- 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.
- McGrath, J., Seltén, J.P., Chant, D., 2002. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and The Netherlands. *Schizophr. Res.* 54, 199–212.
- McGrath, J., Welham, J., Pemberton, M., 1995. Month of birth, hemisphere of birth and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 167, 783–785.
- Mortensen P.B et al., Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 1999;340(8)603-8.
- Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1992b;18(2):319-332.
- Parker, G., Mahendran, R., Koh, E.S., Machin, D., 2000. Season of birth in schizophrenia: no latitude at the equator. *Br. J. Psychiatry.* 176,68-71.

- Sivkov S, Akabaliev V, Baltadjev G. Minor physical anomalies in schizophrenia and affective disorders. *Journal of Anthropology*. 2000;3:119-126
- Sivkov ST, Akabaliev VH. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry*. 2003;66(3):222-233.
- Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH, 1997b. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr. Res.* 28, 1-38.
- Trpi G, Roux S, Canziani T, Brilhauf FB, Barthelemy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev.* 2008;84(4):217-223.
- Ulovec Z, Škrinjaric I, Šošić Z, Szirovca I, Jukić J. The prevalence of minor physical anomalies in mentally retarded children. *Coll. Anthropol.* 2002;26:119-28.
- Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A. Gender differences in schizophrenia. A literature review. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:178-85.
- Waddington JL, Lane A, Scully P, Meagher D, Quinn J, Larkin C, O'Callaghan E. Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: a lifetime trajectory model from neuro-developmental basis to "neuroprogressive" process. *J. Psychiatr. Res* 1999; 33(6):477-489.

RELEVANCE OF MPAs-TOTAL SCORE TO SEX, AGE OF ONSET OF SCHIZOPHRENIA AND SEASON OF BIRTH

Summary

Minor physical anomalies (MPA) may be seen as valid biological marker in the evaluation of schizophrenia, if we interpret this diseases as a neurodevelopmental disorders in the early months of intrauterine life. The aim of the present study is to investigate the rate of MPAs in schizophrenic patients and normal control subjects. The study was conducted to evaluate the relevance of MPAs- total score to sex, age of onset of the disease and season of birth. 114 mentally healthy individuals and 146 patients satisfying the ICD-10 criteria for schizophrenia were examined for MPAs using the modified Waldrop Physical Anomaly scale. Patients with schizophrenia show significantly higher MFA-T scores than controls ($4,03 \pm 1,81$ v. $s 1,56 \pm 1,28$). Gender differences were without statistical significance. No relationship was found between MPAs total score and effect of birth season. Significantly higher MFA scores were associated with age of onset of the disease ($p=0,018$).

Key words: MPA, schizophrenia, gender, ages, season of birth.