

Vrijednost orodentalnih i tjelesnih minor anomalija u diskriminaciji djece sa smetnjama u razvoju

Jelka Jukić¹
Ilija Škrinjaric¹
Kristina Škrinjaric¹
Zlatko Ulovec²

¹Zavod za pedodonciju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
²Katedra za higijenu i
socijalnu medicinu
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Oralne i tjelesne minor anomalije imaju visoku zastupljenost u djece sa smetnjama u razvoju u usporedbi sa zdravom djecom. Cilj ovoga rada bio je na temelju orodentalnih i tjelesnih minor anomalija potvrditi mogućnost diskriminacije djece sa smetnjama u razvoju od zdrave djece. Istraživanje je provedeno na uzorku od 303 djece sa smetnjama u razvoju (SR) i 303 zdrave djece kontrolne skupine. Uzorak djece sa smetnjama u razvoju uključivao je 176 mentalno nedovoljno razvijene djece (MNR), 70 nagluhe i gluhe djece (NG) te 57 slabovidne i slijepice djece (SV). Kontrolnu skupinu činilo je 303 zdrave osobe istog spola i dobi. Multivarijatna diskriminacijska raščlamba provedena je u manifestnom prostoru 18-ero dentalnih i tjelesnih minor anomalija. Početni prostor od 18 izvornih varijabli reduciran je na tri diskriminacijske funkcije. Postoji jasna diskriminacija i velika udaljenost centroida kontrolne skupine od skupina djece sa smetnjama u razvoju. Za razdvajanje skupina važne su prve dvije diskriminacijske varijable koje objašnjavaju ukupno 95,7% ukupne varijance. Prva varijabla nosi 87,2% informacija i definirana je orodentalnim anomalijama i anomalijama nožnih prstiju. Druga varijabla objašnjava 8,5% ukupnoga varijabiliteta, a definirana je dentalnim anomalijama i anomalijama uške. Treća funkcija, koja nije važna, sadrži samo 4,3% ukupnoga varijabiliteta. Dobivene diskriminacijske funkcije omogućuju da se jasno razdvoje tri skupine djece sa smetnjama u razvoju, ali ne i da se jasno među se razdvoje pojedini entiteti unutar uzorka djece sa smetnjama u razvoju.

Ključne riječi: *djeca sa smetnjama u razvoju, minor anomalije, dentalne anomalije, diskriminacijska raščlamba.*

Acta Stomat Croat
2004; 299-305

IZVORNI ZNANSTVENI
RAD
Primljeno: 5. lipnja 2003.

Adresa za dopisivanje:

Dr. Jelka Jukić
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb

Uvod

Blaga odstupanja od normalne morfogeneze poznata su pod nazivom tjelesne minor anomalije. One obično nemaju medicinske posljedice za osobu, ali mogu imati važno kliničko i genetičko značenje (1-4). Javljaju se u općoj populaciji posve zdravih osoba, ali je njihova zastupljenost znatno povećana kod različitih genetičkih poremećaja i sindroma (5-9). Zapaženo je da djeca sa smetnjama u razvoju pokazuju znatno povećanu frekvenciju minor anomalija u usporedbi sa zdravom djecom (5, 11-15).

Veći broj minor anomalija u jedne osobe može upućivati na ozbiljan poremećaj morfogeneze pa zbog toga njihovo prepoznavanje i registriranje ima dijagnostičko i genetičko značenje (1-3, 14). U svrhu procjene značenja minor anomalija u neke osobe Waldrop i suradnici razvili su sustav procjene njihove težinske vrijednosti (9, 10). Utvrđena je i znatna povezanost težinskoga skora minor anomalija po Waldropu s nekim oralnim i dentalnim anomalijama u djece (13, 14). Povećana množina minor anomalija i njihova težinskoga skora mogu biti indikator poremećaja embriogeneze u neke osobe (1, 3, 6). Smatra se da visoka frekvencija minor anomalija i visoke vrijednosti njihovih težinskih skorova u nekoj populaciji ili u osobe govore u prilog genetičke determiniranosti poremećaja tijekom ranoga razvoja (5, 6, 12). Znatn porast frekvencija minor anomalija zapažen je i u djece s duševnom zaostalošću i pore-

mećajima ponašanja (1, 5, 7, 14-16). Dosadašnja su istraživanja pokazala da je na temelju pojedinačnih minor anomalija moguće razdvajati skupine zdrave djece i djece sa smetnjama u razvoju (1, 5, 7, 14, 15).

Cilj ovoga rada bio je provesti diskriminacijsku raščlambu zdrave djece i djece sa smetnjama u razvoju u 18 manifestnih varijabli tjelesnih minor anomalija i utvrditi je li te varijable doprinose razdvajanju skupina i u kojoj mjeri. Namjera je također bila utvrditi daju li varijable s kategorijom minor abnormalnosti snažniji doprinos razdvajanju skupina od onih iz skupine minor anomalija.

Ispitanici i postupci

Raščlamba tjelesnih i oralnih minor anomalija provedena je na uzorku od 303 djece sa smetnjama u razvoju i 303 zdrave djece. Uzorak djece sa smetnjama u razvoju uključivao je tri podskupine: a) 176 mentalno nedovoljno razvijene djece (MR), 70 djece s oštećenjem sluha (NG) i 57 slijepa i slabovidne djece (SV). Struktura uzorka prikazana je u Tablici 1.

Multivarijatna diskriminacijska raščlamba djece sa smetnjama u razvoju i zdrave djece provedena je na temelju 18 tjelesnih minor anomalija među kojima su bile oralne i dentalne anomalije.

Oralne i dentalne anomalije i ostale tjelesne minor anomalije u djece utvrđene su intraoralnim i

Tablica 1. *Distribucija ispitanika prema poremećaju i spolu*

Table 1. *Distribution of subjects according to disorder and sex*

Skupine ispitanika / Group of subjects	Ispitanici po spolu / Sex					
	Muški / Male (N = 317)		Ženski / Female (N = 289)		Ukupno / Total (N = 606)	
	n	%	n	%	n	%
Djeca sa smetnjama u razvoju (ukupno) / Children with developmental disorders (total)	165	27,2	138	22,8	303	50,0
a) nedovoljno duševno razvijeni / mentally retarded	98		78		176	29,0
b) djeca s oštećenjem sluha / children with impaired hearing	44		26		70	11,6
c) djeca s oštećenjem vida / children with impaired vision	23		34		57	9,4
Kontrolna skupina / Control group	152	25,1	151	24,9	303	50,0
Ukupno / Total	317	52,3	289	47,7	606	100,0

Legenda / Legend:

N - Broj ispitanika / Number of subjects

n - Broj ispitanika po dijagnozi / Number of subjects according to diagnosis

sustavnim tjelesnim pregledom. U multivarijatnu diskriminacijsku raščlambu uključeno je osamnaest najčešćih tjelesnih minor anomalija, uključujući oralne i dentalne: velik razmak između prvog i drugoga nožnog prsta, epikantus, tanka naelektrizirana kosa, visoko nepce, impaktirani zubi, frenulum jezika, diastema mediana, djelomična sindaktilija drugog i trećega nožnog prsta, hipodoncija, asimetrija uške, dva ili više vrtloga kose, fisurast jezik, mekane i savitljive uške, sraštena ušna resica, nisko postavljene uške, mikrodoncija, majmunska brazda na dlanu, malformirane uške, opseg glave izvan granica normale, dens invaginatus, treći nožni prst duži od drugoga, klinodaktilija, hipertelorizam, točkast jezik i frenulum gornje usne.

Rezultati

Početni prostor od 18 manifestnih varijabli reduciran je multivarijatnom diskriminacijskom raščlambom na tri diskriminacijske funkcije (Tablica 2). Od triju diskriminacijskih funkcija, prve dvije statistički znatno određuju skupine ispitanika, dok treća ne pridonosi znatno objašnjavanju strukture razlika između skupina uvrštene u raščlambu. Prva funkcija objašnjava 87,2% ukupne varijance, druga 8,5%, a treća, koja nije značajna, samo 4,3% ukupnoga varijabiliteta.

Polazna dimenzionalnost analizirane skupine može se prikazati u reduciranom trodimenzionalnom diskriminacijskom prostoru. Sadržaj svake od tih dimenzija (diskriminacijskih varijabli) može se odrediti na temelju njihovih korelacija s polaznim manifestnim varijablama. Te korelacije, poredane po veličini prikazane su na Tablici 3.

Prva diskriminacijska funkcija ponajprije je određena varijablama velikoga razmaka između prvog i drugoga nožnog prsta, epikantusa, tanke i naelektrizirane kose, visokoga nepca, impaktiranih zuba, frenuluma jezika, dijasteme i djelomične sindaktilije drugoga i trećega nožnog prsta. Zbog toga se može reći da prvu funkciju podjednako objašnjavaju tjelesne i oralne minor anomalije. Drugu funkciju određuju hipodoncija, asimetrija uški, dva ili više vrtloga kose, fisurast jezik, meke i savitljive uške, sraštene ušne resice, nisko postavljene uške i mikrodoncija.

Položaj pojedinih skupina ispitanika u diskriminacijskom prostoru prikazan je na slici 1. Malim točkama označena je pozicija svakog ispitanika, a velikim su kružićima označene pozicije centroida pojedinih skupina. Za razdvajanje kontrolne skupine



CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF ORAL SURGERY
FOUNDED 1975

Slika 1. Položaj skupina ispitanika prema dijagnozama, u odnosu na kontrolnu skupinu u diskriminativnom prostoru ($N = 606$)

Figure 1. Position of the groups of subjects according to diagnoses, in relation to the control group in the discriminate space ($N = 606$)

Tablica 2. Kanoničke diskriminacijske funkcije za skupine djece sa smetnjama u razvoju i za kontrolnu skupinu

Table 2. Canonical discriminative functions for the groups of children with developmental disorders and the control group

Disk. funk./ Disc. funct.	Svojt. vrijedn. / Char. value	Post. varija./ Post. varia.	Kumu. postot. / Cumul. percent	Kanon. korel. / Can. correl.	Poslije dis. fun. / After dis. fun.	Wilksova λ / Wilks λ	χ^2	df	p
					0	0.434	493.353	75	< 0.001
1	1.002	87.2	87.2	0.707	1	0.868	83.517	48	.001
2	0.098	8.5	95.7	0.298	2	0.953	28.412	23	.201
3	0.049	4.3	100.0	0.217					

Tablica 3. *Korelacije varijabli i kanoničkih diskriminativnih funkcija za skupine djece sa smetnjama u razvoju i za kontrolnu skupinu*Table 3. *Correlation variables and canonical discriminative functions for the groups of children with developmental disorders and the control group*

Naziv varijable / Variable	Funkcija 1 / 1st. Function	Funkcija 2 / 2nd. Function	Funkcija 3 / 3rd. Function
Velik razmak između prvog i drugog prsta na stopalu / Large gap between the first and second toe	0.618	-0.216	-0.211
Epikantus / Epicanthus	0.216	0.125	0.181
Tanka naelektrizirana kosa / Thin electrified hair	0.214	0.109	-0.082
Visoko nepce / High palate	0.165	0.112	-0.041
Impaktirani zubi / Impacted teeth	0.150	-0.130	0.033
Frenulum jezika / Frenulum of tongue / Frenulum linguae	0.136	0.106	-0.135
Diastema mediana / Diastema mediana	0.128	-0.015	0.097
Djelomična sindaktilija 2. i 3. nožnog prsta / Partial syndactyly of 2nd and 3rd toes	0.123	0.057	-0.107
Hipodoncija / Hypodontia	0.161	-0.464	0.180
Asimetrija uške / Asymmetry of auricles	0.209	0.389	-0.042
Dva ili više vrtloga kose / Two or more hair vortices	0.219	0.312	-0.233
Fisurast jezik / Fissured tongue	0.231	0.295	0.046
Mekane i savitljive uške / Soft, pliant auricles	0.253	0.277	-0.035
Sraštena ušna resica / Coalesced earlobes	0.142	-0.263	-0.021
Nisko postavljene uške / Low positioned auricles	0.065	-0.189	0.033
Mikrodoncija / Microdontia	0.069	-0.112	-0.004
Majmunaska brazda / Monkey grooves	0.052	0.014	0.386
Malformirane uške / Malformed auricles	0.161	-0.034	-0.366
Opseg glave izvan granica normale / Abnormal head diameter	-0.187	0.074	-0.332
Dens invaginatus	0.048	0.070	0.294
Treći nožni prst duži od drugog / Third toes larger than the second	0.103	-0.137	-0.263
Klinodaktilija / Clinodactyly	0.179	0.156	0.224
Hipertelorizam / Hypertelorism	0.180	-0.039	0.221
Točkast jezik / Spotted tongue	-0.145	0.066	0.163
Frenulum gornje usne / Frenulum of the upper lip	0.099	0.129	0.158

od skupina djece sa smetnjama u razvoju važne su prve dvije diskriminacijske varijable.

Diskriminacijske varijable omogućuju da se odredi pripadnost pojedinih entiteta određenim skupinama. Vjerojatnost pripadanja pojedinoj skupini ispitanika izražena u postotcima prikazana je u Tablici 4. Postotci u dijagonali tablice, prikazani debelim brojkama, označavaju ispitanike koji po prognozi diskriminacijske raščlabe ostaju u svojim prvotnim skupinama. Izvan dijagonale su postotci ispitanika koji bi prema svojim svojstvima (vrijednosti varijabli za opisivanje orodentalnih i tjelesnih minor anomalija) trebali pripasti drugoj skupini.

U Tablici 4 može se opaziti visoka stabilnost kontrolne skupine u kojoj je 93,4% svih ispitanika zadržalo svoju skupinu. Nasuprot kontrolnoj skupini nalaze se skupine djece sa smetnjama u razvoju u kojih je nastala velika preraspodjela ispitanika po skupinama. Stabilnost je pokazala i skupina MR djece, 63,1% ostalo je u prvotnoj skupini. Postoji jasna diskriminacija i velika udaljenost centroida kontrolne skupine od ostalih skupina djece sa smetnjama u razvoju. Tu jasnu diskriminaciju kontrolne skupine zdrave djece određuje prva diskriminacijska funkcija koja u početnom diskriminacijskom rješenju objašnjava 87,2% ukupnoga varijabiliteta. Od slabovidne

Tablica 4. Rezultati klasifikacije skupine djece sa smetnjama u razvoju i zdrave školske djece

Table 4. Results of classification of the groups of children with developmental disorders and healthy schoolchildren

Aktualno članstvo u skupini / Group	n	Procjena članstva u skupini / Percentage of membership in group			
		MR	NG / IH	SV / IV	K / C
MR	176	111	12	13	40
		63.1%	6.8%	7.4%	22.7%
NG / IH	70	35	11	2	22
		50.0%	15.7%	2.9%	31.4%
SV / IV	57	26	1	12	18
		45.6%	1.8%	21.1%	31.6%
K / C	303	18	1	1	283
		5.9%	0.3%	0.3%	93.4%

Legenda / Legend:

n - Broj ispitanika / Number of subjects

MR - Mentalno retardirani / Mentally retarded

NG / IH - Nagluhi i gluhi / Impaired hearing

SV / IV - Slabovidni i slijepi / Impaired vision

K / C - Kontrolna skupina / Control group (healthy children)

i slijepce djece 21,1% ostalo je u prvotnoj skupini, a od skupine gluhih i nagluhih 15,7%. Sve ostale varijable koje koreliraju s trećom funkcijom ne sudjeluju znatno u razdvajanju pojedinih skupina djece sa smetnjama u razvoju.

Rasprava

Rezultati diskriminacijske raščlambe u ovome radu pokazuju da je moguće prepoznati skupine djece sa smetnjama u razvoju i kontrolne skupine na temelju dentalnih i tjelesnih minor anomalija. Prijašnja istraživanja ispitanika sa smetnjama u razvoju pokazala su da razlici između skupina najviše pridonosi ukupan broj minor anomalija po osobi i njihov težinski skor (14).

Na temelju uporabljenih varijabli u diskriminacijskoj raščlambi u ovome radu postignuto je najbolje razdvajanje između zdrave i mentalno retardirane (MR) djece (slika 1). Najveću stabilnost pokazala je kontrolna skupina u kojoj je 93,4% ispitanika nakon raščlambe ostalo u prvotnoj skupini, te MR ispitanici od kojih je 63,1% ostao u istoj skupini (Tablica 4). Najveći udio u diskriminaciji skupina imaju varijable koje visoko koreliraju s prvom funkcijom. To su u prvome redu orodentalne anomalije i anomalije nožnih prstiju. Varijable koje ko-

reliraju s trećom diskriminacijskom funkcijom ne daju znatan doprinos diskriminaciji skupina.

Dosadašnja su istraživanja pokazala da se djeca sa smetnjama u razvoju znatno razlikuju od kontrolne skupine zdrave djece po broju i težini pojedinih minor anomalija (5, 7, 13, 14, 16-18). Minor anomalije dolaze i u posve zdravih osoba, ali je njihova zastupljenost mnogo viša u osoba s različitim razvojnim poremećajima (2, 4, 5). Minor anomalije s većim težinskim skorom uopće nisu nađene u skupini zdrave školske djece (na primjer, nisko postavljene uške, jako izražen epikantus, klinodaktilija, treći nožni prst duži od drugoga). U djece sa smetnjama u razvoju broj minor anomalija po djetetu kretao se najčešće između 3 i 5 anomalija, a u skupini zdrave djece između 1 i 2 anomalije (13, 14).

Zbog dijagnostičke vrijednosti minor anomalija Gillberg i Soderstrom (19) predlažu da klinički pregled djece sa smetnjama u razvoju treba uvijek uključivati i raščlambu tjelesnih minor anomalija.

Nalaz više minor anomalije u djeteta sa smetnjama u razvoju snažan je indikator potrebe za provedbu kariotipizacije i ostalih genetičkih ispitivanja. Djeca s takvim nalazom imaju mnogo snažniju genetičku opterećenost za temeljni poremećaj koji doводи do hendikepa. Zbog toga je identifikacija minor anomalija u takve djece važan postupak u razjaš-

njavanju etiologije poremećaja i udjela genetičkih čimbenika u nastanku poremećaja (19).

Prijašnje istraživanje prosječnoga broja minor anomalija po osobi pokazalo je da njihova frekvencija u kontrolnoj skupini iznosi 1,993, a u skupini djece sa smetnjama u razvoju 3,81. Također je i prosječan težinski skor po Waldropu u skupini ispitanika sa smetnjama u razvoju bio mnogo viši i iznosio je 3,80, a za zdravu djecu tek 1,818 (14). Ti podatci pokazuju da su tjelesne minor anomalije znatno češće u skupini ispitanika sa smetnjama u razvoju. Osobito visoka čestota tjelesnih minor anomalija, te zastupljenost težih anomalija, zapažena je u duševno zaostale i autistične djece (7, 18, 20).

Miles i Hillman (18) su proveli raščlambu težine minor anomalija u osoba s autizmom. Utvrdili su da osobe s više minor anomalija, kategorizirane kao "fenotipski abnormalne", imaju posve drukčiji uzrok temeljnoga poremećaja od ostalih osoba u skupini. U oko 20% pripadnika skupine s više težih minor anomalija nađeno je 5 sindroma, a u ostalih 80% s blagim minor anomalijama nađena je samo jedna osoba sa sindromom.

Frekvencije minor anomalija i njihovih težinskih skorova po osobi znatno variraju među pojedinim skupinama djece sa smetnjama u razvoju. U skupini duševno zaostale djece nađen je najviši prosječan broj minor anomalija po osobi (3,955), a slijedi skupina nagluhe i gluhe djece s prosjekom od 3,900 anomalija, te skupina slijepa i slabovidne djece s 3,263 anomalija. Srednja vrijednost minor anomalija po osobi u kontrolnoj skupini bila je 1,993 (14). U istoj skupini ispitanika sa smetnjama u razvoju utvrđena je visoka prevalencija oralnih i dentalnih anomalija, te njihova znatna povezanost s Waldropovim težinskim skorom (13). Visoku zastupljenost minor anomalija i visoku vrijednost njihovih težinskih skorova u duševno zaostale djece dobili su u svojem istraživanju na velikom uzorku Ulovec i suradnici (15).

Kod niza poremećaja prevalencija kongenitalnih anomalija znatno je povećana. Njihovo istraživanje u skupini djece s različitim poremećajima važno je da se utvrdi biološka vrijednost svake od tih anomalija kod nekog poremećaja i da te anomalije dobiju svoju težinsku vrijednost. Osobito je vrijedno istraživanje minor anomalija kod poremećaja za koje se sumnja da su posljedica razvojnih poremećaja (21).

Na tragu tih spoznaja treba interpretirati i rezultate dobivene diskriminacijskom raščlambom. Rezultati u ovome istraživanju pokazuju da je moguća diskriminacija djece sa smetnjama u razvoju od zdrave djece na temelju orodentalnih i tjelesnih minor anomalija, te da te anomalije daju vrlo različit doprinos diskriminaciji skupina. Varijable koje koreliraju s prvom i drugom funkcijom daju znatan doprinos diskriminaciji skupina djece sa smetnjama u razvoju od kontrolne skupine, ali nisu dovoljne za međusobno prepoznavanje pojedinih skupina djece s različitim tipovima razvojnih poremećaja (npr. gluhe i slabovidne djece).

Merks i suradnici (22) posebno upozoravaju na kliničku vrijednost procjene fenotipskih anomalija u nekoj populaciji. Takve anomalije mogu biti podloga za diskriminaciju različitih skupina pacijenata u heterogenoj populaciji koje imaju specifičnu patogenezu, liječenje i prognozu.

Najnoviji pristupi vrjednovanju malih razvojnih poremećaja kod različitih skupina sa smetnjama u razvoju uzimaju u obzir heterogenost minor anomalija. Polazi se od načela potrebe odvojenog analiziranja minor malformacija, kao poremećaja morfogeneze, od minor varijanti ili poremećaja fenogeneze (21- 24). Minor malformacije pokazatelj su težih razvojnih poremećaja i mogle bi biti informativnije od minor varijanti u genetičkim istraživanjima različitih poremećaja razvoja (19, 21, 24). Među takve spadaju prekobrojni zubi, hipodoncija, abnormalnosti oblika zuba, te abnormalnosti cakline i dentina (24).

Bez obzira na to što ne pružaju mogućnost međusobnoga razdvajanja skupina djece s pojedinim poremećajima, minor anomalije jasno razdvajaju svaku od tih skupina od zdrave djece. To govori da raščlamba razvojnih abnormalnosti u djece sa smetnjama u razvoju može korisno poslužiti u procjeni etiologije temeljnoga poremećaja u djeteta.

Zaključci

Rezultati diskriminacijske raščlambe u ovome radu pokazuju da primijenjene orodentalne i tjelesne minor anomalije omogućuju dobru diskriminaciju između zdrave djece i skupina djece sa smetnjama u razvoju. Velika udaljenost centroida kontrolne

skupine od ostalih skupina djece sa smetnjama u razvoju pokazuje postojanje jasne diskriminacije među ispitanicima. Međutim, primijenjene varijable ne omogućavaju jasno međusobno razdvajanje triju skupina djece sa smetnjama u razvoju. Potrebna su daljnja istraživanja osjetljivijih varijabli koje će omogućiti i razdvajanje između pojedinih entiteta unutar uzorka djece sa smetnjama u razvoju. Zbog toga će se buduća istraživanja trebati temeljiti na odvojenom analiziranju minor abnormalnosti i minor anomalija u skupinama osoba s razvojnim poremećajima.

Literatura

- SMITH DW, BOSTIAN KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. *J Pediatr* 1964; 65: 189-96.
- MÉHES K, MESTYÁN J, KNOCH V, VINCELLÉR M. Minor malformations in neonate. *Helv Pediatr Acta* 1973; 28: 477-83.
- MARDEN PM, SMITH DW, McDONALD MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 357-71.
- ŠKRINJARIĆ I. Genetičke abnormalnosti zuba i orofacijalnih struktura. U: Zergollern Lj, i sur., ur. *Medicinska genetika 1.*, 2. dop. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1991; 205-46.
- STEG JP, RAPOPORT JL. Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *J Autism Child Schizophr* 1975; 5: 299-307.
- HOOK EB, MARDEN PM, REISS NP, SMITH DW. Some aspects of the epidemiology of human minor birth defects and morphological variants in a completely ascertained newborn population (Madison study). *Teratology* 1976; 13: 47-55.
- FIRESTONE P, PETERS S, RIVIER M, KNIGHTS RM. Minor physical anomalies in hyperactive, retarded and normal children and their families. *J Child Psychol Psychiatry* 1978; 19: 155-60.
- WALKER HA. Incidence of minor physical anomaly in autism. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7: 165-76.
- WALDROP MF, PEDERSON FA, BELL RQ. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Development* 1968; 39: 391-400.
- WALDROP MF, GOERING JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry* 1971; 41: 602-7.
- WALDROP MF, HALVERSON CF Jr. Minor physical anomalies and hyperactive behavior in young children. In: Hellmuth J, ed. *Exceptional Infant. Studies in abnormalities* vol. 2. New York: Brunner/Mazel, 1971.
- MEGGYESSY V, RÉVHELYI M, MÉHES K. Minor malformations in mental retardation of various etiology. *Acta Paediatr Acad Sci Hungar* 1980; 21: 175-80.
- JUKIĆ J, ŠKRINJARIĆ I, GLAVINA D, ULOVEC Z. Prevalencija oro-dentalnih minor anomalija u djece sa smetnjama u razvoju. *Acta Stomatol Croat* 2002; 36: 71-8.
- ŠKRINJARIĆ I, JUKIĆ J, ŠKRINJARIĆ K, ULOVEC Z. Minor anomalije u djece sa smetnjama u razvoju. *Pediatr Croat* 2002; 46: 115-21.
- ULOVEC Z, ŠKRINJARIĆ I, ŠOŠIĆ Z, SZIROVICZA L, JUKIĆ J. The prevalence of minor physical anomalies in mentally retarded children. *Coll Antropol* 2002; 26: 119-28.
- LOHR JB, FLYNN K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia Bull* 1993; 19: 551-6.
- GREEN MF, SATZ P, SOPER HV, KHARABI F. Relationship between physical anomalies and age of onset schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1987; 144: 666-7.
- MILES JH, HILLMAN RE. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet* 2000; 91: 245-53.
- GILLBERG C, SODERSTROM H. Learning disability. *Lancet* 2003; 362: 811-21.
- Van KARNEBEEK CD, Van GELDEREN I, NIJHOF GJ, ABELING NG, VREKEN P, REDEKER EJ, Van EEGHEN AM, HOOVERS JM, HENNEKAM RC. An aetiological study of 25 mentally retarded adults with autism. *J Med Genet* 2002; 39: 205-13.
- FRÍAS JL, CAREY JC. Mild errors of morphogenesis. *Adv Pediatr* 1996; 43: 27-75.
- MERKS JHM, Van KARNEBEEK CDM, CARON HN, HENNEKAM RCM. Phenotypic abnormalities: Terminology and classification. *Am J Med Gen* 2003; 123A: 211-30.
- OPITZ JM. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 252-4.
- OPITZ JM. Heterogeneity and minor anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 91: 254-5.