
Schizofrenie v dětství a adolescenci

Malá E.

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha,
ředitel MUDr. A. Malina, Ph.D.
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha,
přednosta doc. MUDr. M. Hrdlička, CSc.

Souhrn

Z výzkumu vyplývá, že dvě charakteristiky byly při výzkumu schizofrenie validní, speciálně u schizofrenie v dětství a adolescenci, a to perinatální poškození a zvýšená dráždivost nervového systému. Dráždivost je zapříčiněná nedokonalou souhrou excitačního a inhibičního systému. U nemocných je mírně vyšší výskyt neurodegenerativních stigmat (tzv. kraniofaciální dysmorfie). Rovněž častější výskyt velokardiofaciálního syndromu Di George (VCFS). Neuropatologické a cytoarchitektonické změny v limbických strukturách, v hipokampu, septu, corpus callosi, v temporálních a frontálních lalocích, změny mozokomorového poměru a celkové mozkové asymetrie potvrzují model intrauterinně naprogramované „chyby“ a jsou markerem vulnerability u rizikového jedince.

Genetické faktory determinují fyzickou bázi osobnosti (její odolnost), ale psychická porucha je výsledkem precipitace vlivu genetických, biologicko-organických, vývojových a environmentálních vlivů. Neurovývojová teorie vzniku schizofrenie předpokládá, že vložka onemocnění je přítomna, a proto zjistiitelná již od nejčasnějších stadií života jedince a projevuje se jednak fyziologickými a biochemickými, jednak kognitivními a psychologickými odchylkami od normálního průběhu vývoje.

Klíčová slova: perinatální komplikace, fyzické anomálie a vývojové abnormality u schizofrenie, speciálně u schizofrenie s časným začátkem, velocardiofaciální syndrom Di George (VCFS).

Summary

Malá E.: Schizophrenia at Childhood and Adolescence

The research indicated that two characteristics were valid for the research in schizophrenia, especially in schizophrenia at the child age and adolescence, specifically perinatal damage and increased irritability of the nervous system. The irritability is caused by imperfect coordination of the excitation and inhibition system. In these patients there is a slightly higher occurrence of neurodegenerative stigmata (s.c. craniofacial dysmorphism). There is also a more frequent occurrence of velocardiofacial syndrome Di George/VCFS). Neuropathological and cytoarchitectonic changes in limbic structures, in hippocampus, septum, corpus callosum, in temporal and frontal lobes, changes in brain/chamber ratio and general brain asymmetry confirm the model of intrauterine programmed "error" and represent a marker of vulnerability in the individual at risk. Genetic factors determine the physical basis of the personality (resistance), but psychic disorder is the results of precipitation of the effects of genetic, biological-organic, developmental and environmental factors. Neurodevelopmental theory on the origin of schizophrenia assumes that inclination to the disease is present and can be therefore determined from the earliest stages of the individual's life and becomes manifest in biological and biochemical as well as cognitive and psychological deviations from normal course of development.

Key words: perinatal complications, physical anomalies and developmental abnormalities in schizophrenia with early origin, velocardiofacial syndrome DiGeorge/VCFS).

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 7, pp. 357–361.

ÚVOD

Přibližně u 1 % populace (transkulturálně) se vyskytne během života ataka schizofrenie. Vrchol výskytu je v adolescenci a pak kolem 25.–30. roku, tzv. Vondáčkův [53] „syndrom třetího decennia“. Počet hospitalizovaných pacientů s diagnózou schizofrenie v České republice v roce 2002 činil 1681 osob. Těživá situace dlouhodobých hospitalizací se zmírnila díky psychofarma-

kům a komplexní péči jak terapeutické (farmakoterapii, psychoterapii), tak sociální a rehabilitační.

Od začátku minulého století se začínají vypracovávat diagnostická kritéria schizofrenie v dětství, ke konci století s rozvojem zobrazovacích technik se mapují změny v mozku jak u dětských, tak dospělých schizofreniků, přibývá studií definujících schizofrenii s časným začátkem („early onset“) = dětskou schizofrenii („childhood schizophrenia = COS), přesto stále není tato diagnostická jednotka

uvedena v mezinárodní klasifikaci nemocí (ani v MNK, ani v DSM IV).

Specifické nálezy týkající se perinatální anamnézy u onemocnění schizofrenií

Pollack a Woerner [42, 43, 44] shrnují studie o abnormálním průběhu těhotenství a porodu ve vztahu k dětským psychózám. Ze studií Hintona [32], Knoblocha [32], Pasamanicka [41], Tafta [50], Goldfarba [17, 18], Terrise, Lapoucha, Monka a Vostera [32] lze uzavřít, je **více** komplikací v těhotenství než u kontrol a **není** více nezralých a nedonošených plodů. Lobascher a Pollack [32] též nacházejí **více** komplikací v těhotenství než u kontrol.

Naproti tomu práce Kanner [23], Sheina, Yanneta [32], Reiser [47] toto nepotvrzují a tito autoři nenacházeli komplikace v těhotenství u dětí s diagnózou schizofrenie. Podle Benderové [5, 6] jsou komplikace důležitým precipitujícím faktorem v etiologii dětské psychózy. Fishová [13, 14] dokonce nacházela až u 50 % psychotických dětí těhotenské a perinatální komplikace, ale ne ve větším procentu než ve skupině dětí mentálně retardovaných nebo dětí s diagnózou poruchy chování.

Gittelman a Birch [16] nacházeli asi u 35 % matek psychotických dětí komplikované těhotenství nebo porod, což není příliš výrazný rozdíl, protože podle Pasamanicka Rogerse, Lilienfelda [41] se tyto poruchy vyskytují u 32 % matek dětí s normálním vývojem. Mednik, Mednicková a Schulsinger [35, 36, 37] mají několik vynikajících studií světové priority. V jedné ze svých prací vyšetřovali 207 dětí schizofrenních rodičů v roce 1962 a přešetřovali v roce 1968. Dvacet dětí schizofrenních matek (9,7 %) mělo psychotickou poruchu. Analyzovali všechny případy a zjistili, že mají různé premorbidní charakteristiky, odlišné od kontrolních dětí.

Z výzkumu vyplývá, že dvě charakteristiky byly validní, a to **perinatální poškození** a **zvýšená dráždivost nervového systému** zapříčiněná nedokonalou souhrou excitačního a inhibičního systému.

U dětí, u kterých později byla diagnostikována psychotická porucha, probíhalo v 69 % těhotenství matek v podmínkách emočního psychického stresu (např. zavření manžela, bytové problémy atd.). U ostatních dětí matek, které nevykazovaly psychotickou poruchu, tyto emoční stresy byly přítomny pouze ve 24 %.

Zajímavý byl vztah mezi přítomností špatné kontroly a zvýšené dráždivosti a nálezy těhotenských a porodních komplikací. Vztah byl pozorován pouze u dětí schizofrenních matek a nebyl nalezen v rodinách bez psychiatrické zátěže. Nálezy autoři považují toto za podporu teorie, že **těhotenské a porodní komplikace spouští nebo exacerbují geneticky predisponovanou zranitelnost nervové soustavy**.

Z 18 012 rodičů mělo 554 záznam o psychiatrické hospitalizaci a 83 z těchto mělo diagnózu schizofrenie. Mednick a spol. [36, 37] z tohoto souboru zjistili, že:

- děti schizofrenních rodičů měly proti kontrolám lehce nižší váhu, ale ne výrazně,
- nízkou porodní váhu měly ty děti, jejichž matky měly ataku během těhotenství nebo v průběhu prvního roku po porodu,
- děti schizofrenních otců měly ve 46 % (proti 19 % v normální populaci) nižší váhu,
- schizofrenní matky trpěly více poruchou centrální nervové soustavy před těhotenstvím, byly více rentgenované a vyšetřované v posledních měsících těhotenství, zvláště ke konci gravidity, a měly během těhotenství více sexuálních styků,
- matky, které měly ataku před porodem, byly starší,
- komplikace během těhotenství i porodu korelovaly pozitivně se špatným stavem novorozence pouze u skupiny dětí schizofrenních matek, ne otců,
- proti obecnému tvrzení (kluci x holky) měly schizofrenní matky daleko více obtíží (zvracení, infekce), když se jim narodily holčičky,
- novorozenci schizofrenních matek měli abnormity ve smyslu základní retardace motorických reflexů (slabé nebo nevýbavné) a toto se upravovalo až pátý den života; naproti tomu děti matek se specifickou poruchou osobnosti měly velice živé a rychlé reflexy,
- motorická retardace u dětí schizofrenních matek byla zjištělná celý první rok života kojence (později proti normě zvedají hlavičku ve 45 %, později chodí v 84 %, avšak tyto nálezy nejsou statisticky signifikantní),
- vyčleníme-li však skupinu **dětí schizofrenních otců**, pak je motorická retardace jejich dětí častá a i signifikantní.

Autoři z těchto všech poznatků vyvozují a generalizují:

- určité perinatální poškození je nejvýraznější u dětí schizofrenních matek,
- děti schizofrenních matek tvoří zranitelnější skupinu a jsou rizikové.

Výsledky se celkově dají shrnout do tří bodů:

1. Děti schizofrenních matek mají ve velkém počtu **lehce sníženou** porodní váhu, která je spojena s vývojovými **abnormalitami** v celém prvním roce života. Tyto nálezy potvrzují **vliv perinatálního stresu jako precipitujícího faktoru u geneticky predisponovaných jedinců** (Sallivan [48], Kendell [24]).
2. U neschizofrenických rodičů bylo více komplikací v těhotenství, když se narodili chlapeci. Ve skupině schizofrenních rodičů, když se narodily **holčičky**, a toto bylo zvláště výrazné, když schizofrenií trpěl otec.

3. Důležité jsou i **zevní vlivy** z okolí, jde pravděpodobně o interakci a potenciaci genetických vlivů prostředím.

Až do dnešní doby vztahy mezi psychiatrickým onemocněním, pre- a perinatálními komplikacemi nejsou jednoznačně vyřešeny. Pasamanick [41] a jeho spolupracovníci dokazují v mnoha pojednáních, že tento vztah existuje. Pollack, Woerner [43], Taft [50], Goldfarb [7, 18] považují tyto komplikace za jeden z etiologických faktorů, podílejících se na vzniku schizofrenie. Pollin a Stabenauer [32] našli při studiu dvojčat, že schizofrenní dvojče trpělo během těhotenství větší asfyxií, bylo menší a mělo menší porodní váhu. Mnoho autorů nacházelo nízkou porodní váhu u dětí, u kterých se pak vyvinula určitá psychiatrická porucha (Caputo, Mandell [10]). Hanzlíček [19] cituje de Horna a Strause, kteří nenalezli rozdíly mezi porodními vahami a ani více porodních komplikací.

Práce ze začátku 3. tisíciletí však potvrzují, že vyšší výskyt schizofrenie je asociován:

- se sníženou porodní hmotností Wahlbeck [54],
- perinatálními komplikacemi, fyzickými anomáliemi a vývojovými abnormalitami spolu se sníženou hmotností a výškou (Schiffman, 49), s porodní asfyxií jak u dětí, tak u dospělých (Matsumoto, 33), (Kendell, 24, 48), (Dalman, 11). Dokonce, že snížené skóre Apgarové – bodování základních funkcí novorozence – souvisí s negativními příznaky u schizofrenie (Kotlicka, 28),
- s porodními komplikacemi, sociální inhibicí a těžkostmi v učení u těch sourozenců, u kterých v adolescenci je diagnostikována schizofrenie; zdraví sourozenci mají těchto negativních životních událostí statisticky méně (Cannon, 9), (Wilinger, 56).

Prenatálním traumatem na počátku neurovývoje plodu a pozdějším precipitujícím faktorem, vedoucím ke schizofrenii, mohou také být **infekce matky** během těhotenství. Tomu odpovídá nerovnoměrné rozložení dat narození nemocných se schizofrenií. Na severní polokouli se v zimních a jarních měsících od prosince do května rodí asi o 5–8 % více schizofreniků. Při porovnání s údaji o frekvenci chřipkového onemocnění by to podporovalo představu, že onemocnění matky virovou infekcí mezi zářím a listopadem (na severní polokouli) může být spojováno s vyšším rizikem pozdějšího onemocnění dítěte, avšak psychóza u matky nezvyšuje perinatální komplikace u novorozenců (Thomas, 51).

Mednick a spol. [35, 36, 37, 49] publikovali toto shrnutí:

Preeklampsie, inkompatibilita Rh faktoru, podvýživa matky v prvním trimestru a nechtěné těhotenství jsou další s těhotenstvím spojené faktory, které mohou působit jako kritická neurovývojová léze mozku s následným zvýšením rizika pro one-

mocnění schizofrenií. Těž pokročilý věk otce může být rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie (Byrne, 8).

Indikátor onemocnění nebo predispozice (vulnerability) k onemocnění, který může a nemusí být kauzální, se v poslední době označuje jako „biomarker“ a mění se podle klinického stavu nebo stadia poruchy. State marker se může objevit i těsně před propuknutím poruchy, v jejím průběhu nebo po odeznění, ale ne v remisi. Naopak trait marker je nezávislý na klinickém stavu a odráží genetické a biologické riziko pro to dané psychiatrické onemocnění. V ideálním případě je marker predispozice pro určitou poruchu přítomen jak před jejím propuknutím, tak i v obdobích remise.

U nemocných schizofrenií je mírně vyšší výskyt **neurodegenerativních stigmat** (tzv. kraniofaciální dysmorfie charakterizovaná zúžením dolní a střední části obličeje, s vyklenutím patra a s abnormálními liniemi dermatoglyfů). Jde o poruchu vývoje, která vzniká během druhého trimestru těhotenství.

Ke konci druhého tisíciletí se začínají objevovat kazuistiky o **velokardiofaciálním syndromu Di George** (VCFS), který má neurovývojové abnormality, delecí chromozomu 22q11 (22qDS) a v dospělosti se u některých těchto jedinců objeví schizofrenie. Při vyšetření MRI se popisuje zmenšené corpus callosum a rozšíření komorového systému (Usiskin, 52). Z výsledku genetických studií VCFS (Arnold, Murphy, Weizman, Gothelf, 15, 38, 57) lze uzavřít, že jde o různé fenotypy, přesto u všech je pravděpodobnost vypuknutí schizofrenie vysoká. VCFS (delece 22q11) představuje největší známé riziko pro vznik schizofrenie. Maynard a Cohen se domnívají, že spektrum anomálií sdružených s 22qDS může plynout z kombinace výsledků rozpadu početných genů, které interagují ve stejných vývojových procesech. Liu udává, že u 20 až 30 % jedinců s mikrodeleci 22q11 propukne kolem 13. roku schizofrenie.

Asarnov [3, 4] studoval **kognitivní index zhoršení** a genetické riziko schizofrenie. Rodiče dětí se schizofrenií měli daleko větší neurokognitivní deficit, než rodiče osob, u nichž vypukla schizofrenie v dospělosti, nebo rodiče, kteří měli děti s diagnózou hyperkinetické poruchy (ADHD). Vyšetření kognitivních funkcí by bylo dostačující pro výběr rodičů do genetických studií. **Genetické faktory determinují fyzickou bázi osobnosti (vulnerabilitu), ale psychická porucha je výsledkem precipitace vlivu genetických, biologicko-organických, vývojových a environmentálních. Neurovývojová teorie vzniku schizofrenie předpokládá, že vloha onemocnění je přítomna, a proto zjištělná již od nejčasnějších stadií života jedince a projevuje se jednak fyziologickými a biochemickými, jednak kognitivními a psychologickými odchylkami od normálního průběhu vývoje.**

Předpokládá u schizofrenních pacientů abnormality v DNA, zapříčínující jiná synaptická spojení během perinatálního a časného postnatálního období. Migrace neuronů probíhá odlišně a dochází k jiným spojení a tyto jiné „neurální mapy“ vedou snad k vypuknutí poruchy v adolescenci a časně dospělosti. Neuropatologické a cytoarchitektonické změny jsou nalézány v limbických strukturách, v hipokampu, septu, corpus callosi, v temporálních a frontálních lalocích. Potvrzují model intrauterinně naprogramované „chyby“ a jsou **markerem vulnerability** u rizikového jedince (Andersen, 1, 2, 20), (Drtilková, 12), (Keshavan, 25, 26, 27), (Weinberger, 7, 30, 33, 55). Byl zjištěn úbytek šedé mozkové hmoty ve frontálním a temporálním laloku, zmenšení amygdalohipokampálního komplexu. V některých studiích je popisováno též zmenšení vermis cerebelli, změny mozkové asymetrie (Ho, Andreasen, 20), (Keshaven, 27), (Jacobsen, 21, 22) a neuroplasticity [55].

Funkční zobrazovací metody PET (pozitronová

emisní tomografie) a SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie) potvrzují teorii frontální dysfunkce, zvýšenou perfuzi v temporálních lalocích a v bazálních gangliích a snížení metabolismu v thalamu. Jde o hypotetickou dysfunkci ve fronto-thalamo-cerebrálním okruhu (Rapoport, 45, 46), (Levitt, 29), (Nopoulos, 39, 40), (Jacobsen, 21, 22).

ZÁVĚR

Stručně lze shrnout, že tam, kde klinicky zjišťujeme poruchy myšlení, řeči, společenského poznání a dezorganizované chování, tam nacházíme změny při vyšetřování CT, MR, PET, SPECT, MRS. Přes všechny tyto úžasné pokroky, které umožnily zobrazovací metody a studie lidského genomu, etiologie schizofrenie je stále nejasná a stále nevíme, proč 1% populace schizofrenií onemocní a 99 % ne.

LITERATURA

1. **Andreasen, N. C., Nasrallah, H. A., Dunn, V., Olson, S. C., Grove, W. M.:** Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiat.*, 43, 1986, p. 136.
2. **Andreasen, N. C.:** Evaluation of brain imaging techniques in mental illness. *Ann. Rev. Med.*, 39, 1988, p. 335.
3. **Asarnow, R. F.:** Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur. Child. Adolesc. Psychiat.*, 8, 1999, Suppl. 1, pp. 5–8.
4. **Asarnow, R. F., Nuechterlein, K. H., Asamen, J. et al.:** Neurocognitive functioning and schizophrenia spectrum disorders can be independent expressions of familial liability for schizophrenia in community control children: the UCLA family study. *Schizophr. Res.*, 1, 54, 2002, pp. 111–120.
5. **Bender, L., Fisch, B., Kallmann, F.:** In: Quay, H. C., Werry, J. S.: *Psychological disorders of childhood*. New York, J. Wiley, 1972.
6. **Bender, L.:** The concept of pseudopsychopathic schizophrenia in adolescents. *Amer. J. Orthopsychiat.*, 29, 1959, p. 491.
7. **Bertolino, A., Kumra, S., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lestz, R. M., Jacobsen, L., Barnett, I. S., Duyn, J. H., Frank, J. A., Rapoport, J. L., Weinberger, D. R.:** Common pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am. J. Psychiat.*, 155, 1998, pp. 1376–1383.
8. **Byrne, M., Agerbo, E. et al.:** Parental age and risk of schizophrenia. A Case-control Study. *Arch. Gen. Psychiat.*, 60, 2003, pp. 673–678.
9. **Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M.:** Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiat.*, 159, 2002, pp. 1080–1092.
10. **Caputo, D. V., Mandell, W.:** Consequences of low birth weight. *Develop. Psychiat.*, 3, 1970, p. 363.
11. **Dalman, C., Thomas, H. V., David, A. S., Gentz, J., Lewis, G., Allebeck, P.:** Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br. J. Psychiat.*, 179, 2001, pp. 403–408.
12. **Drtilková, I.:** Význam prenatálních a perinatálních komplikací z hlediska neurovývojového modelu schizofrenie. *Psychiat.*, 5, 2001, pp. 175–181.
13. **Fish, B., Shapiro, T. et al.:** The prediction of schizophrenia in infancy. III: Ten-year follow-up report of neurological and psychological development. *Amer. J. Psychiat.*, 121, 1965, p. 768.
14. **Fish, B. et al.:** A classification of schizophrenic children five years. *Amer. J. Psychiat.*, 124, 1968, p. 1415.
15. **Feinstein, C., Eliez, S., Blasey, C. et al.:** Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: Usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological-Psychiat.*, 51, 2002, 4, pp. 312–318.
16. **Gittelman, M., Birch, G.:** Childhood schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 17, 1967, p. 16.
17. **Goldfarb, W.:** An investigation of childhood schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 11, 1964, p. 621.
18. **Goldfarb, W.:** *Childhood schizophrenia*. Cambridge, Mass., Harvard, 1961.
19. **Hanzlíček, L.:** *Psychiatrická encyklopedie – díl VII*. Praha, VÚPs, 1982.
20. **Ho, B. Ch., Andreasen, N. C. et al.:** Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome. A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study Early in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 60, 2003, pp. 585–594.
21. **Jacobsen, L. K. et al.:** Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 155, 1998, pp. 678–685.
22. **Jacobsen, L. K. et al.:** Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 154, 1997, pp. 1663–1669.
23. **Kanner, L.:** *Childhood psychosis*. New York, J. Wiley, 1973.
24. **Kendell, R. E., McInney, E. et al.:** Obstetric complications and schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.*, 176, 2000, pp. 516–522.
25. **Keshavan, M. S. et al.:** Cavum septi pellucidi in first-epi-

- sode patients and young relatives at risk for schizophrenia. *CNS. Spectrums*, 7, 2002, pp. 155–158.
26. **Keshavan, M. S. et al.:** A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 26, 2002, pp. 1143–1149.
 27. **Keshavan, M. S. et al.:** Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 1, 58, 2002, pp. 173–183.
 28. **Kotlicka-Antczak, M., Gmitrowicz, A., Sobow, T. M., Rabe-Jablonska, J.:** Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J. Psychiat. Res.*, 35, 2001, pp. 249–257.
 29. **Levitt, J. G., Blanton, R. E., Caplan, R., Asarnow, R., Guthrie, D., Toga, A. W., Capetillo-Cunliffe, L., McCracken, J. T.:** Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiat. Res.*, 108, 2001, pp. 17–27.
 30. **Lipska, B. K., Weinberger, D. R.:** A neurodevelopmental model of schizophrenia: Neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotoxicity Research*, 4, 2002, pp. 469–475.
 31. **Mahlerová, M., Reiser, D.:** Psychosis of infancy and early childhood. *New Engl. J. Med.*, 269, 1963, p. 790.
 32. **Malá, E.:** Schizofrenie v dětství a adolescenci. Knižnice ILF Praha, 1986.
 33. **Matsumoto, H., Takei, N., Saito, F., Kachi, K., Mori, N.:** The association between obstetric complications and childhood-onset schizophrenia: a replication study. *Psychol. Med.*, 31, 2001, 907–14. + 155(5), pp. 678–685.
 34. **McClellan, J., Breiger, D., McCurry, C., Hlastala, S. A.:** Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *J. Am. Acad. Child. Adol. Psychiat.*, 42, 2003, pp. 666–672.
 35. **Mednick, S. A., Schulsinger, F., Higin, S. et al.:** Genetics environment and psychopathology. Amsterdam, North-Holland Elsevier, 1974.
 36. **Mednick, S. A., Schulsinger, F.:** Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. *J. Psychiat. Res.*, 6, 1968, p. 267.
 37. **Mednick, S.:** Genetics environment and psychopathology. Amsterdam, Elsevier 1974. The origins of schizophrenia. Ed. by J. Romano. Amsterdam, Excerpta Medica, 1968.
 38. **Murphy, K. C.:** Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome *Lancet.*, 359 (9304), 02, 2002, pp. 426–430.
 39. **Nopoulos, P. C. et al.:** An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol. Psychiat.*, 46, 999, pp. 703–711.
 40. **Nopoulos, P. C. et al.:** Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidum in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 155, 1998, pp. 1074–1079.
 41. **Pasamanick, B., Rogers, M., Lilienfeld, A. M.:** Pregnancy experience and the developmental of childhood behavior disorder. *Amer. J. Psychiat.*, 112, 1956, p. 614.
 42. **Pollack, M. et al.:** A three year posthospital follow-up of adult schizophrenic. *Amer. J. Orthopsychiat.*, 38, 1960, p. 652.
 43. **Pollack, M., Woerner, M.:** Pre and perinatal complications and “childhood schizophrenia”. *J. Hild Psychol. Psychiat.*, 7, 1966, p. 235.
 44. **Pollack, M.:** Comparison of childhood, adolescent and adult schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1960, 2, p. 652.
 45. **Rapoport, J. L. et al.:** Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Aust. N. Z. J. Psychiat.*, 35, 2001, pp. 272–281.
 46. **Rapoport, J. L., Giedd, J., Kumra, S. et al.:** Childhood onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Arch. Gen. Psychiat.*, 54, 1997, pp. 897–903.
 47. **Reiser, D.:** Psychosis of infancy and early childhood. *New Engl. J. Med.*, 269, 1963, p. 790.
 48. **Sullivan, P. F., Kendell, K. S. et al.:** Schizophrenia as a complex trait. Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiat.*, 60, 2003, pp. 1187–1192.
 49. **Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulsinger, F., Sorensen, H., Mednick, S.:** Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am. J. Psychiat.*, 159, 2002, pp. 238–243.
 50. **Taft, L., Goldfarb, V.:** Pre and perinatal factors in childhood schizophrenia. *Med. Child. Neurol.*, 6, 1964, p. 32.
 51. **Thomas, H. V., Dalman, C., David, A. S., Gentz, J., Lewis, G., Allebeck, P.:** Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br. J. Psychiat.*, 179, 2001, pp. 409–414.
 52. **Usiskin et al.:** Velocardiofacial syndrome in childhood onset schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolecs. Psychiat.*, 38, 1999, pp. 1536–1543.
 53. **Vondráček, V.:** Speciální psychiatrie. Praha, SPN, 1967.
 54. **Wahlbeck, K., Forsen, T., Osmond, C., Barker, D. J., Eriksson, J. G.:** Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch. Gen. Psychiat.*, 58, 2001, pp. 48–52.
 55. **Weinebeger, D. R., McClure, R. K.:** Neurotoxicity, neuroplasticity, and resonance imaging morphometry. *Arch. Gen. Psychiat.*, 59, 2002, pp. 553–558.
 56. **Willinger, U., Heiden, A. M., Meszaros, K., Formann, A. K., Aschauer, H. N.:** Neurodevelopment schizophrenia: obstetric complications, birth weight, premorbid social withdrawal and learning disabilities. *Neuropsychobiology*, 43, 2001, pp. 163–169.
 57. **Weizman, A., Gothelf, D., Frisch, A., Munitz, H., Rockah, R., Laufer, N., Mozes, T., Hermesh, H. A., Frydman, M.:** Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr. Res.*, 35, 1999, pp. 105–112.
 58. **Arnold, P. D., Siegel-Bartelt, J., Cytrynbaum, C., Teshima, I., Schachar, R.:** Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am. J. Med. Genet.*, 105, 2001, pp. 354–362.

Dodáno redakci: 18. 4. 2005

Po skončení recenzního řízení: 19. 5. 2005

Doc. MUDr. Eva Malá, CSc.

Dětská psychiatrická klinika

2. LF UK a FNM

V Úvalu 84

150 06 Praha 5 – Motol