

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Obor: Biologie



Eva Dunglová

Rizikové faktory pro vznik schizofrenie

Risk factors for development of schizophrenia

Bakalářská práce

Školitel: Prof. RNDr. Jaroslav Flegr, CSc.

Praha, 2013

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala zejména svému školiteli, profesoru Jaroslavu Flegrovi, za cenné rady a připomínky, dále pak Petru Vágnerovi za revizi textu a Robinovi Kopeckému za pomoc s angličtinou. Velký dík patří také rodině za vytrvalou pomoc a podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného, nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 31.7.2013

Podpis.....

ABSTRAKT

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění člověka. Při jeho vzniku se spoluúčastní faktory genetické a faktory environmentální. Na rozvoj schizofrenie u člověka má zřejmě vliv míra urbanizace, zeměpisná poloha, migrace, měsíc narození, výživa matek v těhotenství, komplikace v těhotenství a při porodu, stres v těhotenství, délka kojení, prenatální a postnatální expozice infekcím, chov koček v dětství či užívání cannabis. Shrnutí dosavadních informací o zmíněných environmentálních faktorech rizikových pro vznik schizofrenie nastiňuje možnost, že existuje určitý společný faktor, který by byl pro vznik schizofrenie rozhodující. Tímto klíčovým faktorem by mohl být deficit vitamínu D. Deficit vitamínu D v prenatálním i postnatálním životě souvisí s většinou ze zde zmíněných faktorů, jež by tak sloužily pouze jako jeho indikátory.

Klíčová slova: schizofrenie, vitamín D, cytokiny, rizikový faktor, dopamin, infekce, těhotenství

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe disease. There is a complicity of genetic and environmental factors in schizophrenia onset. Factors with probable influence on development of schizophrenia are rate of urbanization, geographic location, migration, month of birth, maternal nutrition during pregnancy and birth complications, stress during pregnancy, length of lactation period, prenatal and postnatal infection exposure, exposure to a cat during childhood or cannabis abuse. Until now the information on the environmental risk factors of schizophrenia mentioned above concludes in possibility of existence of one factor which would be determinative in schizophrenia onset. Vitamin D deficiency could be this key factor. Lack of vitamin D in prenatal and postnatal period is linked with most of the environmental risk factor for schizophrenia mentioned above, so they could be just the indicators of vitamin D deficiency.

Key words: schizophrenia, vitamin D, cytokins, risk factor, dopamine, infection, pregnancy

OBSAH

1. Úvod	5
2. Základní charakteristika	6
2.1 Schizofrenie.....	6
2.2 Dopaminová hypotéza vzniku schizofrenie.....	6
2.3 Terminologie	7
3. Rizikové faktory	8
3.1 Vliv dědičnosti	8
3.2 Urbanizace.....	9
3.3 Zeměpisná poloha	11
3.4 Migrace.....	14
3.5 Měsíc narození	16
3.6 Stravovací návyky	17
3.7 Malnutrice v těhotenství	18
3.8 Komplikace v těhotenství	18
3.9 Stres v těhotenství	21
3.10 Délka kojení	21
3.11 Socioekonomický status	21
3.12 Užívání cannabis	21
3.13 Chov koček v dětství	22
3.14 Infekce.....	22
3.14.1 Toxoplasma gondii	22
3.14.2 Chřipka	23
3.14.3 Virus Epstein-Baarové (EBV).....	24
3.14.4 Herpes simplex virus (HSV).....	24
3.14.5 Lidský herpes virus 6 (HHV-6)	25
3.14.6 Cytomegalovirus (CMV).....	25
3.14.7 Herpes simplex virus (HSV).....	25
3.14.8 Zarděnky (Rubeola).....	26
3.14.9 Mechanismus působení infekcí	26
4. Diskuse	29
5. Závěr	32
6. Seznam použité literatury	33

1. ÚVOD

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění, které se projevuje zejména halucinacemi a bludy, citovou plochostí, ztrátou motivace a sociálním odloučením. V jeho patogenezi se pravděpodobně významně uplatňují změny hladin dopaminu v určitých částech mozku

Prevalence schizofrenie se v jednotlivých populacích značně liší, ve střední Evropě dosahuje hodnot okolo 5 na 1000 dospělých osob. Vznik schizofrenie u druhého monozygotního dvojčete, z nichž už jedno trpí schizofrenií, je okolo 28%, tudíž je pravděpodobné, že velký vliv na její vznik mají faktory prostředí. Jsou to jednak faktory působící na jedince in utero, jednak faktory působící po narození.

Mezi faktory, jejichž vliv je hojně zkoumán, patří zeměpisná poloha, velikost sídla, v němž se jedinec narodí, stejně jako měsíc, ve kterém se narodí, komplikace v těhotenství a při porodu, výživa matek v těhotenství, stres v těhotenství, prenatální i postnatální expozice infekcím, užívání cannabis a další.

Tato práce si nedává za cíl obsáhnout veškerou dosud publikovanou literaturu na téma rizikových faktorů pro vznik schizofrenie, ale spíš jejich systematický a ucelený přehled se zvláštním důrazem na vzájemné vztahy. Rozbor vzájemných vztahů nám může pomoci odhalit, zda za poměrně heterogenní skupinou rizikových faktorů nestojí jeden konkrétní klíčový faktor.

Cíle této práce:

- A. Systematicky rozřadit a zpracovat dostupnou literaturu a informace týkající se rizikových faktorů pro vznik schizofrenie
- B. Na základě rozboru dostupné literatury se pokusit vytipovat klíčový faktor, který by rozebírané rizikové faktory propojoval

2. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ

2.1 Schizofrenie

Schizofrenie je chronické onemocnění centrálního nervového systému, které propuká obvykle ve druhé dekádě věku a má různé stupně závažnosti. Mezi hlavní symptomy patří halucinace, bludy, iracionální myšlenky a afektivní poruchy (van Os & Kapur 2009; Yolken & Torrey 1995). Pro tuto chorobu jsou dobře definované strukturální a funkční změny v mozku, které lze zobrazit například pomocí MRI. Mezi strukturální změny patří zmenšení objemu šedé hmoty temporálního laloku a zejména hippocampu, mezi funkční pak patří snížení kortikální aktivity a průtoku krve v určitých regionech mozku. Vlastní nálezy u konkrétních jedinců, stejně jako symptomy se však mohou značně lišit (Anderson et al. 2002; Bennett et al. 2013). V současné době je schizofrenie diagnostikovaná na základě čtvrtého diagnostického a statistického manuálu duševních chorob (the US-based 4th Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV = DSM-IV) a desáté mezinárodní klasifikace chorob (the 10th International Classification of Diseases = ICD-10).

Schizofrenie se projevuje pozitivními a negativními symptomy a kognitivním deficitem.

Pozitivní symptomy (psychotické) zahrnují halucinace, falešné představy a bludy.

Negativní symptomy (deficitní) zahrnují citovou plochost, snížení motivace a sociální odloučení (van Os & Kapur 2009; Yolken & Torrey 1995).

Kognitivní deficit zahrnuje poruchy paměti, výkonných funkcí a pozornosti (Elvevåg & Goldberg 2000)

2.2 Dopaminová hypotéza vzniku schizofrenie

O možném vztahu mezi schizofrenií a hladinou dopaminu se uvažuje již dlouho. První studie předpokládaly, že hlavní roli hraje celkový hyperdopaminismus v mozku (Matrhyse & Hospital 1973). Tento názor byl v průběhu 80. let oslabován, protože nebyly nalezeny ukazatele, které by tuto hypotézu podporovaly.

Davis et al. (1991) provedli revizi dosavadních studií a přišli s hypotézou, že schizofrenie je projevem nízké prefrontální dopaminergní aktivity, což by vysvětlovalo negativní symptomy schizofrenie, a následkem toho dojde ke zvýšení dopaminergní aktivity v mezolimbické dráze, což se projeví pozitivními symptomy schizofrenie.

S takzvanou 3. verzí, výslednou společnou dráhou, přišli Howes & Kapur (2009). Ti opět revidovali dosavadní poznatky a dospěli k závěru, že za schizofrenii je zodpovědná presynaptická striatální hyperdopaminergie. Pravděpodobně je též zvýšená striatální denzita D2/3 receptorů (Kestler et al. 2001)

2.3 Terminologie

Prevalenci se rozumí podíl osob trpících danou chorobou v celkové populaci v určitý okamžik či v určitém časovém období.

Incidence nám určuje podíl nově diagnostikovaných nemocných ve sledované populaci za určité časové období.

Oba ukazatele se užívají pro odlišné výzkumné účely. Prevalence, jelikož udává celkové množství nemocných v populaci, nám umožní naplánovat léčbu a zjišťovat její efektivitu. Incidence je oproti tomu dynamický údaj, který je přínosný pro zjištění změn výskytu nemoci v rámci populace a umožňuje nám lépe hledat příčiny a možné rizikové faktory v rozvoji dané nemoci (Goldner et al. 2002).

3. RIZIKOVÉ FAKTORY

3.1 Vliv dědičnosti

Základní metodou pro zjišťování vlivu dědičnosti určitých chorob je srovnávání shody ve výskytu onemocnění (concordance rate) pro monozygotní a dizygotní dvojčata. U schizofrenie je míra shody (pravděpodobnost, že když onemocní jedno z dvojčat tak v budoucnu onemocní i dvojče druhé) asi 28% pro monozygotní dvojčata a 6% pro dizygotní dvojčata (viz tab. 1) (Torrey 1992). Z toho vyplývá, že se zřejmě jedná o částečně geneticky podmíněné onemocnění, ale velkou roli při jeho vzniku hrají i nedědičné vlivy.

Vliv genů na rozvoj schizofrenie může být dán teoreticky přímým kódováním určitého proteinu (např. enzymů účastnících se syntézy dopaminu), jehož produkce může přímo vyvolávat symptomy schizofrenie. Další možností je kontrola neurální ontogeneze, kdy při abnormalitách v proliferaci a migraci může později dojít ke vzniku symptomů. Nebo mohou geny pouze produkovat faktory, které pak působí větší náchylnost určitých buněk k zevním vlivům, například virovým infekcím (Torrey 1992).

Byl objeven DISC1, který se jeví jako jeden z kandidátních genů. Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) je gen exprimovaný zejména v hippocampu. Jeho polymorfismus může hrát roli ve vzniku schizofrenie. DISC1 se podílí na neurosignalizaci, vývoji nervového systému a synaptických spojů. Některé lokusy vykazující jednonukleotidový polymorfismus (dále SNP = single nucleotide polymorphism), např. hojně zkoumaný Ser704Cys, mají na svědomí strukturální i funkční změny mozku zahrnující zmenšení objemu šedé hmoty v oblasti hippocampu a chybné zapojení hippocampu během určitých kognitivních procesů. Toto bylo zjištěno jak na myších modelech, tak u člověka s využitím funkční MRI. Změny v oblasti hippocampu by mohly být základem predispozice pro vznik schizofrenie (Callicott et al. 2005; Johnstone et al. 2011). Za posledních deset let se vlivem DISC1 genu na rozvoj schizofrenie zabývala řada studií. Nejhojněji zkoumanými SNPs byly Ser704Cys a Leu607Phe. Studie však přinesly poměrně rozporuplné výsledky. Jedním z problémů je, že potenciálně rizikové alely jsou v populaci vzácné, proto prováděné studie často pracují pouze s několika jedinci. V tak malém vzorku je prakticky nemožné určit vliv těchto alel (Song et al. 2008; Hotta et al. 2011; Duff et al. 2013). Mathieson a kolektiv (2012) publikovali meta-analýzu s využitím dat z 10 studií zaměřených na kandidátní gen a ze 3 celogenomových asociačních studií (GWAS = genom-wide association study). Celkem tedy analyzovali 1 241 SNPs. Z výsledků jejich práce vyplývá, že běžné alely nemají vliv na vznik schizofrenie. Avšak u velmi vzácných alel, kdy je frekvence (minor allele frequency, MAF) < 1%, již byla síla testu příliš slabá, o jejich vlivu toho zatím tedy mnoho nevíme. Mohly by se stát předmětem dalšího systematictějšího výzkumu.

Zkoumané jsou i další geny, které patrně hrají roli v určitých populacích, v nichž se rozšířily například díky častým příbuzenským sňatkům. Jedním z nich je HLA-DRB1, jehož varianta HLA-

DRB1*03 převažuje u schizofrenií trpících pacientů v Saudské Arabii, zatímco jinde ve světě nebyl její zvýšený výskyt zaznamenán (Kadasah et al. 2011).

Study	Monozygotic concordance (%)		Dizygotic concordance (%)	
Essen-Möller (1970)	4/8	(50)	2/27	(7)
Slater and Shields (1953)	24/37	(65)	10/112	(9)
Tienari (1963)	3/20	(15)	3/42	(7)
Kringlen (1967)	14/45	(31)	14/172	(8)
Fischer (1973)	5/21	(24)	4/41	(10)
Gottesman and Shields (1977)	9/22	(41)	3/33	(9)
NAS-NRC ¹ (Kendler and Robinette 1983)	30/164	(18)	9/268	(3)
Onstad et al. (1991)	8/24	(33)	1/28	(4)
Total, all studies	97/341	(28)	46/723	(6)
Total, all studies except Slater and Shields and NAS-NRC ¹	43/140	(31)	27/343	(8)

¹National Academy of Sciences-National Research Council Twin Registry.

Tabulka 1 – Míra shody onemocnění schizofrenií u dvojčat

Legenda:

Twin concordance rate for schizophrenia = míra shody onemocnění schizofrenií u dvojčat

Monozygotic concordance (%) = míra shody u monozygotických dvojčat v procentech

Dizygotic concordance (%) = míra shody u dizygotických dvojčat v procentech

Převzato z: Torrey, E.F., 1992. Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? Schizophrenia Bulletin, 18(2), pp.159–70.

3.2 Urbanizace

Několik studií odhalilo, že velikost sídla, ve kterém se jedinec narodí (O'Callaghan et al. 1995) a ve kterém vyrostе (Lewis & David 1992; Kelly et al. 2010), je významným rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie. Tento vliv je pak patrný hlavně u mužů (viz tab. 2) (Kelly et al. 2010; Varma et al. 1997). Taktéž státy s vyšší mírou urbanizace mají vyšší prevalenci schizofrenie (Torrey & Bowler 1990).

Míra urbanizace reprezentuje komplex vlivů, jejichž mechanismus a úloha v rozvoji schizofrenie je z větší části stále neznámá. Ve vědecké komunitě se spekuluje o řadě možných městských vlivů, které snad hrají roli při vzniku schizofrenie. Ve městech je například předpokládána vyšší infekční zátěž. Hypotézu vlivu infekcí u dětí narozených ve městech podporuje studie, zabývající se vztahem mezi měsícem narození a velikostí sídla, ve kterém se jedinec narodí, a pozdějším rizikem vzniku schizofrenie (O'Callaghan et al. 1995). Z té vyplývá, že pacienti hospitalizovaní se schizofrenií narození ve městě, jsou významně častěji narozeni v zimních měsících, než pacienti se schizofrenií pocházející z rurálních oblastí. Zde je předpoklad, že v podzimních měsících, tedy v kritickém období vývoje plodu, působí ve městech vyšší množství infekčních agens.

Dalším faktorem působícím v městském prostředí je chov koček. Ve městech jsou kočky častěji chované doma, mají tedy bližší kontakt s majiteli, než kočky chované na venkově. A právě kontakt s kočkou (na rozdíl od psa) v dětství zvyšuje riziko vzniku schizofrenie (Torrey & Yolken 1995).

Vztahem mezi užíváním cannabis a vlivem na rozvoj schizofrenie ve městech a v rurálních oblastech se zabývá studie Kueppera a kolektivu (2011). Uživatelé cannabis, žijící ve více urbanizované oblasti (studie porovnávala Mnichov s rurálnějším okolím) mají signifikantně vyšší riziko vzniku schizofrenie, než uživatelé cannabis žijící na venkově. Autoři si toto vysvětlují působením městského prostředí na vyvíjející se organismus, který je pak díky tomu náchylnější na vliv cannabis na CNS a tudíž potenciální rozvoj schizofrenie. Dalším faktorem je taktéž samotné častější užívání cannabis ve městech než v rurálních oblastech. Abusus cannabis tedy může být významným faktorem majícím vliv na vyšší incidenci schizofrenie ve městech. Nicméně nevysvětluje výrazný genderový (viz tab. 2) rozdíl (Kuepper et al. 2011).

Diagnosis	Gender	Urban incidence rate ^a (SE)	Rural incidence rate ^a (SE)	IRR ^b	95% confidence interval
Schizophrenia	Male	25.4 (3.2)	13.1 (2.2)	1.92	1.52–2.44
	Female	12.3 (2.1)	9.2 (1.9)	1.34	1.00–1.80
Affective psychosis	Male	7.3 (1.7)	11.3 (2.0)	0.48	0.34–0.67
	Female	6.3 (1.5)	9.2 (1.9)	0.60	0.43–0.83
Overall psychosis	Male	39.1 (4.0)	34.8 (3.6)	0.94	0.80–1.10
	Female	24.2 (2.9)	36.7 (3.7)	0.96	0.79–1.16

a Unadjusted incidence rate per 100,000 population per year.

b Incidence Risk Ratio adjusted for age effects.

Tabulka 2 – Míra incidence psychiatrických chorob ve městech a na venkově

Legenda:

Diagnosis, gender = diagnóza, pohlaví

Urban incidence rate = míra incidence na 100 000 obyvatel/rok ve městech

Rural incidence rate = míra incidence na 100 000 obyvatel/rok na venkově

Incidence risk ratios (IRRs) = míra incidence na 100 000 obyvatel/rok upravená podle věku

95% confidence interval = 95% interval spolehlivosti

Převzato z: Kelly, B.D. et al., 2010. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research*, 116(1), pp.75–89.

3.3 Zeměpisná poloha

Systematické trendy:

Jedním z dobře patrných trendů je nárůst prevalence schizofrenie se vzdáleností od rovníku (Kinney et al. 2009). Dalším podobným trendem je vyšší prevalence schizofrenie v chladnějších oblastech (viz tab. 3, 4). Oba tyto trendy jsou silnější, než závislost mezi prevalencí schizofrenie a dětskou úmrtností: ačkoliv v oblastech se stejnou zeměpisnou šířkou je vyšší prevalence schizofrenie právě v oblastech s vyšší dětskou úmrtností, v oblastech okolo rovníku, kde je v průměru vysoká dětská úmrtnost, je prevalence schizofrenie o mnoho nižší, než ve vyspělých zemích s nízkou dětskou úmrtností, jako je Skandinávie a Kanada (viz tab. 3, 4). Oba tyto trendy (zeměpisná šířka a klima) si Kinney vysvětluje nedostatkem vitamínu D. Jeho prekuzory vznikají v kůži působením UV záření. Ve vyšších zeměpisných šířkách je menší dopad přímého slunečního záření. Chladnější klima pak nutí osoby více se oblékat, tudíž se snižuje plocha nezakryté kůže, v níž by se mohl tvořit vitamín D. Pro tuto hypotézu by svědčil i vyšší nárůst prevalence se zvyšující se zeměpisnou šířkou u populací s nižší konzumací ryb a u populací s tmavší pletí (viz tab. 3, 4) (Kinney et al. 2009). Jiný pohled přináší Torrey a Yolken (1995), kteří poukazují na to, že v oblastech vzdálenějších od rovníku je chov koček rozšířen více, než v tropech. V chladnějších oblastech navíc lidé pobývají více v domácnosti a proto mají s doma chovanými kočkami užší kontakt. Torrey a Yolken odhalili, že právě chov koček v dětství je významným rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie.

Další geografické změny:

Zajímavý je rozdíl v prevalenci schizofrenie ve východoasijských zemích oproti zemím neasijským. Review od Goldnera uvádí průměrnou celoživotní prevalenci ve východoasijských zemích na 100 osob 0,25 oproti neasijským zemím, kde je tato prevalence 0,88. Ve studii použil výsledky ze 3 zemí asijských a 6 zemí neasijských (Goldner et al. 2002). Goldner nastiňuje i možné příčiny, které by mohly spočívat v jiném životní stylu a životním prostředí či v jiných genetických dispozicích. Možným důvodem tohoto rozdílu je i vyšší stigma vůči psychickým poruchám v Asijských zemích a z něho plynoucí nízké ohlašování případů. Toto stigma je extrémně výrazné v Japonsku, které však nebylo do Goldnerovy analýzy zahrnuto (Hanzawa et al. 2009; Kurumatani et al. 2004).

Zvýšená prevalence schizofrenie je v Arabských zemích (Kadasah et al. 2011). Jedním z možných vysvětlení je opět hypotéza nedostatku vitamínu D, jelikož právě v Arabských zemích je díky zahalujícímu oblečení nízká hladina vitamínu D a to u obou pohlaví (Elarabi et al. 1983). Avšak výzkum provedený na služebných-imigrantkách v Kuwaitu neprokázal ani u jedné z nich schizofrenii, ačkoliv by měly mít podle hypotézy nedostatku vitamínu D, stejné riziko schizofrenie (Zahid et al. 2004). Naopak u Kuwait'ank byl výskyt schizofrenie hojný. Dalším možným vysvětlením vysoké prevalence schizofrenie v Arabských zemích jsou genetické predispozice. Byl objeven gen HLA-DRB1, jehož varianta HLA-DRB1*03 je u schizofreniků v Saudské Arabii velmi rozšířena, ačkoliv jinde ve světě nebyl zaznamenán její vyšší výskyt (Kadasah et al. 2011). Možnou

příčinou tohoto jsou příbuzenské sňatky, které jsou v Saudské Arabii časté (Al-abdulkareem & Ballal 1998). Zmíněné genetické odchylky by tak mohly vysvětlit vysokou prevalenci schizofrenie u Kuwaitců oproti imigrantkám.

Jednotlivé populace:

Výzkum Torreyho a kolektivu (2001) byl zaměřen na zjištění příčiny, proč v některých oblastech Dánska je daleko vyšší počet osob trpících schizofrenií než v jiných. Po rozdělení obyvatel podle místa narození do oblastí s různou velikostí obcí zjistili, že po započítání faktorů věk-pohlaví a měsíc narození se heterogenita radikálně sníží, po započítání míry urbanizace pak klesne na nulu. Jediný faktor hrající geografickou úlohu v rámci jedné země je tedy míra urbanizace. Podobnou studii v rámci jedné země, tentokrát Chorvatska, publikovali Folnegović & Folnegović-Smalc (1992). Ti zjistili, že v rámci různých oblastí v Chorvatsku se značně liší prevalence schizofrenie, ačkoliv incidence zůstává stejná. Jako vysvětlení nabízí vliv migrace mladých preschizofrenních osob za prací.

Study	Location	Schizophrenia Prevalence ^a	Persons Surveyed	Absolute Latitude ^b	Mean Low Temperature ^c	Infant Mortality ^d	Fish Intake ^e	Skin Color
Africa								
Awas et al ⁴³	S. Ethiopia	6.6	600	9	62	175	0.2	Darker
Ben-Tovim and Cushman ⁴⁴	Botswana	5.3	1133	20	47	119	0.7	Darker
Kebede and Alem ⁴⁵	Ethiopia (Addis Ababa)	3	4000	9	62	175	0.3	Darker
Sikanartey and Eaton ⁴⁶	Accra, Ghana	0.9	33 113	5.6	73	132	25.4	Darker
East Asia								
Lee et al ⁴⁷	South Korea; rural	5.4	1966	37.5	25	85	17.5	Intermediate
Ran et al ⁴⁸	China, Xinjin	4.1	123 572	39.3	38	150	4.2	Intermediate
Jablensky et al. ⁴⁹	Nagasaki	3.7	267 149	32.5	38	30.7	49	Intermediate
Lee et al ⁴⁷	Seoul	3.1	3134	37.5	25	85	17.5	Intermediate
Hwu et al ⁵⁰	Taiwan, Taipei	3	5005	25	58	30.5	27.4	Intermediate
Chen et al ⁵¹	Hong Kong	1.3	7229	22	55	44	30.1	Intermediate
South Asia								
Chattopadhyay et al ⁵²	New Delhi	6.2	485	28.5	46	165	1.9	Intermediate
Jablensky et al ⁴⁹	India, Chandigarh (rural)	4.8	61 642	30.4	44	165	1.9	Intermediate
Jablensky et al ⁴⁹	India, Chandigarh (urban)	3.1	205 786	30.4	44	165	1.9	Intermediate
Nandi et al ⁵³	India, West Bengal	2.8	1060	22.5	55	165	1.9	Intermediate
Verghese et al ⁵⁴	India; Tamil Nadu, Vellore	2.7	1887	12.5	69	165	1.9	Darker
Padmavathi et al ⁵⁵	India, Madras	2.6	101 229	13	69	165	1.9	Darker
Sachdeva et al ⁵⁶	India, Punjab	2	1989	31.5	46	165	1.9	Intermediate
Thacore et al ⁵⁷	India; Lucknow slum	1.9	2696	26.5	47	165	1.9	Intermediate
Salan ⁵⁸	Indonesia; Jakarta slum	0.9	100 707	6	73	139	9.5	Intermediate
Europe								
Lehtinen et al ⁴²	Finland; N	21	371	68.5	5	22	17.5	Lighter
Lehtinen et al ⁴²	Finland; W	19	517	65	10	22	17.5	Lighter
Lehtinen et al ⁴²	Finland; E	16	561	65	12	22	14	Lighter
Lehtinen et al ⁴²	Finland; SW	9	780	61	20	22	17.5	Lighter
Lehtinen et al ⁴²	Finland; S	9	1093	60	21	22	17.5	Lighter
Wittchen et al ⁵⁹	Munich	7.2	417	48	26	33	7.7	Lighter
Hodiamont et al ⁶⁰	The Netherlands; Nijmegen	6	3232	51.5	33	17.9	8.6	Lighter
Jablensky et al ⁴⁹	UK; Nottingham	5.4	202 214	52.5	35	23	16.6	Lighter
Jeffreys et al ⁶¹	UK; Hampstead	4.8	112 127	51.5	41	23	20.8	Lighter
Jablensky et al ⁴⁹	Moscow	4.7	231 866	55.8	16	38	11.2	Lighter
Dilling and Weyerer ⁶²	Upper Bavaria	3.9	1536	49	26	33	7.7	Lighter
Stefansson et al ⁶³	Iceland	3.5	862	64	29	47	60.2	Lighter
Astrup ⁶⁴	Norway; fishing village	3.4	3503	70.5	22	19	61.7	Lighter
Bojholm and Stromgren ⁶⁵	Denmark; Bornholm Isl.	3.3	37 576	55	32	22	24.9	Lighter
Harvey et al ⁶⁶	UK; Camden	3.3	161 099	51	41	23	20.2	Lighter
Jablensky et al ⁴⁹	Dublin	3.2	149 879	53	38	31	10.7	Lighter
Jablensky et al ⁴⁹	Denmark, Aarhus	2.7	314 000	56	29	22	24.9	Lighter
Bijl et al ⁶⁷	Netherlands	2	7076	52	33	17.9	13	Lighter
North America (higher infant mortality)								
Sampath ⁶⁸	Canada, Oxford Bay	28	214	71	-26	65	n/a	Intermediate
Zhang and Snowden ⁶⁹	ECA African American	16	4481	38.8	23.8	44.3	15	Darker
Zhang and Snowden ⁶⁹	L.A. African American	6	157	33.7	48	37.3	19.5	Darker
North America (lower infant mortality)								
Bland et al ⁷⁰	Canada, Alberta	9.3	2144	54	5	25.5	12.2	Lighter
Zhang and Snowden 1999 ⁶⁹	ECA white	9	11 298	38.8	23.8	22.9	15	Lighter
Bland et al ⁷¹	Canada, Edmonton	6.8	3258	54	5	22.3	12.2	Lighter
Von Korff et al ⁷²	Baltimore	6.4	810	39	29	25.7	19.5	Lighter
Zhang and Snowden ⁶⁹	L.A. white	6	1646	33.7	48	22.5	19.5	Lighter
Weissman et al ⁷³	New Haven	3.9	511	41	17	22.3	19.5	Lighter
Jablensky et al ⁴⁹	Honolulu	2.6	210 020	21	62	21.7	26	Lighter
Other								
Di Marco ⁷⁴	Buenos Aires	24	3411	34.5	47	61	4.2	Intermediate
Oakley-Browne et al ⁷⁵	New Zealand, Christchurch	3.3	1498	43.5	33	23.4	17.5	Lighter

^aNumber of cases per 1000 adults.

^bAbsolute latitude in degrees north or south of the equator.

^cMean low temperature of the coldest month (°F).

^dInfant deaths under 12 months old/year/1000 live births.

^eFish consumption (kg/year/person); data not available for 1 site.⁶⁸

Tabulka 3 – Prevalence schizofrenie v závislosti na geografické poloze

Legenda:

Study, location = studie, lokace

Schizophrenia prevalence = počet případů na 1000 dospělých osob

Persons surveyed = počet osob celkem

Absolute latitude = absolutní hodnota zeměpisné šířky v počtech stupňů směrem od rovníku

Mean low temperature = průměrná nejnižší teplota v nejmraznějším měsíci měřena ve Fahrenheitech

Infant mortality = počet zemřelých dětí do 12 měsíců věku na 1000 živě narozených

Fish intake = příjem ryb v kilogramech na osobu a rok

Skin color = barva pleti

Převzato z: Kinney, D.K. et al., 2009. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), pp.582–95.

Geographic Group of Samples	<i>N</i>	Absolute Latitude ^a	Temperature ^b	Infant Mortality ^c	Fish Intake ^d
All study samples	49	.46**	-.60***	-.26 [†]	-.10
Europe	18	.58*	-.81***	-.22	-.21
North America					
All samples	10	.75*	-.74*	.92***	-.64 [†]
High infant mortality	3	.94	-.99*	.97	n/a
Low infant mortality	7	.68 [†]	-.62	.58	-.85*
Asia					
All samples	15	.58*	-.56*	.05	-.05
South Asia	9	.51 [†]	-.51 [†]	.49	-.49
East Asia	6	.78*	-.69	.46	-.20
Africa	4	.53	-.67	.25	-.81
Other ^e	2	n/a	n/a	n/a	n/a

n/a = data available on only 2 samples.

^aAbsolute latitude in degrees north or south of the equator.

^bMean low temperature for the coldest month of the year in degrees Fahrenheit.

^cInfant mortality rate is the number of cases per 1000 adult population.

^dFish intake (in kg/person/year); *n* = 48 because data were not available for Oxford Bay.⁶⁸

^eIncludes Christchurch, New Zealand, and Buenos Aires, Argentina.

[†]0.05 < *P* ≤ .10; **P* < 0.05; ***P* < 0.001; ****P* < 0.0005; all *P* values are two tailed, for Pearson product-moment correlations.

Tabulka 4 – Korelace prevalence schizofrenie se zeměpisnou šířkou, teplotou, dětskou úmrtností a příjmem ryb

Legenda:

Geografic group of samples = geografická skupina

Absolute latitude = absolutní hodnota zeměpisné šířky v počtech stupňů směrem od rovníku

Temperature = průměrná nejnižší teplota v nejmraznějším měsíci měřena ve Fahrenheitech

Infant mortality = počet úmrtí na 1000 dospělých osob

Fish intake = příjem ryb v kilogramech na osobu a rok

Převzato z: Kinney, D.K. et al., 2009. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), pp.582–95.

3.4 Migrace

Saha analyzoval 5 studií zaměřených na migranty. Zjistil, že migranti mají o hodně vyšší riziko rozvoje schizofrenie než původní obyvatelé, nejčastější hodnota relativního rizika (median of risk ratio) je 1,8 (Saha et al. 2005). Podobnou meta-analýzu, avšak na o hodně širším vzorku, ve stejném roce provedli Cantor-Graae a kolektiv (2005). Migranti pocházející z oblastí, kde převažuje tmavá barva pleti, mají 2x vyšší relativní riziko (relative risk) než migranti z oblastí s převažující bílou barvou pleti (viz tab. 5). První generace migrantů jsou osoby, které se narodily v jiné zemi, než ve které se teď nachází. Druhá generace migrantů jsou pak osoby, jejichž alespoň jeden rodič se narodil v jiné zemi. Průměrné relativní riziko pro první generaci je 2,7, pro druhou generaci pak dokonce 4,5 (Cantor-Graae et al. 2005). Vyšší relativní riziko pro migranty z oblastí s tmavou barvou pleti ukazuje na hypotézu vlivu vitamínu D, kdy v zemích s menším množstvím slunečního záření (většina studií byla prováděna v Evropě) trpí osoby s tmavou pletí jeho deficitem (Kinney et al. 2009). Avšak, jelikož vliv vitamínu D je rozhodující v průběhu prenatálního a raného postnatálního vývoje (McGrath 1999), nevysvětlíme tímto zvýšené riziko již v první generaci.

Jedním z možných vysvětlení jsou zoonózy, které jsou běžné u domácích zvířat častěji chovaných v zemích, kam migranti přicházejí. Zoonózy mohou přispět ke vzniku schizofrenie zejména působí-li v dětském věku. Příkladem takové infekce je infekce prvokem *Toxoplasma gondii* (Torrey et al. 2007). Infekce toxoplasmou by mohla vysvětlit vyšší riziko schizofrenie jak u druhé generace, tak u první generace za předpokladu, že tito migranti sem přišli v dětském věku. Jinou možnou hypotézou je dříve často uvažovaná selektivně migrační hypotéza, která tvrdí, že jedinci se schizofrenií (či jedinci, u kterých se nemoc rozvíjí) snáz migrují do jiných oblastí. Ta však v tomto případě zcela selhává. Pomocí selektivní migrace není možné vysvětlit vyšší riziko u jedinců z první generace, kteří migrují již v dětském věku, například studie z Nizozemska, kde osoby přichodí ze Surinamu a Maroka jsou ve věku 9-15 let (Selten et al. 2001). Taktéž pomocí této hypotézy nelze vysvětlit zvýšené riziko u druhé generace, kdy Cantor-Graae a kolektiv (2003) na populaci migrantů v Dánsku zjistili, že potomci rodičů-migrantů trpících schizofrenií, mají nižší relativní riziko vzniku schizofrenie, než potomci rodičů-migrantů, kteří schizofrenií netrpí. Určitá specifika migrantů najdeme v rámci infekčních onemocnění. Například afro-americká populace má oproti populaci majoritní signifikantně vyšší prevalenci onemocnění způsobeného HSV-2, pohlavně přenosným virem, jehož vliv na rozvoj schizofrenie je doložen (Buka et al. 2008). To může souviset s nižším socioekonomickým statutem. Touto problematikou se zabývali Bresnahan a kolektiv (2007), kteří zkoumali vliv nižšího socioekonomického statutu na riziko schizofrenie právě u afro-americké populace v USA. Ti zjistili, že afro-američané mají více než 3x vyšší riziko vzniku schizofrenie než bílá populace. Po zahrnutí průměrně nižšího socioekonomického statutu se relativní riziko zmenšilo, avšak zůstalo stále poměrně velké. Pomocí socioekonomického statusu lze tudíž vysvětlit riziko schizofrenie u afro-američanů jen částečně.

Zajímavé jsou studie, ve kterých u migrantů nebylo zjištěno zvýšené riziko schizofrenie. Jednou z nich je již zmíněná studie na Kuwaitských imigrantkách (Zahid et al. 2004), která neprokázala ani u jedné z nich schizofrenii. Avšak migrantky zahrnuté do této studie tvoří skupinu, která má oproti jiným migrantům značná specifika. Další takovou studií je pak studie Seltena a kolektivu (2001) na různých skupinách imigrantů do Nizozemska, v níž zjistili, že imigranti ze západních zemí a imigranti z Turecka nemají signifikantně vyšší riziko vzniku schizofrenie.

Data Set, Analysis, and Variable	k ^a	Relative Risk	95% CI	Q _w ^b	Q _B ^c	p ^d
Data for first-generation migrants (analysis 1: effect of first-generation migrant status)	40	2.7	2.3–3.2	55.4		<0.05
Data for second-generation migrants (analysis 2: effect of second-generation migrant status)	7	4.5	1.5–13.1	4.5		0.62
Data for first- and second-generation migrants						
Analysis 3: effect of first- and second-generation migrant status	50	2.9	2.5–3.4	68.3		<0.04
Analysis 4: effect of United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD) rating					5.0	<0.03
Developing countries	35	3.3	2.8–3.9			
Developed countries	11	2.3	1.7–3.1			
Analysis 4a: effect of UNCTAD rating					12.5	0.002
Developed market economies	9	2.0	1.5–2.8			
Eastern Europe and developing countries, high or medium income	24	3.6	3.0–4.4			
Developing countries, low income	11	2.8	2.0–3.8			
Analysis 5: skin color ^e				25.2		<0.0001
White	16	2.3	1.8–3.0			
Black	16	4.8	3.7–6.2			
Nonwhite/nonblack	11	2.2	1.6–3.0			
Analysis 5a: skin color ^f				25.6		<0.0001
White	11	2.3	1.7–3.1			
Black	16	4.8	3.7–6.2			
Nonwhite/nonblack	16	2.2	1.7–2.9			
Analysis 6: gender				0.1		0.72
Male	21	2.5	2.0–3.2			
Female	21	2.4	1.8–3.1			

^a Number of effect sizes.

^b Q_w=within-category homogeneity statistic, df=k-1.

^c Q_B=between-category homogeneity statistic, df=1 (analyses 4 and 6) or df=2 (analyses 4a, 5, and 5a).

^d p value for Q_w or Q_B.

^e Skin color group categorization: white=migrants from areas where the majority of the population is white (Europe, North America, North Africa, Turkey, Middle East, Australia), black=migrants from areas where the majority of the population is black (the Caribbean, sub-Saharan Africa), nonwhite/nonblack=migrants from areas where the majority of the population cannot be classified as white or black (India, Pakistan, Asia, South America, Greenland).

^f Skin color group categorization: white=migrants from areas where the majority of the population is white (Europe, North America, Australia), black=migrants from areas where the majority of the population is black (the Caribbean, sub-Saharan Africa), nonwhite/nonblack=migrants from areas where the majority of the population cannot be classified as white or black (India, Pakistan, Asia, South America, Greenland, Morocco, Turkey, Middle East).

Tabulka 5 – Výsledky meta-analýzy studií zaměřených na vztah mezi incidencí schizofrenie a migrací

Legenda:

Data set, analysis, and variable = populace, analýza a proměnná

k = počet efektivních velikostí

Relative risk = relativní riziko

95% CI = 95% interval spolehlivosti

Q_w = homogenita v rámci skupiny

Q_B = homogenita mezi skupinami

p = p hodnota pro Q_w nebo Q_B

Převzato z: Cantor-Graae, E., Ph, D. & Selten, J., 2005. Reviews and Overviews Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. , (January), pp.12–24.

3.5 Měsíc narození

Měsíc narození je jedním z nejméně zkoumaných faktorů, u kterých se soudí, že mají vliv na vznik schizofrenie. Rozsáhlou analýzu provedli Bradbury a Miller (1985) a o rok později Boyd a kolektiv (1986). Oběma skupinám se podařilo na velkém vzorku populace prokázat trend vyššího počtu schizofreniků mezi osobami narozenými zimních měsících, zejména v lednu a únoru. Později tyto výsledky potvrdili Torrey a kolektiv (1997). Tento trend je zřejmě patrnější u žen (Dassa et al. 1996).

Vztah mezi měsícem narození a rizikem rozvoje schizofrenie může mít různá vysvětlení. Jedním z nich je vliv infekcí. Vlivem viru chřipky na vznik schizofrenie se zabývala řada studií, přičemž většina podporuje domněnku, že prenatální expozice viru chřipky má vliv na pozdější vznik schizofrenie. Například studie Takeiho a kolektivu (1996) tvrdí, že osoby, které se narodily 4 měsíce po chřipkové epidemii, mají vyšší riziko vzniku schizofrenie. Brown a kolektiv (2004) zjistili nesignifikantně vyšší riziko schizofrenie u osob, jejichž matky v prvním trimestru těhotenství vykazovaly v séru protilátky proti chřipce. Nicméně sezonní chřipkové epidemie jsou nejčastěji datovány do období konce zimy (Juzeniene et al. 2010), tedy zhruba do stejného období, kdy se osoby s vyšším rizikem vzniku schizofrenie rodí. Proto pravděpodobně tyto epidemie nejsou příčinou vyšší prevalence schizofrenie u osob narozených v zimních měsících. Možná hraje roli jiné infekční agens. Hypotézu vlivu infekcí totiž nepřímo podporují například studie, které ukazují silnější vztah mezi rizikem vzniku schizofrenie a měsícem narození u osob narozených ve městech, než u osob narozených na venkově (O'Callaghan et al. 1995; Machon et al. 1983). Ve městě je předpokládána vyšší infekční zátěž. Dalším příkladem, podporujícím tuto hypotézu, je zjištění, že v roce následujícím po roce s vyšším výskytem infekcí v populaci, se rodí více osob, které později onemocní schizofrenií (Watson et al. 1984). Tyto osoby mají tedy vyšší pravděpodobnost, že byly vystaveny v prenatálním období infekcím.

Jiným možným vysvětlením je výživový deficit. Výživa matek v těhotenství se liší v závislosti na ročním období (Watson & McDonald 2007). Taktéž bylo zjištěno, že malnutrice v těhotenství zvyšuje riziko schizofrenie u potomka (Brown et al. 1996; Brown & Susser 2008). Susser a Lin (1992) navíc zjistili, že vliv hladomoru na vznik schizofrenie je patrný pouze u žen, což koresponduje s vyšší citlivostí žen k vlivu měsíce narození. Nicméně Susser a Lin taktéž zjistili, že malnutrice musí být poměrně výrazná, aby zvýšila riziko schizofrenie a musí působit v prvním trimestru těhotenství, což u dětí narozených v únoru odpovídá letním měsícům, kdy je malnutrice nepravděpodobná.

Hladina vitamínu D závisí na množství slunečního záření dopadajícího na pokožku. V zimě, kdy jsou dny krátké a lidé mají kůži více zakrytou, tvorba vitamínu D ustává. Nejnižších hladin v organismu dosahuje v období února a března (Grant & Holick 2005). V tomto období se děti s vyšším rizikem schizofrenie rodí. Vliv deficitu vitamínu D však není vázán pouze na prenatální období, ale hraje, narozdíl od infekce chřipkou, významnou roli i v době po porodu (McGrath et al. 2004). Z toho vyplývá, že vliv deficitu vitamínu D na vznik schizofrenie je pravděpodobnějším vysvětlením vyšší prevalence schizofrenie u osob narozených v zimních měsících, než vliv infekcí.

3.6 Stravovací návyky

Christensen a Christensen (1988) publikovali studii, ve které ukazují, že vyšší konzumace nenasyčených mastných kyselin v potravě příznivě ovlivňuje průběh schizofrenie. Akter a kolektiv (2012) ve svém souhrnném článku potvrzují významnou roli esenciálních mastných kyselin při vývoji mozku a jejich deficit jako potenciální spouštěč schizofrenie. Studie, které Akter bere v úvahu,

většinou pracují se suplementací esenciálních mastných kyselin pomocí rybího oleje. Prevalenci schizofrenie v závislosti na příjmu ryb ukazuje tabulka 3.

Ryby a rybí olej však také obsahují vitamín D (Holick 2004). Kinney a kolektiv (2009) ve studii zaměřené na vitamín D předkládají argumenty, které naznačují, že hlavní roli nehrají esenciální mastné kyseliny, ale právě vitamín D.

3.7 Malnutrice v těhotenství

Malnutrice matek v těhotenství může vést k rozvoji schizofrenie (Brown et al. 1996). Několik studií se zaměřilo na prevalenci schizofrenie u osob, které byly prenatálně vystaveny hladomoru. Například studie zaměřená na hladomor v Nizozemí v letech 1944 a 1945 prokázala mozkové abnormality u osob, jejichž matky byly v prvním trimestru těhotenství tomuto nutričnímu deficitu vystaveny (Hulshoff Pol et al. 2000). Další studie pak ukázala, že příjem nižší než 4 200 kJ/den zvyšuje riziko schizofrenie u potomků až 2,5krát. Avšak příjem pod 6 300 kJ/den již riziko schizofrenie u potomků nezvyšuje. Zvýšení rizika schizofrenie je patrné pouze u žen (Susser & Lin 1992). Brown a Susser (2008) se zabývali hladomorem v Nizozemí a taktéž hladomorem v Číně a u obou potvrdili zvýšené riziko vzniku schizofrenie u osob, které jim byly prenatálně vystaveny.

Otázkou zůstává, deficit které živiny je rozhodující. V úvahu připadají například foláty. Jejich nedostatek v těhotenství způsobuje defekty neurální trubice u potomka a některé studie naznačují, že by mohl hrát roli i v rozvoji schizofrenie (Susser et al. 1998). Diskutovaný je též vitamín D (Kinney et al. 2009) a esenciální mastné kyseliny (Akter et al. 2012). Dalšími možnými živinami jsou retinoidy či železo, u nichž však není vliv na vznik schizofrenie doložen.

Zajímavou myšlenkou je, že by rozhodující roli při hladomoru hrály infekce. Během hladomoru se jedí i kočky (Torrey & Yolken 1995). Kočky jsou hlavním přenašečem infekce *Toxoplasma gondii*, která se zdá být významným faktorem pro vznik schizofrenie (Brown et al. 2005). Zde je však otázkou, jak by k infekci došlo. Představitelný je snad jen způsob přenosu při zpracovávání masa.

Za zmínku stojí, že nízký body mass index (BMI < 19) v těhotenství nezvyšuje riziko schizofrenie u potomků. Naproti tomu vysoký body mass index (BMI > 30) toto riziko zvyšuje (Schaefer et al. 2000), což pravděpodobně souvisí s těhotenským diabetem, který je znám jako faktor zvyšující riziko schizofrenie u potomka (Eriksson 2009). Zajímavé jsou v této souvislosti výsledky zatím nepublikované studie Kaňkové, podle níž je u žen infikovaných toxoplasmosou signifikantně zvýšené riziko gestačního diabetu (Flegr, osobní sdělení, 2013).

3.8 Komplikace v těhotenství

Rozsáhlou a heterogenní skupinu rizikových faktorů pro vznik schizofrenie tvoří komplikace v těhotenství a při porodu. Cannon a kolektiv (2002) provedli meta-analýzu studií zabývajících se

tímto tématem a zjistili, že vztah mezi komplikacemi v těhotenství a rizikem vzniku schizofrenie vychází signifikantně (viz tab. 6) pro tři kategorie komplikací:

- 1) komplikace v těhotenství, jako je krvácení, preeklampsie, diabetes či inkompatibilita Rh faktoru
- 2) abnormální fetální růst a vývoj, kam patří nízká porodní hmotnost, vrozené malformace a malý obvod hlavy
- 3) komplikace při porodu, například asfyxie, atonie dělohy či neodkladný Císařský řez.

Zde uvedené komplikace jsou značně nesourodou skupinou, nejspíš se tedy při vzniku schizofrenie budou uplatňovat různými mechanismy.

Jedním z možných společných mechanismů, je alterace vyvíjejícího se mozku pomocí cytokinů. Miller a kolektiv (1990) zjistili, že cytokin IL-1 β je asociovaný s perinatálními komplikacemi, jako je například neodkladný Císařský řez či vaginální vyvolání porodu. IL-1 β je schopný procházet hematoencefalickou bariérou (Banks et al. 1994). V této souvislosti je hojně zkoumaný vliv gestačního diabetu na hladinu cytokinů. Doposud nejnovější meta-analýza (Gomes et al. 2013) pracovala s 22 studiemi zaměřenými na změny hladin cytokinů u žen trpících gestačním diabetem. Jelikož však většina studií zkoumala vliv diabetu na hladinu jednoho cytokinu a studie měly velmi heterogenní metodiku, nebylo možné rozsáhlejší meta-analýzu provést. V této oblasti je třeba udělat systematičtější a metodologicky ucelenější výzkum.

Complication ^b	Number of Studies	Number of Schizophrenic Subjects		Number of Comparison Subjects		Fixed Pooled Estimate (Odds Ratio)	95% CI	z	p
		Total	Exposed to Complication	Total	Exposed to Complication				
Diabetes in pregnancy	2	237	3	1,909	3	7.76	1.37–43.90	2.3	<0.03
Placental abruption	2	308	3	508,352	1,643	4.02	0.89–18.12	1.8	0.07
Birth weight <2500 g	2	504	6	10,926	78	3.89	1.40–10.84	2.6	0.009
Emergency Cesarean section	3	818	20	507,863	1,595	3.24	1.40–7.50	2.7	0.006
Congenital malformations	3	737	10	508,781	6,144	2.35	1.21–4.57	2.5	<0.02
Uterine atony	2	659	27	507,703	16,913	2.29	1.51–3.50	3.8	<0.001
Rhesus variables ^c	3	759	18	17,537	2,911	2.00	1.01–3.96	1.9	<0.05
Threatened premature delivery	2	308	8	508,352	6,498	1.98	0.79–4.90	1.5	0.14
Asphyxia ^d	3	1,109	60	2,297	119	1.74	1.15–2.62	2.6	0.008
Bleeding in pregnancy	6	1,223	34	524,972	9,367	1.69	1.14–2.52	2.6	0.009
Birth weight <2500 g ^e	5	1,294	60	536,045	19,343	1.67	1.22–2.29	3.2	0.002
Head circumference <32 cm	2	758	53	508,315	15,388	1.38	0.97–1.91	1.7	0.08
Smoking in pregnancy	2	105	26	17,886	5,752	1.38	0.88–2.14	1.4	0.16
Preeclampsia	6	1,712	75	510,275	18,286	1.36	0.99–1.85	1.9	0.05
Anemia in pregnancy	3	522	20	1,526	96	1.26	0.69–2.28	0.7	0.45
Gestational age <37 weeks	5	1,290	67	536,051	21,710	1.22	0.90–1.65	1.3	0.20
Small for gestational age	5	1,272	86	519,229	23,485	1.21	0.91–1.61	1.3	0.19
Induction of labor	4	689	186	2,361	232	1.18	0.89–1.56	1.1	0.25
Apgar score <7 at 1 minute after birth	2	390	18	507,434	22,771	1.09	0.62–1.92	0.3	0.76
Gestational age >42 weeks	3	1,187	34	508,747	16,065	1.08	0.69–1.68	0.3	0.72
Child stayed in hospital after mother discharged	3	973	110	1,488	99	1.07	0.79–1.44	0.4	0.65
Forceps delivery or vacuum extraction	7	1,724	124	527,058	29,753	1.07	0.85–1.35	0.6	0.48
Birth length <49 cm	3	761	130	51,320	105,205	1.06	0.86–1.31	0.5	0.59
Cephalopelvic disproportion	2	662	10	2,338	42	1.04	0.28–3.82	<0.1	0.95
Cord around neck	2	893	171	1,345	333	1.03	0.81–1.31	0.2	0.83
Cesarean section	5	1,214	63	526,045	42,947	0.99	0.70–1.41	<0.0	0.98
Birth weight <2500 g and premature	4	954	41	11,376	215	0.96	0.62–1.46	-0.2	0.84
Nonvertex presentation	6	1,667	74	510,208	61,130	0.89	0.67–1.20	-0.7	0.45
Breech delivery	3	464	11	508,508	13,580	0.87	0.38–1.97	-0.3	0.74
Urinary tract infection in pregnancy	3	690	20	507,730	7,115	0.86	0.48–1.55	-0.5	0.63
Nonspontaneous delivery	2	331	46	17,108	1,554	0.63	0.39–1.01	-1.9	<0.06

^a The studies included in the meta-analysis are summarized in Table 1.

^b Complications presented in order of effect size.

^c Includes rhesus incompatibility, rhesus-negative mother, and rhesus antibodies.

^d Random effects estimate=2.01 (95% CI=0.73–5.49); z=1.3, df=2, p=0.18.

^e Random effects estimate=1.66 (95% CI=0.94–2.95); z=1.7, df=4, p=0.08.

Tabulka 6 – Meta-analýza osmi studií zaměřených na vztah mezi komplikacemi v průběhu těhotenství a při porodu a schizofrenií

Legenda:

Complications = komplikace, seřazené podle velikosti efektu

Number of studies = počet studií

Number of schizophrenic subjects = počet osob se schizofrenií

Number of comparison subjects = počet kontrolních osob

Total, exposed to complication = celkem, exponování komplikacím

Fised pooled estimate (Odds ratio) = míra pravděpodobnosti, udává podíl odds (poměr pravděpodobnosti, že se vyskytne schizofrenie ku pravděpodobnosti, že se schizofrenie nevyskytne) u osob exponovaných komplikacím ku osobám neexponovaným komplikacím

95% CI = 95% interval spolehlivosti

z = z skóre, standardní skóre

p = p hodnota

Převzato z: Cannon, M. et al., 2002. Reviews and Overviews Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review, (July), pp.1080–1092.

3.9 Stres v těhotenství

Prenatální expozice stresu zvyšuje riziko vzniku schizofrenie. Toto bylo zjištěno u osob, jejichž matky v těhotenství prožily válečné trauma (van Os & Selten 1998), úmrtí blízké osoby (Khashan et al. 2008), či hladomor (Hulshoff Pol et al. 2000). Holloway a kolektiv (2013) na myších modelech prokázali, že prenatální stres vede k biochemickým změnám v mozku, následkem čehož myši vykazují chování obdobné lidským projevům schizofrenie. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení uvádí vliv imunitního systému, konkrétně zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů. Jejich teratogenní působení je asi příčina rozvoje schizofrenie jak osob, vystavených prenatálně stresu, tak u těch, které byly před narozením exponovány infekcím (Fineberg & Ellman 2013).

3.10 Délka kojení

Délka kojení možná souvisí s rizikem pozdějšího rozvoje schizofrenie. Sorensen a kolektiv (2005) zjistili, že jedinci, kteří jsou kojení méně než 2 týdny, mají vyšší riziko vzniku schizofrenie. Naproti tomu Leask a kolektiv (2000) nenalezli žádný vztah mezi délkou kojení a rizikem vzniku schizofrenie. Zda hraje délka kojení roli pro rozvoj schizofrenie tedy není jasné stejně jako není jasný případný mechanismus působení. Nabízí se vliv infekcí, jelikož v mateřském mléce jsou obsaženy IgA protilátky, které pomáhají dítěti odolávat infekcím (Brandtzaeg 2010).

3.11 Socioekonomický status

Vztah mezi nižším socioekonomickým statutem a vyšší prevalencí schizofrenie je znám již dlouho (Kohn 1969). Extrémní prevalence schizofrenie je pak mezi bezdomovci, v některých skupinách i více než 10% (Saha et al. 2005). Jsou uvažovány dvě odlišné hypotézy, pomocí nichž by bylo možné vztah mezi nízkým socioekonomickým statutem a vyšší prevalencí schizofrenie vysvětlit. První, takzvaná sociálně příčinná hypotéza, soudí, že nižší socioekonomický status sám o sobě, například prostřednictvím vyšší míry stresu, působí na psychiku osob a vede k rozvoji schizofrenie. Druhá, takzvaně sociálně selektivní hypotéza, soudí, že osoby preschizofrenní a schizofrenní vykazují významné změny chování a povahy, které způsobí jejich sestup na socioekonomickém žebříčku. Tento problém kauzality se pokusili ve své studii vyřešit Dohrenwend a kolektiv (1992), kteří dospěli k závěru, že v případě schizofrenie platí sociálně selektivní hypotéza. Tedy nižší socioekonomický status je pouze důsledkem schizofrenie, nikoliv příčinou jejího vzniku.

3.12 Užívání cannabis

Užívání cannabis může přispívat ke vzniku schizofrenie (Zammit et al. 2002). Zvyšuje až dvojnásobně relativní riziko onemocnění touto chorobou (Arseneault et al. 2004), přičemž Zammit zjistil, že relativní riziko je přímo úměrné frekvenci s jakou je cannabis užíváno. Zajímavý je vliv velikosti sídla, ve které jedinec žije, na míru náchylnosti k vlivu cannabis (Kuepper et al. 2011).

Uživatelé cannabis, žijící ve městech mají vyšší riziko vzniku schizofrenie, než uživatelé cannabis žijící na venkově.

Možný mechanismus účinku cannabis nastiňuje studie Tandy a kolektivu (1997), která našla souvislost mezi Δ^9 -tetrahydrocannabinolem (Δ^9 -THC), aktivní složkou cannabis, a zvýšenou extracelulární koncentrací dopaminu v nucleus accumbens myši. Tento nálezn podporuje Davisovu hypotézu, že schizofrenie je projevem nízké prefrontální dopaminergní aktivity, která vede ke zvýšení dopaminergní aktivity v mezolimbické dráze (Davis et al. 1991). Mezulimbická dráha je úzce spjata s nucleus accumbens.

3.13 Chov koček v dětství

Torrey a Yolken (Torrey & Yolken 1995; Torrey et al. 2000) naznačují, že chov koček v dětství je důležitým predispozičním faktorem pro pozdější rozvoj schizofrenie. Tuto hypotézu navíc podporují argumenty ohledně užšího kontaktu obyvatel s kočkami ve městech oproti venkovu a v zimních měsících oproti měsícům letním či častějšímu chovu koček v oblastech dál od rovníku než v tropech, což koresponduje s dalšími faktory, které jsou známé jako rizikové pro vznik schizofrenie. Kočky jsou konečnými hostiteli a zároveň hlavními přenašeči parazita *Toxoplasma gondii* (Yolken et al. 2009). Studií, zabývajících se vlivem toxoplasmu na vznik schizofrenie bylo publikováno mnoho a ve většině z nich vyšla pozitivní korelace mezi protilátkami proti *Toxoplasma gondii* a rizikem rozvoje schizofrenie (Yolken et al. 2009). Avšak Yuksel a kolektiv (2010) ve své práci ukazují, že zatímco u osob, které kočku chovaly, je nesignifikantně pozitivní korelace mezi infekcí toxoplasmou a rizikem vzniku schizofrenie, u lidí, kteří kočku nechovali, je tato korelace signifikantně negativní. Z toho usuzují, že infekce *Toxoplasma gondii* nemá přímý vliv na rozvoj schizofrenie, slouží spíš jako indikátor toho, zda daný jedinec chová kočku. Tedy je možný i jiný vliv koček na rozvoj schizofrenie než pouze skrze infekci *Toxoplasma gondii*. Příkladem takového vlivu je alergie, kdy u schizofreniků bylo zjištěno vyšší riziko výskytu astmatu (Chen et al. 2009). Tato oblast je však stále málo prozkoumaná.

3.14 Infekce

3.14.1 *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii je známá svou činností v nervové soustavě, kde aktivně ovlivňuje chování a osobnostní rysy člověka (Flegr & Hrdý 1994; Flegr et al. 1996).

Studií, které se zabývají vztahem mezi infekcí *Toxoplasma gondii* a zvýšeným rizikem vzniku schizofrenie, byla publikována celá řada. Naprostá většina z nich potvrzuje zvýšenou prevalenci IgG protilátek proti toxoplasmě u osob trpících schizofrenií oproti kontrolnímu vzorku (Torrey et al. 2007; Yolken et al. 2009). Toto nám však neurčuje kauzalitu. Proto byly provedeny i studie zaměřené na přítomnost protilátek proti toxoplasmě v krvi před rozvojem schizofrenie. Například Amminger a kolektiv (2007) se zaměřili na osoby s vysokým rizikem rozvoje schizofrenie. U osob toxoplasma

pozitivních pak zjistili závažnější projevy pozitivních symptomů schizofrenie. Niebuhr a kolektiv (2008) šli ještě dále a analyzovali séra vojáků odebraná před rozvojem schizofrenie. Zjistili signifikantně vyšší riziko schizofrenie u osob, které byly ve sledovaném období nově infikovány *Toxoplasma gondii*. Tyto studie tedy vypovídají o kauzalitě, konkrétně ukazují, že infekce toxoplasmou vede k rozvoji schizofrenie.

Další studie se zabývaly vztahem mezi prenatální expozicí toxoplasmě a rizikem rozvoje schizofrenie. Bylo prokázáno signifikantně vyšší riziko vzniku schizofrenie u osob, v jejichž séru byly po narození přítomny IgG protilátky proti toxoplasmě (Mortensen et al. 2007), respektive u osob, jejichž matky měly v krvi v době těhotenství IgG protilátky proti toxoplasmě (Brown et al. 2005). Vztah mezi IgM (ani novorozeneckými ani maternálními) a rizikem schizofrenie nebyl objeven. Z toho vyplývá, že zvýšená hladina IgG protilátek proti toxoplasmě, která koreluje s pozdějším rozvojem schizofrenie, není důsledkem primárního kontaktu matky s *Toxoplasma gondii*, ale jedná se o projev perzistující infekce (Couvreur 1974). Možnými příčinami zvýšené hladiny IgG u matek tak může být buď reaktivace parazita, kdy dojde k přeměně parazita ve formě bradyzoita na invazivní formu tachyzoita (Black & Boothroyd 2000), nebo perzistující imunitní odpověď. Studie na HIV- pozitivních pacientkách ukazují, že ženy, které byly nakaženy toxoplasmou již před těhotenstvím, mají vyšší hladiny IgG a nízké hladiny IgM protilátek (Lago et al. 2009). Proč tomu tak je, není zřejmé. Tento jev by mohl podporovat hypotézu reaktivace parazita, kdy zvýšená hladina IgG protilátek může souviset se změnami v imunitním systému těhotných žen, konkrétně s potlačením buněčné a stimulací humorální složky imunity. Nakolik samotné těhotenství zvyšuje hladiny IgG protilátek u matek s perzistentní infekcí *Toxoplasma gondii* je však stále nejasné.

Prenatální expozice zvýšené hladině maternálních IgG protilátek či reaktivované formě *Toxoplasma gondii* může působit na mozek plodu a zvyšovat jeho náchylnost k pozdějšímu rozvoji schizofrenie. Jinou možností je, že zvýšená plasmatická koncentrace IgG protilátek v mateřském séru slouží pouze jako indikátor pozdějšího snazšího postnatálního kontaktu dítěte s toxoplasmou (Mortensen et al. 2007). Pro tuto hypotézu svědčí studie, které ukazují, že jedinci, kteří později onemocní schizofrenií, daleko častěji ve věku mezi 0 a 13 lety chovají kočky (Torrey et al. 2000). Právě kočky jsou hlavními přenašeči *Toxoplasma gondii* (Yolken et al. 2009).

3.14.2 Chřipka

Prenatální vliv chřipky u myši se projevil výraznými změnami ve struktuře a funkci mozku (Fatemi et al. 1999). Novorozené myši, které byly prenatálně exponovány lidskému typu chřipky, vykazovaly po narození signifikantně snížené množství reelin produkujících buněk. Reelin je glykoprotein, který se účastní migrace buněk při vývoji mozku. Hladiny reelinu jsou významně alterovány také u lidí trpících schizofrenií (Fatemi et al. 2001). Ačkoliv u myši byl jednoznačně odhalen prenatální vliv chřipky na vývoj mozku, výsledky empirických studií vlivu chřipky na pozdější rozvoj schizofrenie u člověka jsou nejednoznačné. Za posledních 20 let byla provedena

řada studií na toto téma. Jednu z větších prací publikovali Takei a kolektiv (1996). Ti pracovali se vzorkem 9 462 pacientů trpících schizofrenií, u nichž zjišťovali, zda se pacienti rodí v měsících následujících po chřipkové epidemii. Tímto postupem zjistili, že je vyšší podíl osob (nárůst prevalence schizofrenií o 12% na každých 100 000 případů chřipky), které se narodili 4 měsíce po chřipkové epidemii. U těch tedy byla předpokládaná prenatální expozice chřipce 6. gestační měsíc. K podobným výsledkům dospěla i první takto koncipovaná studie, která byla provedena ve Finsku (Mednick et al. 1988) či studie Barra a kolektivu (1990) z Dánska. V Japonsku podobnou studii zpracovali Izumoto a kolektiv (1999), kteří zjistili vyšší riziko schizofrenie u osob narozených po období chřipkové epidemie, ale pouze u žen. Jiné studie však nezjistily jakýkoliv vztah mezi expozicí chřipce a rizikem vzniku schizofrenie. Například Susser a kolektiv (1994) pracovali s pacienty trpícími schizofrenií, kteří se narodili v roce 1958, tudíž během prenatálního vývoje byli vystaveni epidemii chřipky typu A2 v roce 1957. Susser nezjistil zvýšené riziko u osob narozených v roce 1958 oproti osobám, narozeným ve stejných měsících v jiné roky. Ani meta-analýza z roku 2010 (Selten et al. 2010) nepotvrdila vztah mezi prenatálním vývojem jedince v období chřipkové epidemie a pozdějším vznikem schizofrenie. Všechny tyto studie však pracují s daty, která vypovídají pouze statisticky o celkové prevalenci chřipky v populaci.

Přesnější mohou být studie zaměřené na to, zda konkrétní pacient byl prenatálně exponován chřipce, neboli, zda byla jeho matka infikována chřipkou v průběhu těhotenství. Metodou, jak zjistit případnou expozici matky, je vyšetřit u osob trpících schizofrenií maternální sérum na protilátky proti viru chřipky. Brown a kolektiv (2004) toto učinili a vyšlo jim nesignifikantně vyšší riziko schizofrenie u osob, jejichž matky byly infikovány virem chřipky v prvním trimestru těhotenství, kdežto infekce v druhém a třetím trimestru již riziko nezvyšovala. Podobně koncipovaná studie (Ellman et al. 2009) dospěla ke stejnému závěru.

Za zmínku stojí i studie (Niebuhr et al. 2008), která se zabývala hodnotami protilátek proti viru chřipky u dospělých osob, u nichž se později vyvinula schizofrenie. Tato studie neodhalila žádný vztah mezi hodnotou protilátek a rizikem schizofrenie.

3.14.3 Virus Epstein-Baarové (EBV)

Amminger a kolektiv (2007) prokázali negativní korelaci mezi hladinou protilátek proti EBV a závažností pozitivních symptomů schizofrenie. Proč tomu tak je, není známo. Niebuhr a kolektiv (2008) neobjevil žádný vztah mezi hodnotami protilátek proti EBV a rizikem rozvoje schizofrenie.

3.14.4 Herpes simplex virus (HSV)

Nebyla nalezena asociace mezi psychózami a prenatální expozicí viru HSV-1 (Buka et al. 2001; Mortensen et al. 2007). U dospělých osob však byla zjištěna zvýšená hladina sérových protilátek proti HSV-1 u první epizody schizofrenie. Taktéž byla u osob HSV-1 pozitivních zaznamenána hypotrofie šedé hmoty v určitých mozkových regionech (Prasad et al. 2007).

Naproti tomu u HSV-2 se zdá být riziková prenatální expozice. Buka a kolektiv (2001) potvrdili signifikantně vyšší riziko schizofrenie a dalších psychóz u osob, jejichž matky měly na konci těhotenství protilátky proti HSV-2. K témuž výsledku pak Buka s kolektivem dospěli i o 7 let později (2008) v práci, která byla provedena na větším vzorku. Mortensenova, ani Brownova studie však nenašla žádnou asociaci mezi hodnotou maternálních protilátek proti HSV-2 a rizikem vzniku schizofrenie (Mortensen et al. 2007; Brown et al. 2006). Brown a Derkots (2010) nabízí jako možné vysvětlení vyšší podíl afro-američanů v obou konkurenčních studiích (Buka et al. 2001; Buka et al. 2008). Ti tvoří v těchto studiích velký podíl osob trpících HSV-2. Je možné, že tato populace je náchylnější ke vzniku schizofrenie, proto je snazší zde asociaci prokázat.

Hodnota IgG protilátek proti HSV-2 měřená v dospělosti nevykazuje souvislost s rizikem rozvoje schizofrenie (Niebuhr et al. 2008).

3.14.5 Lidský herpes virus 6 (HHV-6)

Studie Niebuhra a kolektivu (2008) odhalila, že osoby, mající v dospělosti protilátky proti HHV-6, mají signifikantně vyšší riziko následného vzniku schizofrenie.

3.14.6 Cytomegalovirus (CMV)

Výsledky studií, zabývajících se rolí CMV jako rizikového faktoru pro vznik schizofrenie, jsou rozporuplné. Pokud má tento faktor na vznik schizofrenie vliv, pak se pravděpodobně tento vliv projevuje pouze u postnatálně získaných CMV infekcí. Ačkoliv Torrey a kolektiv (1982) prokázali vztah mezi protilátkami proti CMV v cerebrospinálním moku a rizikem vzniku schizofrenie, Rimon a kolektiv (1986) jeho závěry nepotvrdili. Dalman a kolektiv (2008) následně provedli studii, která ukazuje vztah mezi infekcí CMV v dětství a rizikem vzniku schizofrenie. Souvislost mezi rizikem vzniku schizofrenie a hodnotou protilátek proti CMV v krvi však v další studii nevyšla signifikantně (Niebuhr et al. 2008).

Souvislost mezi maternálními IgG protilátkami proti CMV a rizikem vzniku schizofrenie nebyla nalezena (Buka et al. 2001).

3.14.7 Zarděnky (Rubeola)

Brown a kolektiv (2001) prokázali souvislost mezi prenatální expozicí viru zarděnek a vyšším rizikem vzniku schizofrenie. U 20% osob, které byly vystaveny prenatální expozici viru rubeoly, se později vyvinula schizofrenie či jiná choroba ze spektra schizofrenie blízkých chorob. Jiná studie (Buka et al. 2001) však neprokázala souvislost mezi maternálními IgG protilátkami proti viru zarděnek a rizikem vzniku schizofrenie.

3.14.8 Chlamydia trachomatis

Studie (Buka et al. 2001) neprokázala souvislost mezi maternálními IgG protilátkami proti bakterii *Chlamydia trachomatis* a rizikem vzniku schizofrenie.

3.14.9 Mechanismus působení infekcí

Mechanismus působení infekcí na vyvíjející se plod není dosud dobře znám. V zásadě existují dvě hypotézy, které se navzájem nepopírají (Brown & Derkits 2010). První z nich soudí, že poškození plodu je dáno jedinečným působením každého patogenu. Pro tento mechanismus by svědčil fakt, že některé infekce mají větší vliv na vznik schizofrenie než jiné. Taktéž se liší délka a období, kdy musí infekční agens působit, aby ovlivnilo vyvíjející se plod. Druhá hypotéza pak přikládá význam nespecifickým společným mechanismům, které se uplatňují při infekci. Mezi ty je možno zařadit společný účinek protilátek či tvorbu cytokinů. Tuto hypotézu podporují například studie, které zjistily, že stres u matky v době těhotenství značně zvyšuje riziko schizofrenie daného jedince (van Os & Selten 1998). Do jaké míry se která z hypotéz reálně uplatňuje, však není jasné.

Specifický mechanismus:

Specifický mechanismus působení infekce zahrnuje nepřímý vliv, například pomocí konkrétních protilátek zaměřených proti danému patogenu, a přímý vliv patogenu ve vyvíjejícím se organismu (Brown & Derkits 2010).

Toxoplasma gondii:

Prenatálně: Byla zjištěna korelace mezi hladinami maternálních IgG protilátek proti *Toxoplasma gondii* a pozdějším rizikem vzniku schizofrenie (Brown et al. 2005). Naskýtají se dvě otázky: co způsobuje zvýšení maternálních IgG protilátek proti toxoplasmě a jakým mechanismem toto způsobí náchylnost plodu k pozdějšímu rozvoji schizofrenie. Zvýšení maternálních IgG protilátek může nastat jednak z důvodu reaktivace infekce, jednak z důvodu perzistentní imunitní odpovědi proti parazitovi (Brown et al. 2005). Vliv aktivní infekce na činnost mozku u dospělých jedinců infikovaných *Toxoplasma gondii* ukazuje studie z roku 2001 (Yolken et al. 2001). Byl objeven vztah mezi zvýšenými hladinami IgM a IgG protilátek proti toxoplasmě a první epizodou schizofrenie. Avšak toto se děje v organismu, který je toxoplasmou infikován. Novorozenci, u kterých byla zjištěna náchylnost k rozvoji schizofrenie však neměli kongenitální infekci *Toxoplasma gondii*. Možným vysvětlením je vliv takzvaného toxofaktoru, teratogenně působícího toxinu produkovaného tachyzoity, aktivní formou *Toxoplasma gondii* (Grimwood et al. 1983). Toxofaktor způsobuje u myši poškození orgánů a u gravidních myši pak aborty a vysokou úmrtnost narozených jedinců. Účinek toxofaktoru u člověka bohužel není prozkoumán. Druhým možným vysvětlením je přímé působení protilátek. Protilátky z třídy IgG prostupují placentou a mohou působit teratogenně (Abir & Ornoy 1996). Zda a případně jak se uplatňují v patogenezi schizofrenie, není jasné. Nicméně pomocí přímého působení protilátek by bylo možné vysvětlit účinek na plod i v případě, že zvýšená maternální koncentrace IgG protilátek je dána perzistující imunitní odpovědí a nikoliv reaktivací infekce. Možné vysvětlení však

nastiňuje i Mortensen a kolektiv (2007), totiž, že zvýšená maternální koncentrace sérových protilátek proti toxoplasmě u matek jedinců, kteří později vyvinou schizofrenii, je indikátorem postnatální expozice *Toxoplasma gondii*, tedy jedinec se pravděpodobně nakazí až postnatálně.

Postnatálně: *Toxoplasma gondii* perzistuje doživotně v organismu v cystách ve formě málo aktivních bradyzoitů. Tyto cysty jsou uloženy zejména ve svalovině a mozku (Black & Boothroyd 2000). Za ne příliš objasněných okolností může dojít k reaktivaci bradyzoita zpět do formy aktivního tachyzoita. Byly provedeny studie, které nepřímo ukazují souvislost mezi aktivní infekcí *Toxoplasma gondii* a nástupem schizofrenie (Yolken et al. 2001), avšak myslelo se, že samotná přítomnost cyst v organismu se nijak neprojevuje. Flegr však zjistil, že latentní infekce *Toxoplasma gondii* vede ke změnám chování a osobnostních charakteristik u infikovaných jedinců (Flegr & Hrdý 1994; Flegr et al. 1996) a intenzita těchto změn navíc koreluje s délkou trvání infekce (Flegr et al. 2000). Tento jev může mít původ ve změnách hladin neuromediátorů v mozku. Flegr a kolektiv (2003) se zaměřili na osobnostní charakteristiky osob a dospěli k závěru, že infekce *Toxoplasma gondii* mění povahu člověka podobně, jako změny hladin dopaminu. Dopaminovou hypotézu vlivu *Toxoplasma gondii* pak podporují i výzkumy u myši (Stibbs 1985), kdy bylo zjištěno, že zatímco u myši s akutní formou toxoplasmózy nejsou koncentrace dopaminu v mozku změněny, u chronické toxoplasmózy se tyto koncentrace zvyšují. Podrobněji pak změny neurotransmiterů, včetně dopaminu, v mozku infikovaných myši ve své práci rozebírají Gatkowská a kolektiv (2013), kteří také zjistili významné rozdíly v odpovědi na toxoplasmózu mezi pohlavími. V současné době je obecně uznáváno, že dopamin hraje v patogenezi schizofrenie klíčovou roli (Carlsson 1988; Willner 1997; Davis et al. 1991).

Chřipka:

Dlouho se věřilo, že virus chřipky není schopen proniknout placentou, tudíž působí na vyvíjející se mozek pouze nepřímo, např. indukci tvorby cytokinů (Gilmore & Jarskog 1997). Pokusy na myších však ukázaly nejen průnik placentou i hematoencefalickou bariérou, ale také persistenci virové RNA v mozku novorozené myši i po 90 dnech po porodu (Aronsson et al. 2002).

Vztah mezi postnatální infekcí virem chřipky a zvýšeným rizikem rozvoje schizofrenie, nebyl objeven (Niebuhr et al. 2008).

Nespecifický mechanismus:

Protilátky

Protilátky mohou hrát roli ve vzniku schizofrenie. Byla například objevena úloha autoprotilátek proti mozkovým strukturám, které jsou přítomny u osob trpících schizofrenií (Baron et al. 1977). Studii zaměřenou na protilátky proti infekčním agens publikovali Buka a kolektiv (2001). Ti pracovali se vzorkem 27 osob trpících schizofrenií či jinými formami psychóz. Použili séra jejich matek odebraná na konci těhotenství a měřili jak celkové hladiny imunoglobulinů, tak specifické protilátky proti konkrétním infekcím. Detekovali signifikantně zvýšené celkové hodnoty IgG a IgM

protilátek v sérech, která patřila matkám osob trpících psychózami (včetně schizofrenie). Je známo, že IgG protilátky prostupují placentou a mohou působit teratogenně (Abir & Ornoy 1996).

Cytokiny

Jedním z nespecifických působků, které se uplatňují při infekcích, jsou cytokiny (Gilmore & Jarskog 1997). Ty jsou detekovatelné u novorozenců. Studie například zjistily, že u perinatálních infekčních komplikací je výrazně zvýšen IL-6 v krvi novorozence, naopak se snižují plasmatické koncentrace IL-1 β a TNF (Miller et al. 1990). Tyto cytokiny jsou navíc schopny procházet hematoencefalickou bariérou (Banks et al. 1994). Studie z roku 1997 (Dammann & Leviton 1997) pak prokázala vztah mezi intrauterinními infekcemi, hladinou IL-1, IL-6 a TNF v krvi novorozence a poškozením mozku.

4. DISKUSE

Vitamín D

V této rešerši jsem zpracovala celkem 13 rizikových faktorů pro vznik schizofrenie. Řada z nich spolu vzájemně souvisí, což napovídá, že některé zde uvedené rizikové faktory pravděpodobně slouží pouze jako nepřímý ukazatel jiného faktoru, jehož vliv je tím rozhodujícím. Jak naznačují Kinney a kolektiv (2009), možným společným jmenovatelem řady rizikových faktorů je deficit vitamínu D. Pokusila jsem se tuto hypotézu rozpracovat a doplnit i další rizikové faktory, které oni ve své práci, zaměřené na vitamín D, neuvádí.

Předpokládá se, že deficit vitamínu D od začátku těhotenství až po 24. měsíc života člověka hraje velkou roli při vývoji mozkových struktur a jeho nedostatek může vést k rozvoji schizofrenie (Kaludjerovic & Vieth 2010). Ačkoliv se dříve soudilo, že důležitější je vliv prenatální, bylo prokázáno, že suplementace vitamínem D v prvním roce života snižuje riziko vzniku schizofrenie a to zejména u mužů (McGrath et al. 2004). Je pravděpodobné, že vitamín D hraje významnou roli ve vývoji dopaminové dráhy (Cui et al. 2013), což je ve shodě s dopaminovou hypotézou vzniku schizofrenie. Přesné mechanismy účinku vitamínu D, stejně jako míra prenatálního a postnatálního působení na vývoj mozku, jsou nadále předmětem výzkumu.

Prekurzory vitamínu D vznikají v kůži působením UV zářením. Názorným ukazatelem možného vlivu vitamínu D je vyšší prevalence schizofrenie u afro-americké populace (Bresnahan et al. 2007). Dále byla zjištěno až 4,5x vyšší riziko vzniku schizofrenie u druhé generace migrantů pocházejících z oblastí, kde převažuje tmavá barva pleti (Cantor-Graae et al. 2005). Proč se zvyšuje riziko schizofrenie i u první generace migrantů, tedy těch, kteří se narodili ještě v původní zemi? Je možné, že při vzniku schizofrenie hraje roli i deficit vitamínu D v průběhu dospívání a dospělosti, jak naznačuje pilotní studie provedená na myších (Groves et al. 2013). U osob trpících schizofrenií byly naměřeny významně nižší sérové koncentrace vitamínu D než u kontrol (Itzhaky et al. 2012). Studie na téma deficitu vitamínu D v průběhu dospívání a jeho vlivu na vznik schizofrenie u lidí by mohla přinést osvětlení této otázky.

Podobné vysvětlení jako tmavá barva pleti migrantů coby rizikového faktoru má i vliv vyšší zeměpisné šířky a chladnějšího klimatu (Holick 1995; Kinney et al. 2009). Ve vyšších zeměpisných šířkách je menší dopad přímého slunečního záření. Chladnější klima pak nutí osoby více se oblékat, tudíž se snižuje plocha nezakryté kůže, ve které by se mohl tvořit vitamín D. Takto lze vysvětlit i vyšší prevalenci schizofrenie v arabských zemích, kde se obyvatelstvo tradičně zahaluje (Kadasah et al. 2011; Elarabi et al. 1983).

Rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie je narození a vyrůstání ve městech oproti venkovu. V nedávné studii bylo zjištěno, že prenatální expozice urbánnímu prostředí snižuje hladinu vitamínu D u novorozenců (Baiz et al. 2012).

Děti narozené v zimních měsících, zejména v lednu a únoru, mají vyšší riziko vzniku schizofrenie. Ačkoliv dříve hojně uznávaná hypotéza hovořila o expozici podzimním epidemiím

chřipky, Juzeniene odhalil, že tyto epidemie jsou ve skutečnosti nejčastější právě v zimě, což koreluje s minimálními hladinami vitamínu D v populaci (Juzeniene et al. 2010). Zatímco chřipka ovlivňuje vývoj mozku pouze prenatálně (Brown et al. 2004), vitamín D se uplatňuje jak prenatálně, tak postnatálně. Nabízí se tedy možnost, že korelace mezi jeho nejnižší hladinou v séru matky v době porodu a pozdějším zvýšeným rizikem schizofrenie u potomka, není náhoda. Zda je skutečně významnější deficit vitamínu D v době narození jedince než v období prenatálním či postnatálním, a jakým mechanismem by tento deficit působil, není zatím prozkoumáno.

Taktéž rozdily ve stravovacích návycích, kdy vyšší konzumace esenciálních mastných kyselin vede ke snížení prevalence schizofrenie, lze vysvětlit pomocí vlivu vitamínu D. Akter a kolektiv (2012) ve své meta-analýze vychází ze studií, které berou v úvahu jako zdroj esenciálních mastných kyselin rybí olej. Ryby a rybí olej jsou však také významným zdrojem vitamínu D.

Vitamínu D může být i onou rozhodující živinou u těhotných žen s malnutricí, například těch, které byly vystaveny hladomoru.

Prozánětlivé cytokiny

Druhým společným jmenovatelem, jehož vliv by mohl stát za některými zmíněnými rizikovými faktory, je prenatální působení prozánětlivých cytokinů. Vliv prozánětlivých cytokinů na rozvoj schizofrenie je v poslední době intenzivně zkoumán (Fineberg & Ellman 2013). Prozánětlivé cytokiny se uplatňují jak u infekcí (Gilmore & Jarskog 1997), tak pravděpodobně i u prenatálně působícího stresu (Holloway et al. 2013). Taktéž komplikace v těhotenství a při porodu, ač se na první pohled zdá tato skupina značně heterogenní, možná účinkují podobným mechanismem – přes prozánětlivé cytokiny. IL-1 β je asociovaný s perinatálními komplikacemi, jako je například neodkladný Císařský řez či vaginální vyvolání porodu (Miller et al. 1990). Souvislost mezi gestačním diabetem a zvýšeným rizikem schizofrenie by mohla být také výsledkem působení cytokinů (Gomes et al. 2013).

Nicméně i v těchto případech může hrát významnou roli vitamín D. Zde je potřeba se zaměřit na mechanismus, jakým vitamín D v organismu účinkuje. Vitamín D je znám svými imunomodulačními účinky. Aktivně reguluje hladiny cytokinů, zejména snižuje prozánětlivé cytokiny (Barker et al. 2013). Je otázkou, zda prozánětlivé cytokiny samy vedou k rozvoji schizofrenie, či zda jde pouze o indikátor nízké hladiny vitamínu D. Je například doloženo, že deficit vitamínu D sám o sobě zvyšuje riziko preeklampsie (Bodnar et al. 2007). Tato problematika není zatím dostatečně prozkoumána a bylo by potřeba provést studii, která se bude zaměřovat právě na vzájemný vliv prozánětlivých cytokinů a vitamínu D a na pozdější riziko rozvoje schizofrenie.

Vitamín D se v případě infekcí uplatňuje i jinak. Je známo, že vitamín D působí pozitivně na obranyschopnost organismu. Každoroční epidemie chřipky velmi přesně spadají do období nejnižších koncentrací vitamínu D v krvi (Cannell et al. 2006; Juzeniene et al. 2010). Je tedy pravděpodobné, že vyšší koncentrace vitamínu D v krvi v průběhu těhotenství brání onemocnění matky infekčním agens. Zajímavá je otázka, jak naopak infekce mění hladinu vitamínu D v organismu.

Další rizikové faktory

Samostatnou kapitolu tvoří infekce parazitem *Toxoplasma gondii*. Bylo zjištěno, že *Toxoplasma gondii* zvyšuje in vitro hladinu dopaminu v savčích neuronech (Prandovszky et al. 2011). Taktéž při analýze myších mozků byly nalezeny změny v hladinách dopaminu, avšak výsledky těchto studií nejsou jednoznačné (Stibbs 1985; Gatkowska et al. 2013). Je tedy nezbytné pokračovat ve výzkumech vlivu toxoplazmy na hladiny dopaminu v mozku. Taktéž infekce toxoplasmou však souvisí s vitamínem D. Zvýšením obranyschopnosti organismu bude vitamín D působit pravděpodobně protektivně vůči onemocněním toxoplasmou podobně jako u jiných infekcí. Zajímavější je však vliv vitamínu D na latentní infekci *Toxoplasma gondii*. Bylo zjištěno, že vitamín D inhibuje intracelulární růst parazita (Rajapakse et al. 2007). Nicméně infekce toxoplasmou pravděpodobně zůstává sama o sobě významným rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie.

Další rizikový faktor, cannabis, pravděpodobně působí přímým zvyšováním koncentrace dopaminu v určitých částech mozku (Tanda et al. 1997). Zajímavý je ale jev, že uživatelé cannabis žijící ve městech mají vyšší riziko vzniku schizofrenie než uživatelé cannabis žijící na venkově (Kuepper et al. 2011). Nabízí se tak otázka, zda i tady se neprojevuje synergický efekt nedostatku vitamínu D.

Limity práce a další směry výzkumu

Tato práce se zabývá pouze několika málo rizikovými faktory pro vznik schizofrenie. Revize více rizikových faktorů může odhalit faktory, které nekorespondují ani s jedním z nastíněných klíčových vlivů a vnést do problematiky rizika vzniku schizofrenie nové světlo.

Tato práce se z kapacitních důvodů nemohla věnovat vlivu rizikovým faktorům ve vztahu k pohlaví. Práce, která by se zaměřila právě na rozdíly mezi rizikovými faktory u žen a u mužů by také byla přínosná.

Práce nezohledňuje to, zda daný rizikový faktor ovlivňuje vznik schizofrenie, jako úzce definované diagnózy, nebo více chorob z širšího spektra schizofrenních chorob. Takto zaměřená práce by mohla pomoci odhalit přesné mechanismy, které se uplatňují na úrovni mozku a liší se u jednotlivých diagnóz.

5. ZÁVĚR

Tato práce podává systematický a v rámci možností daných rozsahem a formátem bakalářské práce úplný přehled poznatků o rizikových faktorech pro vznik schizofrenie a poukazuje na jejich vzájemné vztahy.

Dosud se převážná většina studií věnovala pouze jednomu faktoru, ačkoliv je velmi pravděpodobné, že právě vzájemné vztahy mezi těmito faktory nám pomohou poodhalit podstatu vzniku schizofrenie. V této práci podrobněji rozebírám možnou klíčovou roli vitamínu D a okrajově diskutuji i druhou skupinu podezřelých faktorů, kterými jsou pak prozánětlivé cytokiny.

Za rozhodující ve výzkumu rizika vzniku schizofrenie považuji provedení studií, které se zaměří přímo na vliv vitamínu D a to jak na jeho působení prenatální, tak na jeho působení postnatální. Důležité je i zjistit, jakou roli hrají v rozvoji schizofrenie prozánětlivé cytokiny a jak působení prozánětlivých cytokinů interferuje s působením vitamínu D.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Abir, R. & Ornoy, A., 1996. Teratogenic IgG from sera of women with spontaneous abortions seem to induce anomalies and yolk sac damage in rat embryos. A possible method to detect abortions of immunologic origin. *American Journal of Reproductive Immunology*, 35(2), pp.93–101.
- Akter, K. et al., 2012. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(2), pp.132–9.
- Al-abdulkareem, A.A. & Ballal, S.G., 1998. Consanguineous marriage in an urban area of Saudi Arabia: Rates and adverse., *Journal of community health*, 23(1), pp.75–83.
- Amminger, G.P. et al., 2007. Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biological psychiatry*, 61(10), pp.1215–7.
- Anderson, J.E. et al., 2002. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 58(2-3), pp.123–34.
- Aronsson, F. et al., 2002. Persistence of viral RNA in the brain of offspring to mice infected with influenza A/WSN/33 virus during pregnancy. *Journal of NeuroVirology*, 8(4), pp.353–357.
- Arseneault, L. et al., 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 184, pp.110–7.
- Baiz, N. et al., 2012. Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin D levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(11), pp.4087–4095.
- Banks, W.A., Kastin, A.J. & Gutierrez, E.G., 1994. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neuroscience Letters*, 179(1–2), pp.53–56.
- Barker, T. et al., 2013. Circulating pro-inflammatory cytokines are elevated and peak power output correlates with 25-hydroxyvitamin D in vitamin D insufficient adults. *European journal of applied physiology*, 113(6), pp.1523–34.
- Baron, M. et al., 1977. Tissue-binding factor in schizophrenic sera: a clinical and genetic study. *Biological Psychiatry*, 12, pp.199–219.
- Barr, C., Mednick, S. & Munk-Jorgensen, P., 1990. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia: A 40-year study. *Archives of General Psychiatry*, 47(9), pp.869–874.
- Bennett, M.R., Farnell, L. & Gibson, W.G., 2013. Fiber pathway pathology, synapse loss and decline of cortical function in schizophrenia. *PloS one*, 8(4), p.e60518.
- Black, M.W. & Boothroyd, J.C., 2000. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 64(3), pp.607–23.
- Bodnar, L.M. et al., 2007. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(9), pp.3517–22.
- Boyd, J.H., Pulver, a E. & Stewart, W., 1986. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 12(2), pp.173–86.
- Bradbury, T.N. & Miller, G. a, 1985. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological Bulletin*, 98(3), pp.569–94.

- Brandtzaeg, P., 2010. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *The Journal of pediatrics*, 156(2 Suppl), pp.S8–15.
- Bresnahan, M. et al., 2007. Race and risk of schizophrenia in a US birth cohort: another example of health disparity? *International journal of epidemiology*, 36(4), pp.751–8.
- Brown, A.S. et al., 2005. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American journal of psychiatry*, 162(4), pp.767–73.
- Brown, A.S. et al., 1996. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), pp.71–85.
- Brown, A.S. et al., 2006. No evidence of relation between maternal exposure to herpes simplex virus type 2 and risk of schizophrenia? *The American journal of psychiatry*, 163(12), pp.2178–80.
- Brown, A.S. et al., 2001. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological psychiatry*, 49(6), pp.473–486.
- Brown, A.S. et al., 2004. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 61(8), pp.774–80.
- Brown, A.S. & Derkits, E.J., 2010. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American journal of psychiatry*, 167(3), pp.261–80.
- Brown, A.S. & Susser, E.S., 2008. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), pp.1054–63.
- Buka, S.L. et al., 2008. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biological Psychiatry*, 63(8), pp.809–815.
- Buka, S.L. et al., 2001. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of general psychiatry*, 58(11), pp.1032–7.
- Callicott, J.H. et al., 2005. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(24), pp.8627–32.
- Cannell, J.J. et al., 2006. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and infection*, 134(6), pp.1129–1140.
- Cannon, M. et al., 2002. Reviews and overviews obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, (July), pp.1080–1092.
- Cantor-Graae, E. et al., 2003. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 182, pp.117–22.
- Cantor-Graae, E. & Selten, J., 2005. Reviews and overviews schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry*, (January), pp.12–24.
- Carlsson, A., 1988. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1(3), pp.179–186.
- Couvreur, J., 1974. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the foetus. *Journal of Urban Health : Bulletin of the New York Academy of Medicine*, February; 50(2): 146–159.
- Cui, X. et al., 2013. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*, 236, pp.77–87.

- Dalman, C. et al., 2008. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *The American journal of psychiatry*, 165(1), pp.59–65.
- Dammann, O. & Leviton, A., 1997. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res*, 42(1), pp.1–8.
- Dassa, D. et al., 1996. Season of birth and schizophrenia: sex difference. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 20(2), pp.243–51.
- Davis, K.L. et al., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), pp.1474–86.
- Dohrenwend, B.P. et al., 1992. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5047), pp.946–52.
- Duff, B.J. et al., 2013. Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression: A systematic review. *Schizophrenia research*, 147(1), pp.1–13.
- Elarabi, M. et al, 1983. Sunlight and vitamin D status. *American journal of clinical nutrition*, 38 (1), pp.129–132.
- Ellman, L.M. et al., 2009. Cognitive functioning prior to the onset of psychosis: the role of fetal exposure to serologically determined influenza infection. *Biological psychiatry*, 65(12), pp.1040–7.
- Elvevåg, B. a Goldberg, T.E., 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical reviews in neurobiology*, 14(1):1-21.
- Eriksson, U.J., 2009. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 14(2), pp.85–93.
- Fatemi, S.H. et al., 1999. Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Molecular psychiatry*, 4(2), pp.145–54.
- Fatemi, S.H., Kroll, J.L. & Sary, J.M., 2001. Altered levels of Reelin and its isoforms in schizophrenia and mood disorders. *Neuroreport*, 12(15), pp.3209–3215.
- Fineberg, A.M. & Ellman, L.M., 2013. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 73(10), pp.951–66.
- Flegr, J. et al., 2003. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biological Psychology*, 63(3), pp.253–268.
- Flegr, J. et al., 1996. Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. *Parasitology*, 113(1), pp.49–54.
- Flegr, J. & Hrdý, I., 1994. Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors. *Folia parasitologica*, 41(2), pp.122–6.
- Flegr, J., Kodym, P. & Tolarova, V., 2000. Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biological Psychology*, 53(1), pp.57–68.
- Folnegović, Z. & Folnegović-Smalc, V., 1992. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. *Journal of epidemiology and community health*, 46(3), pp.248–55.

- Gatkowska, J. et al., 2013. Sex-dependent neurotransmitter level changes in brains of *Toxoplasma gondii* infected mice. *Experimental parasitology*, 133(1), pp.1–7.
- Gilmore, J.H. & Jarskog, L.F., 1997. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 24(3), pp.365–7.
- Goldner, E.M. et al., 2002. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 47(9), pp.833–43.
- Gomes, C.P. et al., 2013. Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 69(6), pp.545–57.
- Grant, W.B. & Holick, M.F., 2005. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 10(2), pp.94–111.
- Grimwood, B., O'Connor, G. & Gaafar, H. a., 1983. Toxofactor associated with *Toxoplasma gondii* infection is toxic and teratogenic to mice. *Infection and immunity*, 42(3), pp.1126–35.
- Groves, N.J. et al., 2013. Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice. *Behavioural Brain research*, 241, pp.120–131.
- Hanzawa, S. et al., 2009. Family stigma and care burden of schizophrenia patients: Comparison between Japan and Korea. *Asia-Pacific Psychiatry*, 1(3), pp.120–129.
- Holick, M.F., 1995. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *American journal of clinical nutrition*, 61(3, S), pp.S638–S645.
- Holick, M.F., 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease 1 – 4. *American journal of clinical nutrition*, 80, pp.1678–1688.
- Holloway, T. et al., 2013. Prenatal stress induces schizophrenia-like alterations of serotonin 2A and metabotropic glutamate 2 receptors in the adult offspring: role of maternal immune system. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(3), pp.1088–98.
- Hotta, Y. et al., 2011. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(2), pp.636–9.
- Howes, O.D. & Kapur, S., 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), pp.549–62.
- Hulshoff Pol, H.E. et al., 2000. Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 157(7), pp.1170–2.
- Chen, Y.-H., Lee, H.-C. & Lin, H.-C., 2009. Prevalence and risk of atopic disorders among schizophrenia patients: A nationwide population based study. *Schizophrenia research*, 108(1-3), pp.191–196.
- Christensen, O. & Christensen, E., 1988. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78(5), pp.587–591.
- Itzhaky, D. et al., 2012. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Israel medical association journal*, 14(2), pp.88–92.
- Izumoto, Y., Inoue, S. & Yasuda, N., 1999. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biological psychiatry*, 46(1), pp.119–24.

- Johnstone, M. et al., 2011. DISC1 in schizophrenia: genetic mouse models and human genomic imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), pp.14–20.
- Juzeniene, A. et al., 2010. The seasonality of pandemic and non-pandemic influenzas: the roles of solar radiation and vitamin D. *International journal of infectious disease: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14(12), pp.e1099–105.
- Kadasah, S., Arfin, M. & Tariq, M., 2011. HLA-DRB1 association with schizophrenia in Saudi Arabian patients. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 15(2), pp.112–7.
- Kaludjerovic, J. & Vieth, R., 2010. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55(6), pp.550–560.
- Kelly, B.D. et al., 2010. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia research*, 116(1), pp.75–89.
- Kestler, L.P., Walker, E. & Vega, E.M., 2001. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behavioural pharmacology*, 12(5), pp.355–371.
- Khashan, A.S. et al., 2008. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of general psychiatry*, 65(2), pp.146–52.
- Kinney, D.K. et al., 2009. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), pp.582–95.
- Kohn, M.L., 1969. Social class and schizophrenia: a critical review and a reformulation. *Schizophrenia Bulletin*, 1(7), pp.60–79.
- Kuepper, R. et al., 2011. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychological medicine*, 41(10), pp.2121–9.
- Kurumatani, T. et al., 2004. Teachers' knowledge, beliefs and attitudes concerning schizophrenia - a cross-cultural approach in Japan and Taiwan. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(5), pp.402–9.
- Lago, E.G. et al., 2009. Toxoplasma gondii antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 28(4), pp.345–51.
- Leask, S.J. et al., 2000. No association between breast-feeding and adult psychosis in two national birth cohorts. *The British Journal of Psychiatry* 177, pp.218–221.
- Lewis, G. & David, A., 1992. Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340(8812), p.137.
- Machon, R.A., Mednick, S.A. & Schulsinger, F., 1983. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high-risk sample. *The British Journal of Psychiatry* 143(oct), pp.383–388.
- Mathieson, I., Munafò, M.R. & Flint, J., 2012. Meta-analysis indicates that common variants at the DISC1 locus are not associated with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 17(6), pp.634–41.
- Matrhyse, T. & Hospital, G., 1973. Antipsychotic drug actions: the neuropathology of schizophrenia. *Federation proceedings*, 205(2), pp.200–205.
- McGrath, J., 1999. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia research*, 40(3), pp.173–7.

- McGrath, J. et al., 2004. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia research*, 67(2-3), pp.237–45.
- Mednick, S. et al., 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45(2), pp.189–192.
- Miller, L.C. et al., 1990. Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor: Cord blood levels and cellular production. *The Journal of pediatrics*, 117(6), pp.961–965.
- Mortensen, P.B. et al., 2007. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biological psychiatry*, 61(5), pp.688–93.
- Niebuhr, D.W. et al., 2008. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *The American journal of psychiatry*, 165(1), pp.99–106.
- O’Callaghan, E. et al., 1995. Confinement of winter birth excess in schizophrenia to the urban-born and its gender specificity. *The British Journal of Psychiatry*, 166(1), pp.51–54.
- Van Os, J. & Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), pp.635–45.
- Van Os, J. & Selten, J.P., 1998. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry*, 172 (4), pp.324–326.
- Prandovszky, E. et al., 2011. The neurotropic parasite Toxoplasma gondii increases dopamine metabolism. *PLoS ONE*, 6(9).
- Prasad, K.M.R. et al., 2007. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12(1), pp.105–13, 1.
- Rajapakse, R. et al., 2007. 1,25(OH)2D3 inhibits in vitro and in vivo intracellular growth of apicomplexan parasite Toxoplasma gondii. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), pp.811–4.
- Rimon, R., Ahokas, A. & Palo, J., 1986. Serum and cerebrospinal-fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73(6), pp.642–644.
- Saha, S. et al., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5), p.e141.
- Selten, J.P. et al., 2001. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to The Netherlands. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, pp.367–72.
- Selten, J.-P. et al., 2010. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), pp.219–28.
- Schaefer, C.A. et al., 2000. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), pp.275–286.
- Song, W. et al., 2008. Identification of high risk DISC1 structural variants with a 2% attributable risk for schizophrenia. *Biochemical and biophysical research communications*, 367(3), pp.700–6.
- Sorensen, H.J. et al., 2005. Breastfeeding and risk of schizophrenia in the Copenhagen Perinatal Cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(1), pp.26–29.
- Stibbs, H.H., 1985. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in Toxoplasma-gondii infected mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 79(2), pp.153–157.

- Susser, E. et al., 1994. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *The American journal of psychiatry*, 151(6), pp.922–4.
- Susser, E. et al., 1998. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biological psychiatry*, 44(2), pp.141–3.
- Susser, E.S. & Lin, S.P., 1992. Schizophrenia after prenatal exposure to The Dutch Hunger winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), pp.983–988.
- Takei, N. et al., 1996. Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biological psychiatry*, 40(9), pp.817–24.
- Tanda, G., Pontieri, F.E. & Chiara, G. Di, 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science*, 276 (5321), pp.2048–2050.
- Torrey, E.F. et al., 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), pp.729–36.
- Torrey, E.F., 1992. Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), pp.159–70.
- Torrey, E.F. et al., 2001. Risk factors and confounders in the geographical clustering of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 49(3), pp.295–9.
- Torrey, E.F. et al., 1997. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia research*, 28(1), pp.1–38.
- Torrey, E.F. & Bowler, A., 1990. Geographical distribution of insanity in America-evidence for an urban factor. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4), pp.591–604.
- Torrey, E.F., Rawlings, R. & Yolken, R.H., 2000. The antecedents of psychoses: a case – control study of selected risk factors. *Schizophrenia research*, 46(1), pp.17–23.
- Torrey, E.F. & Yolken, R.H., 1995. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophrenia Bulletin*, 21(2), pp.167–71.
- Torrey, E.F., Yolken, R.H. & Winfrey, C.J., 1982. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal-fluid of schizophrenic patients detected by enzyme-immunoassay. *Science* 216(4548), pp.892–894.
- Varma, V.K. et al., 1997. First-onset schizophrenia in the community: relationship of urbanization with onset, early manifestations and typology. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 96(6), pp.431–8.
- Watson, C. et al., 1984. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Archives of General Psychiatry*, 41(1), pp.85–90.
- Watson, P.E. & McDonald, B.W., 2007. Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth. *European journal of clinical nutrition*, 61(11), pp.1271–80.
- Willner, P., 1997. The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects. *International Clinical PsychoPharmacology*, 12(6), pp.297–308.
- Yolken, R.H. et al., 2001. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(5), pp.842–4.

- Yolken, R.H., Dickerson, F.B. & Torrey, E.F., 2009. Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite immunology*, 31(11), pp.706–15.
- Yolken, R.H. & Torrey, E.F., 1995. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clinical microbiology reviews*, 8(1), pp.131–45.
- Yuksel, P. et al., 2010. The role of latent toxoplasmosis in the aetiopathogenesis of schizophrenia-the risk factor or an indication of a contact with cat? *Folia parasitologica*, 57(2), pp.121–128.
- Zahid, M. a et al., 2004. Psychiatric morbidity among housemaids in Kuwait. Prevalence of psychiatric disorders in the hospitalized group of housemaids. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 13(5), pp.249–54.
- Zammit, S. et al., 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for historical cohort study. *British Medical Journal*, 325(1), pp.1–5.