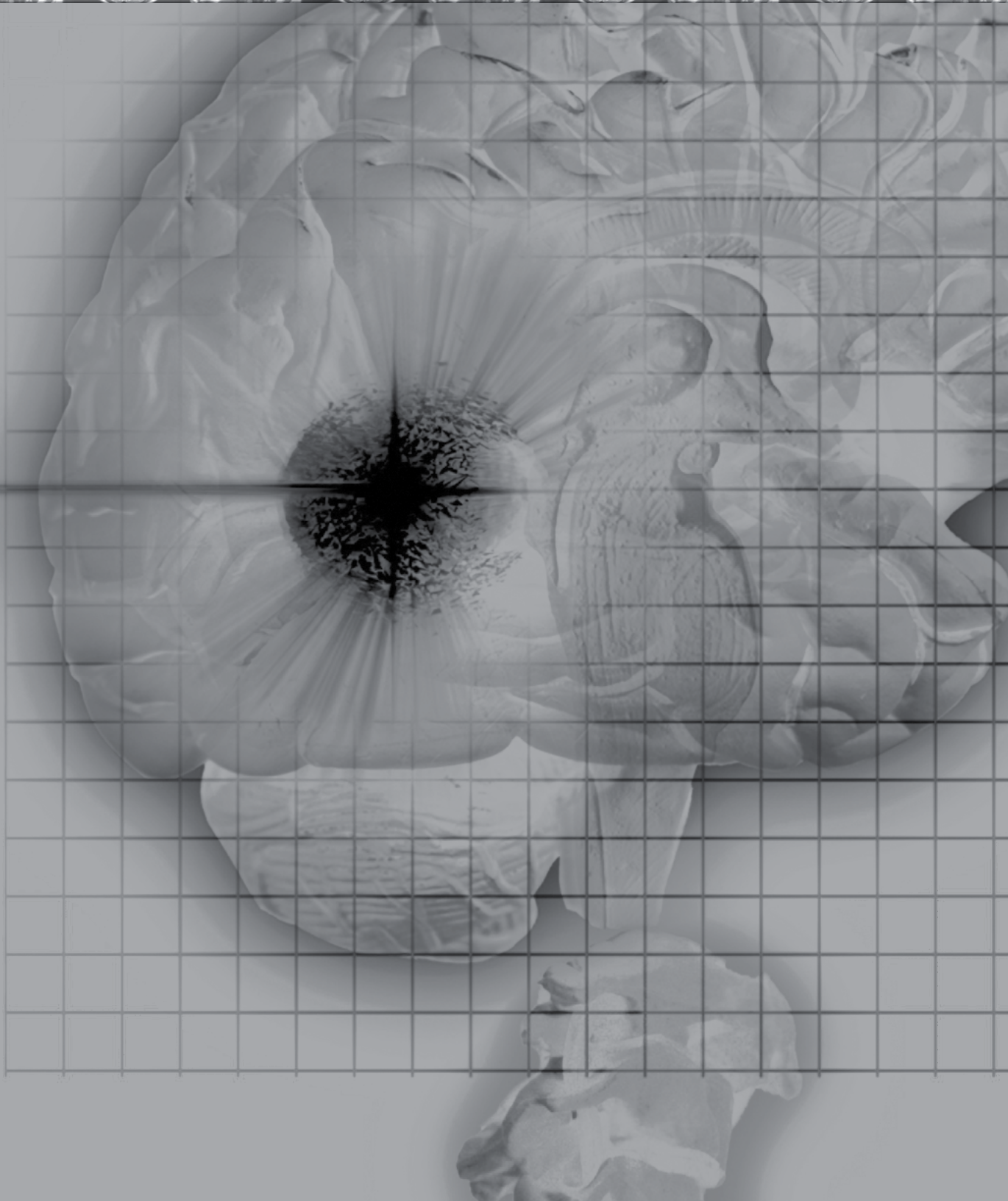
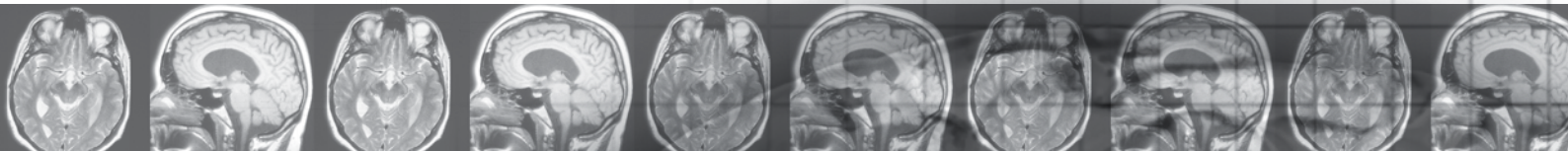


Overdracht en persistentie van schizofrenie

A De Nayer, A Masson, M Floris, L Mallet, O Pirson, B Delatte, MA Domken, V Dubois, B Gillain, E Stillemans, J Detraux



Inhoudstafel

0. Inleiding	4
1. Voortplanting, fertiliteit en fecunditeit	4
2. Epidemiologie en variatie van schizofrenie in de loop der tijd	4
3. Factoren met een negatieve invloed op de fertiliteit en fecunditeit van patiënten met schizofrenie: de aandoening en de gevolgen ervan	6
3.1. De aandoening op zich	6
3.2. Institutionalisering	6
3.3. Verlangen en seksueel functioneren: bijwerkingen van antipsychotica	6
3.4. Middelenabusus	6
3.4.1. Roken	6
3.4.2. Alcohol	6
3.4.3. Cannabis	7
3.5. Gedwongen sterilisatie	7
4. Factoren met een positieve invloed op de prevalentie	7
4.1. Hoge prevalentie van schizofrenie en voortplantingsproblemen: hypothesen	7
4.2. Evolutiehypothese: persistentie van schizofrenie, gevolg van een evolutief voordeel	7
4.3. Het voortbestaan na de Homo sapiens	7
4.4. Telomeren, apoptose en <i>de novo</i> genetische mutaties	8
4.5. Omgevingsfactoren	9
4.5.1. Infectieuze factoren	9
4.5.2. Voedingsfactoren, voedingstekorten	10
4.5.3. Verloskundige complicaties	10
4.5.4. Psychoaffectieve trauma's	10
4.5.5. Stedelijke omgeving	11
4.5.6. Migratie	11
4.5.7. Cannabis	11
5. Conclusie	11

0. Inleiding

Dit artikel is ontstaan uit een interview met de hoofdauteur over de alomtegenwoordigheid en de persisterende prevalentie van schizofrenie bij ongeveer 1% van de wereldbevolking en dat ondanks een voortplantingsgebrek dat er, logischerwijs, toe zou moeten leiden dat we de aandoening zien verdwijnen.

Het lage voortplantingsvermogen van patiënten met schizofrenie werd dikwijls aangetoond: ze trouwen niet alleen minder dan de totale bevolking, maar tevens minder dan patiënten met een andere psychische aandoening. Die vaststelling is in overeenstemming met wat we intuïtief aanvoelen. Voortplanting impliceert immers heel wat sociale factoren zoals het vermogen om mensen te leren kennen, affectieve stabiliteit of het vermogen om een levensproject op te bouwen. Deze sociale factoren zijn evenwel aangetaast door de ernst van deze psychische aandoening en kunnen aan de basis liggen van het minder hoge vruchtbaarheidscijfer. Hoe kunnen we dan verklaren dat de aandoening blijft bestaan? Schizofrenie bestaat al sinds mensenheugenis en zou volgens de harde darwinistische wet van de natuurlijke selectie voorbestemd moeten zijn om te verdwijnen. We zullen de verschillende plausible genetische en omgevingsgebonden verklaringen bespreken.

Wegens een lagere fecunditeit van patiënten met schizofrenie zou de aandoening logischerwijs moeten uitdoven.

1. Voortplanting, fertiliteit en fecunditeit

De menselijke voortplanting (Engels: *reproduction*) is het geheel van handelingen waardoor een individu van het mannelijke geslacht en een individu van het vrouwelijke geslacht een nieuw individu verwekken. Fertiliteit en fecunditeit zijn twee fundamentele aspecten van de voortplanting, die uitgebreid bestudeerd zijn bij schizofrenie. Deze concepten worden evenwel dikwijls verward, ook in de literatuur die voor dit artikel werd geraadpleegd. Deze verwarring wordt nog groter door het feit dat in het Engels de concepten '*fertility*' en '*fecundity*' door elkaar worden gebruikt (1,2) en dat in het Frans '*fertilité*' dikwijls wordt vertaald door '*fécondité*', en '*fecundity*' door '*fertilité*' (3,4). Het verschil tus-

sen de twee concepten is vergelijkbaar met dat tussen realiteit en mogelijkheid. De fecunditeit is de reële voortplanting van een populatie en verwijst naar het aantal kinderen; de fertiliteit is het biologische/fysiologische vermogen om zich voort te planten en verwijst naar het 'vermogen' om kinderen te krijgen (5-9) (Tabel 1).

In de literatuur wordt één index algemeen gebruikt: het algemene vruchtbaarheidscijfer (*General Fertility Rate*) (2,7). Die index bestaat uit de verhouding tussen het aantal geboortes van levende kinderen en het aantal vrouwen op vruchtbare leeftijd (15 tot 49 jaar).

Aantal geboortes
Aantal vrouwen tussen 15 en 49 jaar

De leeftijdsklasse 15-49 jaar vertoont evenwel een grote variabiliteit in vruchtbaarheid. Daarom wordt deze index bijna niet meer gebruikt en werd hij vervangen door het vruchtbaarheidscijfer per leeftijd.

De meeste studies tonen aan dat patiënten met schizofrenie in vergelijking met de algemene populatie minder trouwen en significant minder kinderen hebben (6,8,9,12-18) (Tabel 2). Het is kenmerkend dat van die patiënten de gevallen met een laat begin (na 45 jaar) frequenter trouwen dan de gevallen met een vroeg begin (19). Een wijd verspreid idee is dat de lagere fecunditeit bij patiënten met schizofrenie gecompenseerd wordt door een hogere fecunditeit van de niet getroffen familieleden. In een recente meta-analyse wordt dat evenwel tegengesproken. Uit deze analyse bleek dat de lagere fecunditeit niet gecompenseerd wordt door een hogere fecunditeit van de niet getroffen familieleden.

De term 'fecunditeit' verwijst naar het aantal geboortes van levende kinderen bij de vrouwelijke cohort op vruchtbare leeftijd ('*the number of offspring*'). Hij verschilt van de term 'fertiliteit' die verwijst naar het voortplantingsvermogen van een groep of een populatie ('*the ability to reproduce*').

seerd wordt door voortplanting door de familieleden. Hoewel de ouders van patiënten met schizofrenie een vergelijkbaar vruchtbaarheidscijfer hebben als de ouders in de algemene bevolking, hebben broers en zussen een lager vruchtbaarheidscijfer dan de algemene populatie (20). Er bestaat ook een verschil in het voortplantingscijfer tussen mannen en vrouwen (Tabel 2), en tussen schizofrenie en andere psychiatrische diagnoses.

In een recente studie van Laursen en Munk-Olsen (18) wordt aangetoond dat de mensen met de ergste aandoeningen minder kans hebben om een kind te krijgen. In vergelijking met de algemene populatie is het vruchtbaarheidscijfer voor het eerste kind het laagst bij de mannen en vrouwen met schizofrenie. In vergelijking met hen hebben de bipolaire patiënten, de unipolaire patiënten en de groep met andere psychiatrische stoornissen hogere incidentieratio's (Tabel 3).

Het vruchtbaarheidscijfer van patiënten met schizofrenie is lager dan dat van de algemene populatie en dat bij mensen met andere psychische aandoeningen.

2. Epidemiologie en variatie van schizofrenie in de loop der tijd

Hoewel de term 'schizofrenie' voor het eerst werd ingevoerd door Bleuler in 1911, bestaat de aandoening waarschijnlijk al sinds het ontstaan van de mensheid zelf (26). Geschriften uit duizenden jaren voor onze tijd maken melding van vergelijkbare symptomen als die bij schizofrenie (26-28), hoewel zeldzamer en minder duidelijk beschreven dan de symptomen van andere psychiatrische of neurologische aandoeningen. Van Hippocrates tot nu zijn over schizofrene stoornissen heel wat verschillende dingen beweerd voor ze uiteindelijk één klinische, diagnostische en therapeutische entiteit werden (29,30).

Recente epidemiologische studies hebben een heel nieuw licht geworpen op het concept dat de incidentie en prevalentie van schizofrenie niet varieerden naargelang de maatschappij en het tijdperk (30). Incidentie wordt gedefinieerd

Tabel 1: Definitie van voortplanting, fertiliteit en fecunditeit (4,10,11).

Terminologie	Voortplanting (<i>Reproduction</i>)	Fecunditeit (<i>Fertility</i>)	Fertiliteit (<i>Fecundity</i>)
Definities	'Handeling waardoor levende wezens nieuwe organismen produceren'	'Het product van de voortplanting dat gewoonlijk wordt uitgedrukt door het aantal geboortes per 1.000 vrouwen per jaar'	'Fysiologisch vermogen om kinderen te krijgen bij een vrouw, een man, een koppel, een groep of een populatie'

Tabel 2: Vruchtbaarheidscijfer bij patiënten met schizofrenie in vergelijking met de algemene bevolking en hun ouders, broers en zussen (6,16,17,21-25).

Gemiddeld aantal kinderen van patiënten met schizofrenie of een psychose in vergelijking met de algemene populatie

Studies	Gemiddeld aantal kinderen van patiënten met schizofrenie	Gemiddeld aantal kinderen in de algemene populatie
Rimmer & Jacobsen (1976)	0,26 (totaal) 0,29 (mannen) 0,23 (vrouwen)	1,59 (totaal) 1,22 (mannen) 2,00 (vrouwen)
Fanas & Bertranpetit (1995)	0,45 (totaal)	0,93 (totaal)
Bassett et al. (1996)	0,81 (totaal) 0,54 (mannen) 1,21 (vrouwen)	2,4 (totaal) N/A N/A
Srinivasan & Padmavati (1997)	4,9 (1950-1970) 5,2 (1971-1990) 1,1 (1991-2000)	5,8 (1950-1970) 3,9 (1971-1990) 2,5 (1991-2000)
McGrath et al. (1999)	1,04 (totaal) 0,50 (mannen) 1,59 (vrouwen)	N/A N/A N/A
Haukka et al. (2003)	0,44 (mannen) 0,83 (vrouwen)	1,65 (mannen) 1,83 (vrouwen)
Svensson et al. (2007)	0,56 (mannen) 0,93 (vrouwen)	1,92 (mannen) 1,95 (vrouwen)
Weiser et al. (2009)	0,56 (totaal)	1,33 (totaal)

Gemiddeld aantal kinderen van zussen/broers van patiënten met schizofrenie of een psychose in vergelijking met de algemene populatie

Studies	Gemiddeld aantal kinderen van zussen/broers van patiënten met schizofrenie of een psychose	Gemiddeld aantal kinderen van zussen/broers in de algemene populatie
Rimmer & Jacobsen (1976)	1,43 (totaal) 1,52 (broers) 1,41 (zussen)	1,44 (totaal) 1,35 (mannen) 1,51 (vrouwen)
Bassett et al. (1996)	2,23 (totaal) 1,88 (mannen) 2,59 (vrouwen)	2,4 (totaal) N/A N/A
Srinivasan & Padmavati (1997)	4,9 (1950-1970) 3,6 (1971-1990) 2,5 (1991-2000)	5,8 (1950-1970) 3,9 (1971-1990) 2,5 (1991-2000)
McGrath et al. (1999)	1,73 (totaal) 1,55 (broers) 1,91 (zussen)	N/A N/A N/A
Haukka et al. (2003)	1,57 (mannen) 1,89 (vrouwen)	1,65 (mannen) 1,83 (vrouwen)
Svensson et al. (2007)	1,76 (broers) 1,94 (zussen)	1,92 (broers) 1,95 (zussen)
Weiser et al. (2009)	0,98 (broers) 1,45 (zussen)	1,10 (broers) 1,48 (zussen)

Gemiddeld aantal kinderen van vaders/moeders van patiënten met schizofrenie of een psychose in vergelijking met de algemene populatie

Studies	Gemiddeld aantal kinderen van vaders/moeders van patiënten met schizofrenie of een psychose	Gemiddeld aantal kinderen van vaders/moeders in de algemene populatie
Fanas & Bertranpetit (1995)	4,10	3,36
Svensson et al. (2007)	2,13	2,14
Weiser et al. (2009)	4,39 (moeders) 4,59 (vaders)	3,29 (moeders) 3,51 (vaders)

Tabel 3: Incidentieratio's¹ van schizofrene, bipolaire, unipolaire patiënten en patiënten met andere psychiatrische aandoeningen (18).

	Schizofrenie	Bipolaire stoornis	Unipolaire stoornis	Andere psychiatrische aandoeningen
Vrouwen	0,18 (0,17-0,20)	0,36 (0,33-0,40)	0,57 (0,55-0,60)	0,70 (0,69-0,72)
Mannen	0,10 (0,09-0,11)	0,32 (0,29-0,36)	0,46 (0,43-0,48)	0,51 (0,50-0,52)

als het aantal nieuwe gevallen dat gedurende een bepaalde periode (meestal een jaar) is opgetreden in een populatie (26,30). De inciden-

tie van schizofrenie varieert sterk van het ene land tot het andere naargelang demografische variabelen zoals het geslacht, de verstedelijking

en emigratie. Eigenlijk, zoals McGrath zegt, "is schizofrenie een veel minder egalitaire stoornis dan we dachten" (30,31). Volgens een recente

meta-analyse van 55 studies die tussen 1965 en 2001 in 33 landen werden uitgevoerd, be draagt de gemiddelde jaarincidentie 0,0152% (15,2/100.000/jaar) (31-33), met echter een variatie van 7,7 tot 43 per 100.000 (30). Ook tussen de geslachten werden variaties in de incidentie vastgesteld. Het latere begin van schizofrenie en de lagere ernst van de vormen bij vrouwen werden in verband gebracht met de oestrogeensecrectie. Oestradiol werkt de dopamineproductie tegen en zou in de adolescentie beschermend werken tegen de aandoening. In de menopauze anderzijds, zou de oestrogeendaling de stijging van de incidentie van psychoses na 45 jaar verklaren (34,35). Die leeftijdsverschuiving verklaart waarschijnlijk gedeeltelijk het hoge aantal getroffen mannen zonder nageslacht (**Tabellen 2 en 3**). Van de andere factoren die schommelingen veroorzaken, citeren we het leven in een stedelijke omgeving en migratie. Volgens Zammit et al. vertonen de inwoners die in stedelijke gebieden opgegroeid zijn een grotere neiging om een psychotische stoornis te krijgen (36). Tot slot is het risico groter in de ontwikkelde landen dan in de ontwikkelingslanden (26,37,38). Het blijft niettemin moeilijk om aan die vaststellingen een oorzakelijk verband toe te schrijven.

De incidentie en prevalentie variëren significant tussen landen en regio's, in tegenstelling tot het algemene idee dat stelt dat de percentages vergelijkbaar zijn, onafhankelijk van plaats en tijdperk.

De gemiddelde levenslange prevalentie van schizofrenie, die doorgaans rond 1% wordt gesitueerd, werd om preciezer te zijn tussen 0,3% en 2% geschat (gemiddeld 0,7%) (26,37). Saha et al. (37) schatten in een meta-analyse van 188 studies uit 46 landen de precieze prevalentie op een gemiddeld percentage van 4,6 per 1.000 (met een variatie van 1,9 tot 10,0) en de levenslange prevalentie op 4,0 per 1.000 (met een variatie van 1,8 tot 11,6). Uit sommige studies blijkt een licht hogere prevalentie bij mannen.

De incidentie van schizofrenie wordt sinds de jaren 50 een grote stabiliteit toegekend. Sinds enkele tientallen jaren wordt in verschillende studies echter een daling van de incidentie en prevalentie aangetoond. De daling van de incidentie begint tijdens de tweede helft van de 20e eeuw. De incidentie van schizofrenie, die gewoonlijk op basis van ziekenhuisopnames wordt geschat, kent sindsdien een internationale daling (39-44). Met een dergelijke benadering kunnen evenwel de sluipende vormen en ambulante behandelingen niet worden geschat. Prevalentie-

studies lijken de daling te bevestigen. Bøjholm en Strömgen (45) vinden een daling van de prevalentie van 0,39% in 1935 tot 0,33% in 1983, die nog duidelijker bij vrouwen (0,42% in 1935 en 0,27% in 1983) blijkt te zijn.

De studies maken het niet mogelijk om formeel te concluderen dat de incidentie echt daalt.

Meerdere etiologische factoren werden aangehaald om die schijnbare daling in de frequentie van schizofrenie in de loop der tijd te verklaren. Voorbeelden daarvan zijn de daling van de schadelijke infectieuze, voedings- en verloskundige factoren. Men zou ook kunnen stellen dat de incidentie vermindert omdat het percentage suicides bij adolescenten stijgt. Zo zou het aantal 'kwetsbare' mensen dalen dat naar een schizofrene stoornis kan evolueren (46). Uit de studies kunnen we echter niet formeel concluderen dat de incidentie werkelijk gedaald is. Belangrijke factoren zoals de wijzigingen van de diagnostische criteria maken namelijk alle vergelijkingen onzeker.

3. Factoren met een negatieve invloed op de fertiliteit en fecunditeit van patiënten met schizofrenie: de aandoening en de gevolgen ervan

Verskillende factoren kunnen verklaren waarom patiënten met schizofrenie zich minder voortplanten. Voortplanting impliceert diverse sociale en persoonlijkheidsfactoren die kennismakingen, affectieve stabiliteit, de duur en opbouw van een levensproject mogelijk maken. Deze kunnen verstoord worden door het schizofrene proces.

3.1. De aandoening op zich

De aandoening op zich kan een daling van het seksuele verlangen induceren, onafhankelijk van de inname van antipsychotica, en de patiënt isoleren van mogelijke sekspartners. Tal van kenmerken die eigen zijn aan het syndroom (verlies van interesse en initiatief, verlies van motivatie, apathie, afgevlakt affect, anhedonie, sociale terugtrekking) beperken de sociale vermogens van de persoon. Dat belemmert de relationele capaciteiten en verarmt de seksualiteit. Bovendien berooft het vroege begin in de meeste gevallen (vooral bij mannen) de meeste patiënten van de eerste seksuele ervaringen en leerprocessen (47).

3.2. Institutionalisering

Tot de jaren 1970 leefden de meeste patiënten met schizofrenie, vooral de zwaarste gevallen,

in een instelling. Dat zonderde hen af van mogelijke seksuele partners. De opkomst van antipsychotica heeft de opnameduur evenwel aanzienlijk verminderd. Bovendien is de visie op instellingen veranderd.

3.3. Verlangen en seksueel functioneren: bijwerkingen van de antipsychotica

Bepaalde antipsychotica induceren een hyperprolactinemie die aan de basis kan liggen van seksuele bijwerkingen door een daling van de GnRH- en FSH- en LH-concentraties en dus een daling van de testosteronconcentratie bij mannen en een daling van de oestrogeensecrectie bij vrouwen (48-52). Hyperprolactinemie zou de oorzaak zijn van heel wat seksuele problemen (amenorroe, anovulatie, galactorroe, gynaecomastie, stoornis in het verlangen, impotentie, erectiestoornis...) (53). Behalve de blokkade van de D₂-receptoren veroorzaken het cholinerge, α1-adrenerge (54) en histaminerge H₁-antagonisme (55) ook verschillende bijwerkingen die het seksuele leven verstoren.

3.4. Middelenabusus

Ook middelenabusus kan de fertiliteit in het gedrang brengen (56). Er bestaat een grote comorbiditeit tussen middelenabusus en schizofrenie in de grootteorde van 50 tot 70% (57). Volgens een recente studie (n = 1.420), die werd uitgevoerd in de zorgeenheden in België, vertoont 42,4% van de patiënten een stoornis die te maken heeft met middelengebruik, van wie 26,6% de diagnose abususs kreeg en 15,8% de diagnose middelenafhankelijkheid. Cannabis werd in 26,2% van de gevallen gebruikt (58).

3.4.1. Roken

Schizofrenie is de psychiatrische stoornis waarbij we het grootste percentage rokers vinden (59). Volgens een recente meta-analyse rookt gemiddeld 62% van de patiënten met schizofrenie (de prevalentie schommelt tussen 14 en 88%) (60-62). Bovendien is de nicotineafhankelijkheid groter en vinden we ook een groter percentage zware rokers bij schizofreniepatiënten dan in de algemene populatie (60).

Roken wordt in verband gebracht met infertiliteit (56,63-65) en subfecunditeit bij vrouwen en mannen. Het bevruchtungsvermogen van de spermatozoiden vermindert bij roken. Roken kan de latentietijd van een zwangerschap verlengen, een negatieve invloed hebben op het aantal, de beweeglijkheid en de morfologie van de spermatozoiden en het risico op chromosomale afwijkingen verhogen (56,66,67). Het effect van roken lijkt dosisafhankelijk te zijn (68).

3.4.2. Alcohol

Alcohol is na tabak het product dat het meest gebruikt wordt door patiënten met schizofrenie. Het verband tussen schizofrenie en alcoholisme is weinig betwistbaar (69), ook al variëren de prevalentiecijfers aanzienlijk volgens de studies (70).

Een recente review en meta-analyse van de prevalentie van alcoholgebonden stoornissen bij schizofrenie heeft aangetoond dat bijna 1 op de 5 patiënten met schizofrenie ook een diagnose van een stoornis door alcoholgebruik heeft (71). Alcohol drinken vermindert de fertiliteit bij vrouwen en mannen. Bij mannen vermindert onmatig drinken van alcohol de productie van spermatozoiden en de beweeglijkheid ervan (56). In een prospectieve studie was de kans om een kind te krijgen met 22% verminderd bij vrouwen die veel alcohol dronken (meer dan 14 eenheden per week) en met 13% bij vrouwen die weinig alcohol dronken (minder dan 5 eenheden per week) (72). De gewone wachperiode tot een zwangerschap na stopzetting van de contraceptie bleek 2,2 maal langer te zijn als de partner meer dan 20 eenheden alcohol per week dronk ($p < 0,001$) (73).

De levenswijze heeft een significante en cumulatieve invloed op de fertiliteit en fecunditeit. Roken, alcohol en cannabis gaan gepaard met een afname van de fertiliteit en fecunditeit.

3.4.3. Cannabis

Cannabisgebruik beïnvloedt eveneens de fertiliteit. Het nadelige effect van cannabis wordt waarschijnlijk uitgeoefend door tetrahydrocannabinol (THC). Cannabis vermindert het aantal en de morfologie van de spermatozoiden. THC belemmert de beweeglijkheid van de spermatozoiden en tast het vermogen van de enzymen van de spermatozoiden aan om de beschermende laag van de eicel te verteren ('de acrosomale reactie'), twee essentiële functies voor de bevruchting van de eicel (74-76). Waarschijnlijk kan cannabis ook een invloed hebben op de fertiliteit van vrouwen (56).

3.5. Gedwongen sterilisatie

Van de factoren met een negatieve invloed op de overdracht van de aandoening, kunnen we niet voorbijgaan aan de pogingen om schizofrenie uit te roeien. In de eerste helft van de 20e eeuw werd in veel landen een geheel van chirurgische sterilisatieprogramma's opgesteld. Bedoeling was om de voortplanting te verhinderen van dragers van aandoeningen, waaronder psychische aandoeningen met inbegrip van schizofrenie. Zweden heeft bijvoorbeeld een uitgebreid sterilisatieprogramma ingesteld tussen 1935 en 1975. Dat programma werd geleid door een staatsinstelling voor raciale biologie in Upsala. Naar schatting werden 63.000 mensen, van wie 95% vrouwen, gedwongen gesteriliseerd of gedwongen tot een 'vrijwillige' sterilisatie (47). In Duitsland bevond schizofrenie zich in één van de drie belangrijkste categorieën die onderworpen werden aan een sterilisatie. Volgens de studie van historica Bock, werden 400.000 gesteriliseerde mensen geteld tussen 1934 en 1945 (77). We kunnen alleen

maar vaststellen dat die maatregelen, hoe vernietigend ze ook zijn, niet geslaagd zijn in hun opzet om de aandoening uit te roeien.

4. Factoren met een positieve invloed op de prevalentie

4.1. Hoge prevalentie van schizofrenie en voortplantingsproblemen: hypothesen

Schizofrenie wordt op een niet-mendeliaanse manier overgedragen. Als hypothese wordt doorgaans aangenomen dat de overbrenging multifactorieel bepaald is, met een polygene drempelwaarde. Elk gen brengt apart een klein effect tot expressie en een omgevingscomponent zorgt ervoor dat de persoon de aandoening ontwikkelt als de combinatie van de genetische

en omgevingseffecten de zogenaamde vatbaarheidsdrempel overschrijdt. Dat multifactoriële en polygene model met een drempelwaarde introduceert het dimensionale idee tussen normaliteit en schizofrenie. De klinische expressie van die aandoening zou dus afhangen van het gewicht van de genetische factoren, het belang van de omgevingsfactoren, maar ook van de eventuele aanwezigheid van andere beschermende genetische en/of omgevingsfactoren.

4.2. Evolutiehypothese: persistentie van schizofrenie, gevolg van een evolutief voordeel

Volgens het darwinistische principe van natuurlijke selectie zijn 'storende' kenmerken gedoemd om te verdwijnen. Alleen de 'nuttige' kenmerken worden bewaard en overgeërfd door de volgende generaties. Schizofrenie heeft op het eerste gezicht geen aanpassingsnut. Hoe kan dan worden verklaard dat de aandoening blijft bestaan? Hoe komt het dat de genen, die ons gek maken en onze fecunditeit aantasten, aan de natuurlijke selectie ontsnappen? Hoe moeten we die verrassende absurditeit begrijpen? Zou het niet logisch zijn om die genen metertijd uit de genenpool te zien verdwijnen (78)?

Psychiaters-evolutionisten veronderstellen dat ze deel uitmaken van een algemeen evenwicht waarbij de ongemakken van de aandoening min of meer gecompenseerd worden door de voordelen die ermee gepaard gaan, voor de patiënt zelf of voor zijn naasten ('*trade-off model or balancing selection model*') (79). Dat verklarende model werd ontwikkeld vanuit een prototypisch voorbeeld van de evolutiegeneskunde: sikkelcelanemie. Sikkelcelanemie, een recessieve ge-

netische aandoening, verlaagt de levensverwachting. Anderzijds blijkt echter dat het oorzakelijke allel een beschermend effect heeft tegen malaria: dragers lopen die aandoening minder op en als de aandoening optreedt, zijn hun symptomen minder ernstig (79,80). Zo komt sikkelcelanemie bijzonder vaak voor in het Middellandse Zeegebied of in Afrika omdat het gen dat verantwoordelijk is voor de aandoening ook een verhoogde resistentie biedt tegen malaria. Sikkelcelanemie is dus de prijs die moet worden betaald voor een verhoogde resistentie tegen malaria (78).

Veel psychiaters-evolutionisten menen dat de evolutie van psychoses een analoog scenario heeft gevolgd. Volgens Horrobin (81) zou het begin van onze soort te danken zijn aan enkele minieme mutaties die het lipidenmetabolisme van onze voorouders codeerden, de sleutel voor de toename van onze hersenactiviteit. Diezelfde mutaties lagen echter ook aan de basis van onze kwetsbaarheid voor schizofrenie, de keerzijde van onze intelligentie en onze creativiteit (79). Een massa anekdotes vermeldt het verband tussen schizofrenie en creativiteit: Newton, Syd Barrett (Pink Floyd), John Nash ('*game theory*'), de zoon van Albert Einstein, deze van Bertrand Russell en de moeder van Carl Gustav Jung (80). Volgens Crow zou schizofrenie de prijs zijn die de mensheid betaald zou hebben om taal te verwerven (79,80,82). Crow gaat uit van de stelling dat het vermogen van de Homo sapiens om taal te ontwikkelen het resultaat is van genetische mutaties die geleid hebben tot de lateralisatie van de hersenfuncties (83). Schizofrenie zou een fenotype zijn van die genetische mutaties die in verband worden gebracht met het ontstaan van taal.

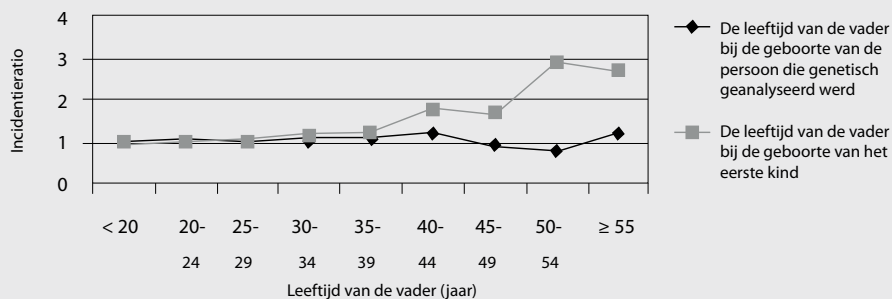
Nog altijd volgens Crow vertonen schizofrene patiënten in vergelijking met de algemene populatie een beperktere structurele en functionele asymmetrie van de hemisferen, die gezien wordt als een vergeefse poging om hersendominantie voor taal te ontwikkelen (83). Zo zou schizofrenie het gevolg zijn van het aanpassingsvoordeel die taal betekent (79).

4.3. Het voortbestaan na de Homo sapiens

De kwestie van het voortbestaan van schizofrenie bestaat dus sinds het ontstaan van de mens. Hoewel de Homo sapiens de aandoening kende, zou die met zijn waaier van niet-adaptieve gedragsymptomen snel hebben moeten verdwijnen, met behulp van de meedogenloze natuurlijke selectie.

De hoofdauteur stelt als zwakke poging tot antwoord op dit mysterie dat de Homo sapiens weliswaar drager was van de ziekte, maar dat de leeftijd van 15-30 jaar waarop de ziekte ontstaat een gevorderde leeftijd was voor die tijd. Door de korte levensverwachting ging de voortplanting mogelijk vooraf aan de eerste symptomen van de aandoening, die in zekere zin verhuld werden door het vroege overlijden, het gewone lot van onze voorouders.

Figuur 1: Gecorrigeerde incidentie van schizofrenie volgens de genetische analyse van 1,2 miljoen mensen, geboren in Denemarken tussen 1955 en 1992, volgens de leeftijd van de vader bij de geboorte van de patiënt en de geboorte van het eerste kind van de vader (94).



4.4. Telomeren, apoptose en *de novo* genetische mutaties

De novo mutaties in de kiemcellen zouden het ontstaan van sporadische vormen in de algemene populatie kunnen verklaren. Spontane mutaties van het desoxyribonucleïnezuur (DNA) van de kiemcellen, die in de hand worden gewerkt door een gevorderde leeftijd van de verwekker, is één van de mogelijke hypothesen.

Spontane mutaties zouden kunnen bijdragen tot het behoud van een aanzienlijke prevalentie van de aandoening in de algemene populatie, ondanks de beperkte voortplanting van de patiënten.

Die hypothese wordt ondersteund door het feit dat de gemiddelde leeftijd van de vader bij de geboorte van het toekomstige schizofrene kind zonder familiale antecedenten hoger is. Diverse studies bevestigen de invloed van de leeftijd van de vader op het moment van de conceptie als kwetsbaarheidsfactor (84). Tussen vaders jonger dan 25 jaar en vaders van 45 tot 49 jaar verdubbelt voor de kinderen het risico op schizofrenie, en dat zelfs na correctie voor storende factoren (geslacht, etniciteit, leeftijd van de moeder, opleiding, duur van het huwelijk). Na 50 jaar is het risico 3 keer zo groot (in vergelijking met een vader jonger dan 25 jaar) (85-87). In een grote Zweedse cohort (n = 754.330) en na controle voor de andere risicofactoren (zoals verloskundige trauma's) stijgen het risico op schizofrenie en het risico op een niet-affectieve psychose respectievelijk met 1,47 en 1,12 per leeftijdsschijf van tien jaar van de vader op het moment van de bevruchting en dat vanaf 25 jaar (88). In verschillende studies wordt de leeftijd van de vader bevestigd als risicofactor (89-94). In 2011 werd een exhaustieve studie gepubliceerd die in Denemarken werd uitgevoerd bij 2,2 miljoen mensen die tussen 1955 en 1992 geboren werden. Daarmee werd de discussie weer op gang ge-

bracht over de correlatie tussen de hoge leeftijd van de vader en een schizofrene aandoening bij de afstammelingen. De studie bevestigt dat een hogere leeftijd van de vader (50 jaar of ouder) het risico verhoogt. De belangrijkste parameter blijkt de gevorderde leeftijd van de vader bij de eerste conceptie te zijn en niet de leeftijd bij de conceptie van volgende kinderen. Het risico op schizofrenie heeft dus vooral betrekking op eerstgeborenen. Uit deze resultaten blijkt dan ook dat een genetische mutatie door veroudering van de gameten naarmate de leeftijd van de vader toeneemt, niet de enige mogelijke factor kan zijn (94).

Om de problematiek van de leeftijd van de vader af te sluiten, signaleert een artikel dat in 2010 gepubliceerd werd in *Medical Genetics*, dat die leeftijd de morbiditeit van schizofrenie bij zussen van schizofreniepatiënten sterk verhoogt. Die prospectieve studie is in heel wat opzichten interessant. Ze toont een negen keer hoger risico op schizofrenie bij zussen in geval van een oudere vader dan bij broers. Dat grote verschil versterkt de hypothese van het X-chromosoom als basis van het verschil in ernst en de leeftijd waarop de aandoening ontstaat volgens de geslachten. Oudere vaders hebben inderdaad de neiging om patiënten voort te brengen met ernstigere symptomen die de aandoening vroeger krijgen dan andere patiënten. Bovendien brengen de moeders een grotere comorbiditeit over dan de vaders. We kunnen aannemen dat die grotere neiging voortkomt van stress tijdens de zwangerschap en verloskundige complicaties of door het onvermogen van zieke moeders om te voldoen als zorgende ouder. Die hypothese benadrukt het belang van de omgevingscontext, terwijl de leeftijd van de vader eerder een genetisch mechanisme oproept. De leeftijd van de vader zou de kans op mutaties, op de vatbaarheid kunnen verhogen en aan de basis kunnen liggen van *de novo* epigenetische fouten, namelijk methylering en acetylering ter hoogte van het X-chromosoom. De toename van epigenetische fouten in de gameten van oudere vaders zou aan de basis kunnen liggen van de nadelige rol van de X van vaderskant bij de toename van gevallen van schizofrenie bij zussen van de patiënten. Die studie bevestigt dus

het bestaan van gezonde dragers in de directe familiale omgeving van de patiënten, die het mogelijke reservoir vormen voor overbrenging van de aandoening (95).

Hoewel een hoge leeftijd van de moeder ook als risicofactor van schizofrenie werd geïdentificeerd, blijkt de invloed van de leeftijd van de vader groter te zijn dan die van de leeftijd van de moeder (94). Hoewel in verschillende studies (86,88, 96-99) aangetoond werd dat de leeftijd van de moeder niet gepaard gaat met een verhoging van het risico op schizofrenie, vermeldden sommige auteurs (91,100) een verhoging van het risico op schizofrenie als de moeder ouder dan 40 jaar is.

Dat significante percentage spontane mutaties zou zodoende kunnen bijdragen tot het behoud van een hoge prevalentie van schizofrenie in de algemene populatie (86). Als mogelijke mechanismen worden replicatieafwijkingen, herhalingen van trinucleotiden en genomische inprinting² vermeld (85,86).

De telomeren liggen aan de basis van een andere hypothese. Telomeren zijn samengesteld uit DNA en liggen aan de uiteinden van de chromosomen. Hun lengte houdt verband met een goede afwikkeling van de celdelingen. Ze worden korter bij elke deling. Als ze te klein worden, verliest de cel haar vermogen om te vermenigvuldigen en sterft ze. Telomerasen behouden de optimale lengte van de telomeren en remmen zo de verkorting die eigen is aan celveroudering (10). Telomerasen worden op volwassen leeftijd geïnactiveerd om een wanordelijke groei zoals bij kanker te vermijden. De telomerasen zouden kunnen helpen om de etiopathologie van schizofrenie te begrijpen (101,102). In vergelijking met

De novomutaties en factoren die gepaard gaan met een neiging tot een laat vaderschap werden vermeld als oorzakelijke elementen van het bestaande verband tussen de leeftijd van de vader en het verhoogde risico op een schizofrene psychose. De mutatiehypothese wordt ondersteund door het feit dat de gemiddelde leeftijd van de vader op het moment van de conceptie van een zieke persoon hoger is in geval van schizofrenie zonder familiale antecedenten dan in geval van een familiale vorm.

Tabel 4: Studies omtrent het verband tussen schizofrenie en blootstelling aan het griepvirus (115, 117-137).

Auteurs	Landen	N	Trimester	Resultaten
Watson (1984)	Verenigde Staten	3.246	2e	+
Mednick (1988)	Finland	1.781	2e	+
Kendell (1989)	Schotland	18.476	n.v.t.	-
Barr (1990)	Denemarken	7.239	2e	+
O'Callaghan (1991)	Engeland	339	2e	+
Crow (1992)	Engeland	15.098	n.v.t.	-
Sham et al. (1992)	Engeland Wales	14.830	1e-3e	+
Adams et al. (1993)	Schotland Engeland Denemarken	16.960 22.021 18.723	2e	+
McGrath (1994)	Australië		n.v.t.	+
Selten (1994)	Nederland	4.634	n.v.t.	-
Susser (1994)	Nederland	1.371	n.v.t.	-
Kunigi (1995)	Japan	1.284	2e	+
Takei et al. (1995)	Nederland	4.726	2e	
Takei (1996)	Denemarken	9.462	2e	+
Cannon (1996)	Ierland	570	n.v.t.	-
Morgan (1997)	Australië	1.852	n.v.t.	-
Izumoto (1999)	Japan	941	2e	+
Selten (1999)	Nederland	1.116	n.v.t.	-
Mino (2000)	Japan	1.137	2e	-
Limosin (2003)	Frankrijk	974	2e	+
Brown (2004)	Verenigde Staten	189	1e	+
Selten et al. (2010)	Verenigde Staten Europa Australië Japan	13 studies	1e-3e	-

gezonde mensen nemen de telomerasen van patiënten met resistente schizofrenie af, terwijl hun telomeren verkorten (101).

Apoptose (celdood) is een ander mogelijk mechanisme dat betrokken is bij de etiopathologie van schizofrenie (38). Apoptose speelt een essentiële fysiologische rol tijdens de ontwikkeling (103), maar ligt ook aan de oorsprong van diverse neurodegeneratieve aandoeningen. Verschillende mutaties van een zeker aantal 'antiapoptotische' en 'proapoptotische' eiwitten kunnen de oorzaak zijn van een tekort of een overmaat van controlemechanismen. De hoeveelheid proteïne Bcl-2 (antiapoptotisch) in de temporale kwab is volgens Jarskog et al. (104) 25% lager bij schizofrenen dan bij controlepatiënten (105). Waarom het apoptotische proces in het verloop van schizofrenie mank loopt, is nog niet achterhaald.

Blootstelling aan het influenzavirus tijdens de zwangerschap is één van de best bestudeerde mogelijke infectieuze etiopathogenetische factoren van schizofrenie.

Het is aangetoond dat schizofrenie en bipolaire stoornissen samen voorkomen (106-111). Patiënten met bipolaire stoornissen hebben in hun familie een verhoogd risico op schizofrenie (RR = 2,08, p = 0,01). Lichtenstein en zijn collega's (107) hebben de registers van 3 decennia (tussen 1973 en 2004) en de gegevens van ziekenhuizen geanalyseerd, die betrekking hadden op 9 miljoen Zweden of 2 miljoen gezinnen; 40.487 mensen met een bipolaire stoornis werden geïdentificeerd. Een bipolaire broer of zus verhoogt het risico om schizofreen te zijn met 3,9. Geadopteerde kinderen van wie één biologische ouder een bipolaire stoornis had, vertoonden ook een significant hoger risico op schizofrenie. Dat samen voorkomen van die twee aandoeningen in families zou dus ook kunnen bijdragen tot het ontstaan van nieuwe gevallen van schizofrenie.

4.5. Omgevingsfactoren

Naar schatting komen de genetische factoren en gen-omgevinginteracties voor 80% tussen in de etiologie van schizofrenie (26). Uit die vaststelling kunnen we afleiden dat de omgevingsfactoren een grote plaats innemen in de etiologie van die aandoening (20% verklarende variantie). Het gaat hier dus om externe gebeurtenissen, die niets te maken hebben met het genoom van het individu. De meeste daarvan treden op in de loop van de zwangerschap, in de pre- of peri-

natale periode. De omgevingsfactoren hebben vooral betrekking op het domein van de infectiologie (bv. influenza, rodehond, toxoplasmose), voeding (bv. voedingstekorten, groter en vroeger gebruik van toxische stoffen) en verloskunde (bv. verloskundige complicaties), maar ook op diverse gebeurtenissen die stress bij de moeder en de foetus kunnen veroorzaken. Die toename van nieuwe gevallen van schizofrenie zou zo de lagere fertiliteit kunnen compenseren en zo het gewicht van een niet-sporadische genetische overdracht verminderen.

Tal van infecties zouden het risico op schizofrenie kunnen verhogen door te interfereren met de antenatale en infantiele ontwikkeling.

4.5.1. Infectieuze factoren (112)

De betrokkenheid van een specifieke infectieuze factor bij schizofrenie kon niet worden bevestigd hoewel de lijst van middelen die de aandoening kunnen induceren nochtans bijzonder lang is (113). Studies waarin het verband tussen prenatale blootstelling aan infecties en de latere ontwikkeling van schizofrenie werd onderzocht,

leveren niet altijd coherente resultaten op. Prenatale blootstelling aan infecties interageert met andere risicofactoren voor schizofrenie (114).

Influenza

Er zijn diverse studies uitgevoerd naar een mogelijk verband tussen blootstelling aan het griepvirus en het ontstaan van schizofrene stoornissen bij kinderen en volwassenen. In die studies werden de verbanden tussen opeenvolgende griep epidemieën in de loop van de 20e eeuw en de maandelijks distributie van geboortes van patiënten met schizofrenie onderzocht. In een tiental studies werden specifiek de gevolgen van de griep pandemie van 1957 beoordeeld (Tabel 4). In een studie van Adams (115) bijvoorbeeld die betrekking had op 58.000 patiënten (geboren tussen 1956 en 1959) kon een significant verband worden aangetoond tussen een geboorte in februari/maart/april 1958 waarbij sprake was van een blootstelling aan het virus tussen de vierde en zevende zwangerschapsmaand enerzijds en het ontstaan van schizofrenie anderzijds. Resultaten van andere studies blijken dan weer tegenstrijdig te zijn (116-118).

Selten et al. (137) hebben een meta-analyse uitgevoerd om te onderzoeken of geboortes tijdens de periode van 9 maanden na de pandemie van 1957 een risicofactor voor schizofrenie vormden. De resultaten van de studies die in de Verenigde Staten, Europa of Australië werden uitgevoerd, toonden geen verhoogd risico op schizofrenie aan bij de kinderen die werden blootgesteld tijdens hun prenatale leven. Het relatieve risico op schizofrenie varieerde niet tijdens het eerste, het tweede of het derde trimester van het prenatale leven en bedroeg respectievelijk 0,91, 1,00 en 1,05. De Japanse studies bleken ook negatief te zijn. Ondanks de hoge infectiepercentages tijdens de pandemie (ongeveer 50%), bevestigden de resultaten de hypothese van griep bij de moeder niet.

Het mogelijke werkingsmechanisme van het griepvirus werd eveneens niet opgehelderd. Zo wordt er gesteld dat sommige moeders, die genetisch voorbestemd zijn, een moederlijke antivirale antistof zouden hebben die een auto-immunreactie veroorzaakt die schadelijk is voor de foetale hersenen. Een andere vooropgestelde

mogelijkheid stelt dat cytokines een rol spelen (26,138).

Rodehond

In een studie van Brown et al. (139) werd een duidelijk verhoogde frequentie van niet-affectieve psychotische stoornissen aangetoond bij mensen met congenitale rodehond (15,7%) in vergelijking met niet-blootgestelde kinderen (3%), met een relatief risico van 5,2.

Toxoplasmose

Ook toxoplasmose blijkt het risico op schizofrenie te verhogen. Bij dieren kan een toxoplasma-infectie het gedrag en de cognitie (het leren, geheugen) aantasten en de neurotransmissie, in het bijzonder de dopaminerge, wijzigen. Een besmetting met toxoplasmose zou ook het dopaminerge systeem bij mensen kunnen verstoren: een acute infectie met toxoplasmose kan positieve symptomen van het schizofrene type veroorzaken (wanen, hallucinaties) (140,141). In verschillende studies wordt een hoge concentratie antitoxoplasma-antistoffen bij schizofreniepatiënten gemeld in vergelijking met de controlegroepen (142). Er moet dus ernstig rekening worden gehouden met de mogelijke rol van toxoplasma in het latere ontstaan van schizofrenie.

4.5.2. Voedingsfactoren, voedingstekorten

Het is duidelijk aangetoond dat ernstige voedingstekorten in de loop van het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (moment waarop het foetale zenuwstelsel differentieert en de neuronale interacties ontstaan) ernstige psychische stoornissen kunnen veroorzaken (143). Dat werd aangetoond tijdens de hongersnood in de tweede wereldoorlog in Nederland. De calorieopname bedroeg toen 900 tot 1.200 calorieën per dag. Susser et al. (144) hebben aangetoond dat de prevalentie van schizofrenie verdubbelde bij hongersnood tijdens het 1e trimester van de zwangerschap. Wahlbeck et al. (145) hebben een cohortstudie uitgevoerd bij 7.086 mensen die tussen 1924 en 1933 geboren werden in het Centraal Universitair ziekenhuis van Helsinki. Bij 114 van hen werd de diagnose van schizofrenie gesteld. De auteurs stelden een toename van het risico op schizofrenie vast in geval van een laag

gewicht van de moeder, dat beoordeeld werd aan de hand van de Body Mass Index (BMI) (OR = 1,09 voor een tekort in de BMI met één punt). Bovendien stelden ze een stijging van het risico in geval van intra-uteriene groeiachterstand vast (OR = 1,48 voor een ontbrekende kilogram foetale gewicht en OR = 1,12 voor een daling van de lengte met een centimeter). Deze studies moeten echter kritisch worden geanalyseerd omdat voedseltekorten tijdens de oorlog kunnen samenvallen met de blootstelling aan andere evenementen zoals infectieuze factoren.

Omgekeerd lijkt ook ernstige obesitas in verband te staan met een verhoging van het risico op schizofrenie. Een hoge BMI (≥ 30) voor de zwangerschap verhoogt het latere risico op schizofrenie van het kind bijna drie keer (relatief risico van 2,9), onafhankelijk van de leeftijd van de moeder, het opleidingsniveau of roken van de moeder tijdens de zwangerschap (146).

Het risico op schizofrenie blijkt lineair te stijgen volgens de mate van verstedelijking van de omgeving waarin kinderen opgroeien.

Een vitamine D-tekort tijdens de zwangerschap zou een grote risicofactor kunnen zijn omdat vitamine D een rol speelt in de genoomexpressie en de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel (84,147). Die hypothese was het voorwerp van heel wat studies. Diermodellen leveren argumenten voor het verband tussen hypovitaminose D in de prenatale periode en het ontstaan van afwijkingen in de hersenrijping of wijzigingen in de genexpressie (148-151).

4.5.3. Verloskundige complicaties

Verloskundige complicaties gaan gepaard met een toename van het risico op de ontwikkeling van schizofrenie. Dat risico is goed gedocumenteerd. De gecorrigeerde OR's bedragen ongeveer 2 tot 3 (26). De mechanismen waardoor verloskundige complicaties een etiologische rol kunnen spelen in het latere ontstaan van schizofrenie zijn niet bekend, maar de vaakst vermelde etiopathogenetische hypothese is die van foetale hypoxie (26). Het lijkt duidelijk dat verloskundige complicaties geen noodzakelijke en geen voldoende voorwaarde zijn om een schizofrene psychose te ontwikkelen. 25% tot 30% van de algemene populatie krijgt te maken met verloskundige complicaties, maar de meeste van hen ontwikkelen geen schizofrenie. Omgekeerd hebben de meeste mensen met schizofrenie geen voorgeschiedenis van verloskundige complicaties (114). Ook andere complicaties in verband met de zwangerschap en de geboorte worden dikwijls in verband gebracht met schizofrenie (Tabel 5).

Tabel 5: Complicaties in verband met de zwangerschap en de geboorte die dikwijls in verband worden gebracht met schizofrenie (152).

Complicaties van de zwangerschap en de geboorte	Odds Ratio
Zwangerschapsdiabetes	OR = 7,76 (BI: 1,37-43,90)
Geboortegewicht < 2 kg	OR = 3,89 (BI: 1,40-10,84)
Dringende keizersnede	OR = 3,24 (BI: 1,40-7,50)
Congenitale afwijkingen	OR = 2,35 (BI: 1,21-4,57)
Rhesusincompatibiliteit	OR = 2,0 (BI: 1,01-3,96)
Asfyxie	OR = 1,74 (BI: 1,15-2,62)
Bloedingen tijdens de zwangerschap	OR = 1,69 (BI: 1,22-2,29)

4.5.4. Psycho-affectieve trauma's

Enkele schaarse gegevens suggereren dat blootstelling aan ernstige stress tijdens de zwangerschap een risicofactor zou kunnen zijn voor schizofrenie. In studies wordt inderdaad aangetoond dat blootstelling aan een oorlog (153), een sterfgeval van een familielid of een partner in de loop van het tweede of derde trimester van de zwangerschap (154) en een ongewenste zwangerschap (155) factoren zijn die het risico op schizofrenie verhogen. In een recente studie werd het verband bevestigd tussen het overlijden van een familielid in de eerste graad tijdens het 1e trimester en het risico op schizofrenie (RR = 1,67) (154). Het verband tussen blootstelling *in utero* aan psycho-affectieve trauma's en schizofrenie zou het gevolg kunnen zijn van de invloed van stress, via hormonale mechanismen. Een depressie van de moeder voor de geboorte zou als extra risicofactor kunnen werken bij kwetsbare mensen met een vatbaarheid voor schizofrenie. Mäki et al. hebben het verband bestudeerd tussen een depressieve stemming bij de moeder in de loop van de zwangerschap en het ontstaan van schizofrenie op volwassen leeftijd bij het kind, rekening houdend met het familiale risico op een psychose. Het risico op schizofrenie was het hoogst bij kinderen met een familiaal risico op een psychose van wie de moeder depressief was tijdens de zwangerschap (OR = 9,4 na correctie voor het geslacht en de verloskundige complicaties). Bij de kinderen met een psychotische ouder, maar van wie de moeder geen depressie voor de geboorte had, was het risico 2,6 keer hoger. Bij de kinderen zonder familiaal risico op een psychose, maar met een depressie van de moeder, was het risico op schizofrenie niet verhoogd. Een depressieve stemming van de moeder tijdens de zwangerschap blijkt op zichzelf dus geen risicofactor voor schizofrenie bij het kind te vormen, maar treft anderzijds mensen met een risico op een psychose (156).

4.5.5. Stedelijke omgeving

In verschillende studies werd ook een correlatie vastgesteld tussen schizofrene psychoses en verstedelijking. Geboren worden in een stedelijke omgeving verhoogt het risico op schizofrenie (157) 2 tot 3 maal (158). Mortensen et al. (159) hebben vastgesteld dat het relatieve risico op schizofrenie voor kinderen die in Kopenhagen geboren werden 2,4 keer hoger was dan bij bewoners van landelijke gebieden (95% BI: 2,13-2,70). Het relatieve risico op schizofrenie in vergelijking met landelijke gebieden vermindert naarmate de mate van verstedelijking afneemt. Dat lineaire verband tussen de mate van verstedelijking en het risico op een schizofrene psychose werd ook gerapporteerd door Sundquist et al. (160). Deze onderzoekers definieerden 5 niveaus van verstedelijking en hebben onder andere vastgesteld dat het risico om een schizofrene psychose te ontwikkelen in de meest verstedelijkte gebieden 68% tot 77% hoger is dan in

de landelijkste gebieden. Uit een meta-analyse van 10 studies, die werd uitgevoerd door Krabbendam et al. (161), bleek dat een schizofrene psychose ongeveer twee keer frequenter is in stedelijke gebieden dan in landelijke gebieden. De oorzakelijke verklaring van die vaststelling lijkt ons moeilijk te begrijpen. Hoe maakt verstedelijking ziek? De auteurs wijden nauwelijks uit over dat onderwerp. Gaat het niet om een metafoenomen? Een stad trekt immers meer migranten en thuislozen en algemeen maatschappelijk kwetsbare mensen aan, met een niet te verwaarlozen groep psychotische patiënten.

4.5.6. Migratie (162)

Immigrantenpopulaties hebben een 2 tot 3 keer hoger risico dan de lokale bevolking (163-167). In een meta-analyse van Canton-Graae et al. (165) wordt het relatieve risico op een schizofrene psychose op respectievelijk 2,7 en 4,5 geschat bij immigranten van de eerste en tweede generatie, in vergelijking met de algemene bevolking. Het verhoogde risico op schizofrenie verschilt zowel binnen etnische minderheden als tussen die minderheden. Fearon et al. (168) hebben bijvoorbeeld vastgesteld dat in het Verenigd Koninkrijk de incidentieratio ('*incidence rate ratio*') voor alle psychoses in vergelijking met de blanke populatie varieerde van 1,5 (BI: 0,9-2,4) voor de Aziatische immigranten tot 6,7 (BI: 5,4-8,3) voor de zwarte immigranten uit de Caraïben. Dat laat veronderstellen dat in verschillende etnische groepen verschillende risicofactoren en beschermende factoren zouden bestaan. Een lage sociaaleconomische status en stigmatisering werden naar voren geschoven als eventuele oorzaken (169,170).

4.5.7. Cannabis

We beschikken op dit moment over heel wat bewijzen die aantonen dat regelmatig gebruik van cannabis tijdens de adolescentie gepaard gaat met een verhoogd risico op de latere ontwikkeling van schizofrenie (171-174). In een grote prospectieve studie werd aangetoond dat mensen die meer dan 50 innames van cannabis rapporteerden, zes keer meer risico hadden om te worden opgenomen wegens schizofrenie dan niet-gebruikers. Zelfs na correctie voor andere risicofactoren blijft het verhoogde risico om schizofrenie te ontwikkelen aanwezig bij cannabisgebruikers (OR = 2,3) (175). In een uitbreiding van die studie (176) werd bevestigd dat zware cannabisgebruikers van 18 jaar een 6,7 keer hoger risico vertoonden om tijdens een periode van 27 jaar na het interview opgenomen te worden voor schizofrenie. Ook dit keer was het risico op een schizofrene psychose verhoogd (OR = 1,2) na correctie voor andere risicofactoren. Die historische studies werden bevestigd door een reeks recente prospectieve cohortstudies (177-179). Verschillende onderzoekers hebben bewijzen gevonden van het lineaire verband tussen de mate van cannabisgebruik en het verhoogde ri-

sico op een psychose (180-182). Meerdere vaststellingen lieten vermoeden dat het COMT-gen (*Catechol-O-Methyltransferase*) betrokken is bij psychoses (183). Caspi et al. (184) hebben de invloed onderzocht van het genotype van COMT op het risico van een psychose ten gevolge van cannabisgebruik. Zo hebben ze vastgesteld dat het gebruik van cannabis in de adolescentie het risico op psychotische stoornissen of een schizofreniforme stoornis duidelijk verhoogt bij homozygoten Val158Val (OR = 10,9), terwijl het dat effect niet heeft bij homozygoten Met158Met (OR = 1,1) en een zwak effect heeft bij heterozygoten Val158Met (OR = 2,5). Henquet et al. (185) hebben de invloed onderzocht van het genotype van COMT op psychotische stoornissen die geïnduceerd worden door $\Delta 9$ -THC, de belangrijkste psychoactieve stof van cannabis, bij jonge volwassenen die tijdens het afgelopen jaar cannabis hadden gebruikt. Deze auteurs stelden vast dat de door $\Delta 9$ -THC geïnduceerde psychotische stoornissen ernstiger zijn bij dragers van het allel Val158.

5. Conclusie

Het is duidelijk aangetoond dat schizofrenie overal voorkomt. Alle populaties, alle landen ter wereld worden getroffen, met een stabiele incidentie rond één procent. Die universele vaststelling moeten we naast een ander epidemiologisch feit leggen, namelijk een vruchtbaarheidscijfer onder het gemiddelde. Als we die twee feiten gewoon lezen, zien we al een groot probleem. Hoe kan een aandoening blijven bestaan als de fecunditeit lager is dan normaal? We zouden logischerwijs uit die gegevens moeten afleiden dat de incidentie progressief zou verminderen en zelfs verdwijnen. Dat is echter niet het geval. Alle registers die de laatste honderd jaar werden bijgehouden, geven ons buitengewoon constante cijfers. Deze aandoening heeft dus altijd al bestaan en de behandelingen zoals die werden uitgevoerd vanaf de periode van de middeleeuwen tot in Geel bewijzen dat alleen het woord schizofrenie nieuw zou zijn.

We hebben geprobeerd om op die duidelijke paradox, verminderde fertiliteit en blijvende overdracht, te antwoorden door verschillende studies kritisch te analyseren. We hebben vastgesteld dat bepaalde epidemiologische gegevens, die als waarheid werden beschouwd, op dit moment niet meer waar blijken te zijn. Zo varieert de prevalentie in feite volgens tal van factoren, waaronder de levensfase. Kan het wijd verspreide idee van een prevalentie van 1% zonder opmerkelijke variaties tussen landen, culturen of tijdsperiodes nog worden volgehouden, terwijl een beperktere voortplanting niet kan instaan voor een constante incidentie en prevalentie? De recente epidemiologische studies hebben het concept onveranderlijke incidentie en prevalentie van schizofrenie in culturen en tijdperken aanzienlijk gewijzigd (30).

Het geheel van de recentste huidige theorieën getuigt van een niet-mendeliaanse genetische overdracht, namelijk genetische kenmerken die erfelijk zijn, maar waarvan de genetische expressie gemoduleerd zou worden door verloskundige en perinatale en zelfs embryonale problemen, zoals contact met het griepvirus in de derde tot zesde maand, dat neurologische ontwikkelingsstoornissen veroorzaakt. Later zouden andere stressfactoren in het leven het uitbreken van een schizofrene psychose in de hand kunnen werken.

De niet-mendeliaanse overdracht werd duidelijk aangetoond door de verschillende studies waarin coëfficiënten van aanwezigheid van de aandoening werden gezien volgens de mate van verwantschap met de patiënt. De genetische component, een noodzakelijke maar onvoldoende oorzaak, blijkt dus duidelijk te zijn vastgesteld.

De paradox om schizofrenie te zien voortbestaan ondanks het onvermogen van patiënten om zich voort te planten en een darwinistische selectie, zou kunnen worden verklaard door een reeks toekomstige factoren. Die zouden tot uiting komen als epigenetische wijzigingen, die het ontstaan van het pathologische proces in de hand werken. De niet-mendeliaanse overdracht van schizofrenie kan alleen worden begrepen in het licht van de epigenese. De kans op overdracht van die epigenetische, erfelijke factoren, in geval van wijzigingen in de kiemstamcellen, kan niet worden uitgesloten. Gelukkig zal die voortplanting in zijn verspreiding worden belemmerd door een geheel van sociale en pathologische factoren zoals teruggetrokkenheid en afstomping, die de kans van de drager op affectieve en seksuele relaties sterk verminderen. Diezelfde pathologische kenmerken kunnen echter aan de basis liggen van de hogere leeftijd van de vader bij een eventuele voortplanting, factoren die de overdracht van schizofrenie bevorderen.

Voetnoten

1. IRR = *Incidence Rate Ratios*; relatieve risico.
2. Genomische imprinting is het biologische proces waarbij een gen of een gendomein biochemisch gemerkt wordt met informatie over van welke ouder het afstamt. We hebben allemaal in onze cellen twee kopieën van elk gen: het ene geërfd van onze moeder en het andere van onze vader. Voor de meeste genen worden de twee kopieën op dezelfde manier tot expressie gebracht. Er bestaan echter genen waarvan slechts één van de twee kopieën tot expressie wordt gebracht. De andere wordt onderdrukt. Die genonderdrukking, afhankelijk van de ouderlijke afkomst, wordt genomische imprinting genoemd.

Referenties

1. Jablensky AV, Kalaydjieva LV. Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):425-9.
2. Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):991-7.
3. Laplante B. Fécondité et famille. Maîtrise et doctorat en démographie. Séance du 3 septembre 2009. Centre-Urbanisation Culture Société. Institut national de la recherche scientifique.
4. Lester Breslow, ed. *Encyclopedia of Public Health*. Gale Cengage; 2011. <http://www.enotes.com/public-health-encyclopedia/fecundity-fertility>.
5. Bhatia T, Franzos MA, Wood JA, Nimgaonkar VL, Deshpande SN. Gender and procreation among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68(2-3):387-94.
6. McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, et al. The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(6):441-6.
7. Haupt A, Kane TT. *Guide de démographie de population reference bureau (4^{ème} édition)*. Une introduction pratique à la dynamique des populations, à l'intention des journalistes, décideurs, enseignants, étudiants et autres personnes qui s'intéressent à l'humanité. Population Reference Bureau, Washington, DC; 2004.
8. Nimgaonkar VL, Ward SE, Agarde H, Weston N, Ganguli R. Fertility in schizophrenia: results from a contemporary US cohort. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(5):364-9.
9. Nimgaonkar VL. Reduced fertility in schizophrenia: here to stay? *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(5):348-53.
10. Frank O. *The demography of fertility and infertility*. World Health Organization; 1993.
11. Preston SH, Heuveline P, Guillot M. *Demography: measuring and modeling population processes*. Blackwell Publishers; 2003.
12. Slater E, Hare EH, Price JS. Marriage and fertility of psychiatric patients compared with national data. *Soc Biol* 1971;18:S60-S73.
13. Haverkamp F, Propping P, Hilger T. Is there an increase of reproductive rates in schizophrenics? I. Critical review of the literature. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;232(5):439-50.
14. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):527-40.
15. Nanko S, Moridaira J. Reproductive rates in schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87(6):400-4.
16. Fañanás L, Bertranpetit J. Reproductive rates in families of schizophrenic patients in a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(3):202-4.
17. Srinivasan TN, Padmavati R. Fertility and schizophrenia: evidence for increased fertility in the relatives of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(4):260-4.
18. Laursen TM, Munk-Olsen T. Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophr Res* 2010;121(1-3):234-40.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
20. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(2):98-106.
21. Rimmer J, Jacobsen B. Differential fertility of adopted schizophrenics and their half-siblings. *Acta Psychiatr Scand* 1976 Sep;54(3):161-6.
22. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1996 Sep 18;21(3):151-60.
23. Haukka J, Suvisaari J, Lönnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):460-3.
24. Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, Hultman CM. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia: a three generation perspective. *Schizophr Res* 2007;91(1-3):238-45.
25. Weiser M, Reichenberg A, Werbeloff N, et al. Increased number of offspring in first degree relatives of psychotic individuals: a partial explanation for the persistence of psychotic illnesses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(6):466-71.
26. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
27. Jeste DV, del Carmen R, Lohr JB, Wyatt RJ. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Compr Psychiatry* 1985;26(6):493-503.
28. Ellard J. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21(3):306-18.
29. Jiménez J. Les différences sexuelles dans l'activation cérébrale durant l'accomplissement de la tâche de rotation mentale chez les patients atteints de schizophrénie. Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc.en Sciences biomédicales option psychiatrie; 2009.
30. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 2009;190(4 Suppl):S7-S9.
31. McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
32. McGrath JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull* 2006;32(1):195-7.
33. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
34. Agius M, Hockings H, Wilson C, Lane D. Is oestrogen neuroprotective? *Psychiatr Danub* 2009;21(Suppl 1):120-7.
35. Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2007;37(10):1427-36.
36. Zammit S, Lewis G, Rasbash J, et al. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):914-22.
37. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
38. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011;93(1):23-58.
39. Eagles JM, Whalley LJ. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first admissions to Scottish mental hospitals from 1969-78. *Br J Psychiatry* 1985;146:151-4.

40. Eagles JM, Hunter D, McCance C. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first contacts with psychiatric services in north-east Scotland, 1969-1984. *Br J Psychiatry* 1988;152:793-8.
41. Geddes JR, Black RJ, Whalley LJ, Eagles JM. Persistence of the decline in the diagnosis of schizophrenia among first admissions to Scottish hospitals from 1969 to 1988. *Br J Psychiatry* 1993;163:620-6.
42. Der G, Gupta S, Murray RM. Is schizophrenia disappearing? *Lancet* 1990;335(8688):513-6.
43. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. Incidence and other aspects of the epidemiology of schizophrenia in Denmark, 1971-87. *Br J Psychiatry* 1992;161:489-95.
44. Joyce PR. Changing trends in first admissions and readmissions for mania and schizophrenia in New Zealand, 1974 to 1984. *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21(1):82-6.
45. Bøjholm S, Strömgen E. Prevalence of schizophrenia on the island of Bornholm in 1935 and in 1983. *Acta Psychiatr Scand* 1989;348:157-66.
46. Mortensen PB, Munk-Jørgensen P, Strömgen E. [Letter to the editor]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:374.
47. MacCabe JH, Koupil I, Leon DA. Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915-1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol Med* 2009;39(10):1667-76.
48. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):639-61.
49. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):136-43.
50. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):385-91.
51. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22(2 Suppl):70-5.
52. Bergemann N, Parzer P, Mundt C, Auler B. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38(8):1195-201.
53. Peuskens J, Pani L, de Hert M, Detraux J. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper; 2011.
54. Peuskens J, Sienaeert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13(Suppl 1):23s-30s.
55. Knegtering H. Antipsychotic treatment and sexual functioning: rol of prolactin. Proefschrift ter verkrijging van het doctoraat in de Medische Wetenschappen aan de Rijksuniversiteit Groningen; 2003. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>.
56. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010;40(7):633-52.
57. Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, et al. Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *Journal of Psychiatric Practice* 2005;11:315-39.
58. De Hert M, Gillain B, Detraux J, et al. Dual diagnosis in Belgian psychiatric services: prevalence and available treatment options. *Acta Psychiatr Scand* 2010;110(2):43-50.
59. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2010;100(12):2464-72.
60. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):135-57.
61. Chapman S, Ragg M, McGeechan K. Citation bias in reported smoking prevalence in people with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(3):277-82.
62. Papageorgiou G, Cañas F, Zink M, Rossi A. Country differences in patient characteristics and treatment in schizophrenia: data from a physician-based survey in Europe. *Eur Psychiatry* 2011;26(Suppl 1):17-28.
63. Dorfman SF. Tobacco and fertility: our responsibilities. *Fertil Steril* 2008;89(3):502-4.
64. Ye X, Skjaerven R, Basso O, et al. In utero exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females. *Hum Reprod* 2010;25(11):2901-6.
65. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28(2):152-60.
66. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61(1):35-43.
67. Hassa H, Yildirim A, Can C, et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(1):19-22.
68. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6483):1697-1700.
69. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(2):191-201.
70. Reynaud M. Addictions et psychiatrie. Masson, Paris; 2005.
71. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettinen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(2):85-96.
72. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* 2004;81(2):379-83.
73. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81(2):384-92.
74. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006;85(3):653-60.
75. Rossato M, Pagano C, Vettor R. The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol* 2008;20(Suppl 1):90-3.
76. Rossato M. Endocannabinoids, sperm functions and energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286(1-2 Suppl 1):S31-S35.
77. Giambi A, Leridon H, eds. Les enjeux de la stérilisation. Paris: INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); 2000.
78. Adriaens PR. Mad stories: on the use and abuse of evolutionary psychiatry. *Psychiatr Sci Hum Neurosci* 2009;7:1-7.
79. De Block A, Adriaens PR. Why philosophers of psychiatry should care about evolutionary theory. In: Adriaens PR, De Block A, eds. Maladapting minds. Philosophy, psychiatry, and evolutionary theory. Oxford University Press; 2011:1-32.
80. Burton N. Schizophrenia, the price for being human. In: Burton N. The meaning of madness. Archeron Press; 2009:43-84.
81. Horrobin D. The madness of Adam and Eve. How schizophrenia shaped humanity. Bantam Press, London; 2001.
82. Crow TJ. Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews* 2000;31(2-3):118-29.
83. Berlin MT, Mattevi BS, Belmonte-de-Abreu P, Crow TJ. The etiology of schizophrenia and the origin of language: overview of a theory. *Comprehensive Psychiatry* 2003;44(1):7-14.
84. Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico Psychologiques* 2007; doi: 10.1016/j.amp.2006.09.016.
85. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(4):361-7.
86. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, et al. Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:405-8.
87. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 2007;22(1):22-6.
88. Sipsos A, Rasmussen F, Harrison G, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004;329(7474):1070.
89. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet* 2002;114(3):299-303.
90. Pulver AE, McGrath JA, Liang KY, et al. An indirect test of the new mutation hypothesis associating advanced paternal age with the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;124B(1):6-9.
91. Byrne M, Agero E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):673-8.
92. Xu B, Roos JL, Levy S, et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* 2008;40(7):880-5.
93. Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1270-3.
94. Petersen L, Mortensen PB, Pedersen CB. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(1):82-8.
95. Perrin M, Harlap S, Kleinhaus K, et al. Older paternal age strongly increases the morbidity for schizophrenia in sisters of affected females. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(7):1329-35.
96. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* 2001;27(3):379-93.

97. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1528-33.
98. Dalman C, Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1591-2.
99. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):337-42.
100. Ekéus C, Olausson PO, Hjern A. Psychiatric morbidity is related to parental age: a national cohort study. *Psychol Med* 2006;36(2):269-76.
101. Porton B, DeLisi LE, Bertisch HC, et al. Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):242-7.
102. Kao H-T, Cawthon RM, DeLisi LE, et al. rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2008;13(2):118-9.
103. Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(5):846-58.
104. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48(7):641-50.
105. Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(3):307-12.
106. Maier W, Lichtermann D, Franke P, et al. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):259-66.
107. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9.
108. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):748-55.
109. Laursen TM, Labouirau R, Licht RW, et al. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):841-8.
110. Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 2009 Jun 16. [Epub ahead of print]
111. Murray RM, Sham P, Van Os J, et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):405-16.
112. Krause D, Matz J, Weidinger E, et al. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(5):739-43.
113. Opler MG, Susser ES. Fetal environment and schizophrenia. *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1239-42.
114. Vandendriessche F, Lecompte D, De Hert M, et al. Le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition de la psychose schizophrénique. *Neurone* 2010;15(10) (Suppl.).
115. Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jorgensen P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry* 1993;163:522-34.
116. Ebert T, Kotler M. Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2005;7(1):35-8.
117. Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(5):331-5.
118. Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, et al. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 1992;160:461-6.
119. Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):85-90.
120. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):189-92.
121. Kendell RE, Kemp IW. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(10):878-82.
122. Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(9):869-74.
123. O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 1991;337(8752):1248-50.
124. Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:390-3.
125. McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr Res* 1994;14(1):1-8.
126. Seltén JP, Slaets JP. Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164(5):674-6.
127. Susser E, Lin SP, Brown AS, Lumey LH, Erlenmeyer-Kimling L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):922-4.
128. Kunugi H, Nanko S, Takei N, et al. Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):450-2.
129. Takei N, Van Os J, Murray RM. Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia: a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res* 1995;29(6):435-45.
130. Takei N, Mortensen PB, Klaening U, et al. Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 1996;40(9):817-24.
131. Cannon M, Cotter D, Coffey VP, et al. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996;168(3):368-71.
132. Morgan V, Castle D, Page A, et al. Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997;26(1):25-39.
133. Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):119-24.
134. Seltén JP, Brown AS, Moons KG, et al. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in The Netherlands. *Schizophr Res* 1999;38(2-3):85-91.
135. Mino Y, Oshima I, Tsuda T, Okagami K. No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J Psychiatr Res* 2000;34(2):133-8.
136. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(8):774-80.
137. Seltén JP, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36(2):219-28.
138. Ashdown H, Dumont Y, Ng M, et al. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11(1):47-55.
139. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Non-affective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):438-43.
140. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1375-80.
141. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller-Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009;31(11):706-15.
142. Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, et al. *Toxoplasma gondii* infection in first-episode and in patient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e978-e981.
143. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371(9609):340-57.
144. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):25-31.
145. Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):48-52.
146. Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, et al. Maternal pre-pregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull* 2000;26(2):275-86.
147. Eyles DW, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(Suppl 1):S247-57.
148. McGrath JJ, Féron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Vitamin D3-implications for brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):557-60.
149. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/Sv and C57BL/6j mice. *Behav Brain Res* 2008;187(2):343-50.
150. Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, et al. Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57BL/6j mice. *Behav Brain Res* 2010;208(2):603-8.
151. Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: An animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60(6):591-6.
152. Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytical review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
153. Van Os J, Seltén J. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The may 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 1998;172:324-6.
154. Khashan A, Abel K, McNamee R, et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:146-52.

155. Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, Jones P, Partanen U. Unwantedness of pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 1996;169:637-40.
156. Mäki P, Riekkki T, Miettunen J, et al. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the northern Finland 1966 birth cohort: relationship to family history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2010;167(1):70-7.
157. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:2.
158. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(11):1039-46.
159. Mortensen P, Pedersen C, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New Engl J Med* 1999;340:603-8.
160. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
161. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
162. Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2003;182:117-22.
163. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Risk of schizophrenia in second-generation immigrants: a Danish population-based cohort study. *Psychol Med* 2007;37(4):485-94.
164. Selten JP, Cantor-Graae E, Slaets J, Kahn RS. Ødegaard's selection hypothesis revisited: schizophrenia in Surinamese immigrants to The Netherlands. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):669-71.
165. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):12-24.
166. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(2):111-5.
167. Dealberto MJ. Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(5):325-39.
168. Fearon P, Kirkbride J, Morgan C, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP study. *Psychol Med* 2006;36:1541-50.
169. Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, et al. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol Med* 2008;38:1701-15.
170. Veling W, Susser E, van Os J, et al. Ethnic density of neighborhood and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2007;165:66-73.
171. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-2.
172. Barnes T, Mutsatsa S, Hutton S, Watt H, Joyce E. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;188:237-42.
173. Murray R, Morrison P, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8:885-95.
174. Moore T, Zamit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
175. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
176. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal* 2002;325:1199.
177. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 2002;325:1212-3.
178. Van Os J, Bak M, Hansses M, et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;56:319-27.
179. Stefanis N, Delespaul P, Henquet C, et al. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:133-41.
180. Ferdinand R, Sondeijker F, van der Ende J, et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
181. Henquet C, Murray R, Linzen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31:608-12.
182. Ferguson D, Horwood L, Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
183. Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 2011. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01665.x.
184. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57(10):1117-27.
185. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(2):156-60.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

