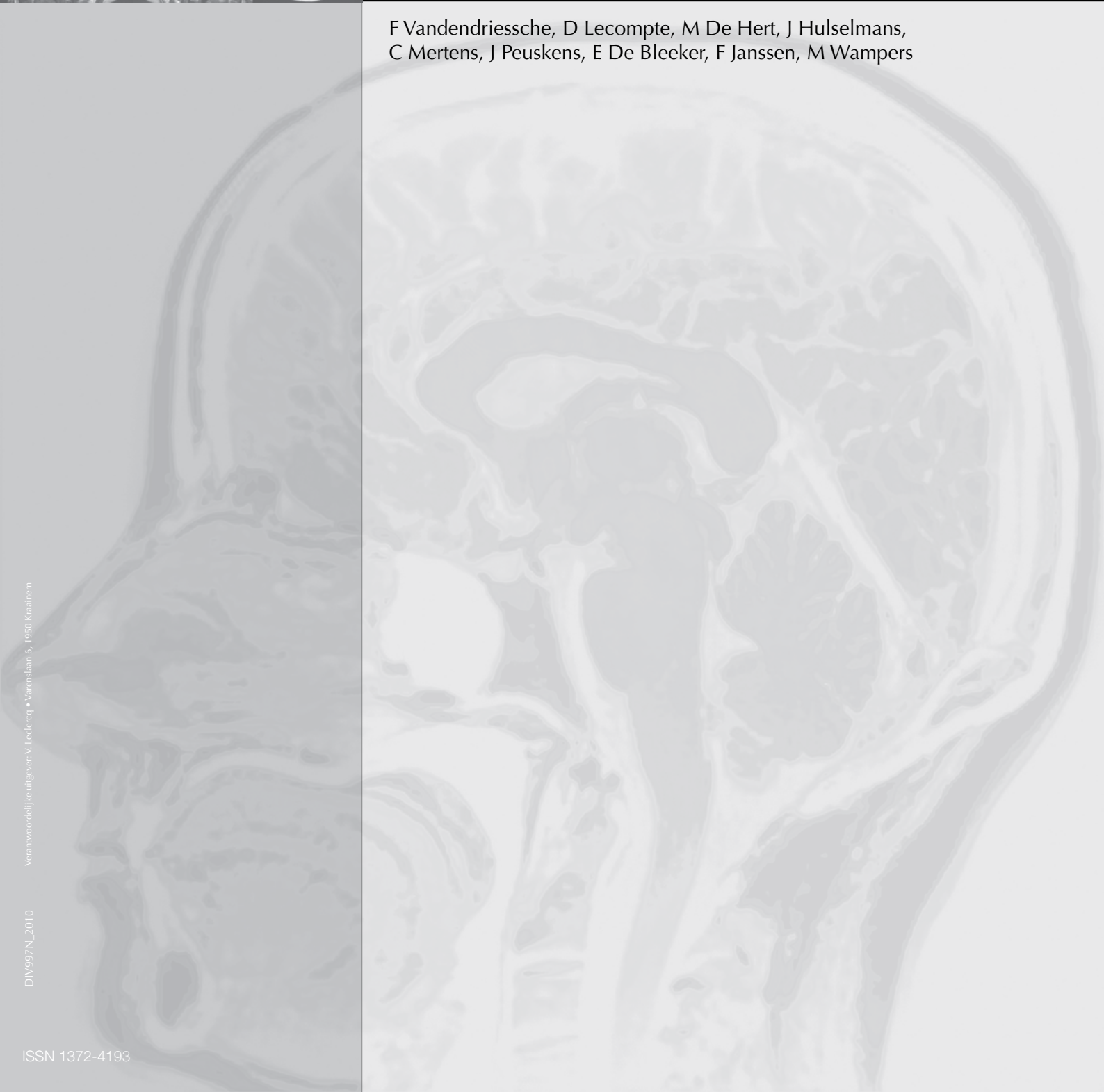
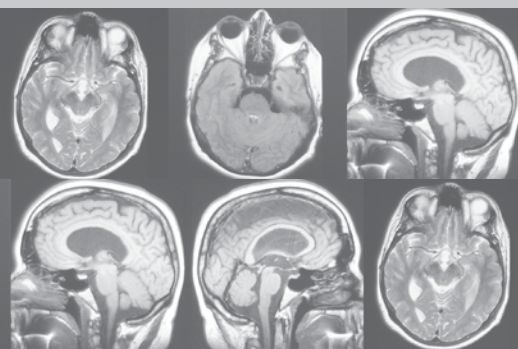


Supplement bij Neuron 2010; Vol 15 (Nr 10)

De rol van omgevings- factoren bij het ontstaan van schizofrene psychose

F Vandendriessche, D Lecompte, M De Hert, J Hulselmans,
C Mertens, J Peuskens, E De Bleeker, F Janssen, M Wampers



Inhoudstafel

1.	Inleiding	3
2.	Omgevingsfactoren	3
2.1.	Pre- en perinatale factoren	3
2.1.1.	Obstetrische complicaties geassocieerd met hypoxia	3
2.1.2.	Prenatale infecties	3
2.1.3.	Stress	4
2.1.4.	Voeding	4
2.2.	Trauma	5
2.3.	Urbanisatie	5
2.4.	Virussen	5
2.5.	Paternal age	6
2.6.	Cannabis	6
2.7.	Stressful life events, small daily life stressors	6
2.8.	Sociale omgeving	6
3.	Verklaringsmodellen voor de invloed van omgeving	7
3.1.	Sensitisatie	7
3.2.	Epigenetica	7
3.3.	Verstoorde werking immuunsysteem	7
3.4.	Dopaminesysteem (cannabis)	7
3.5.	Gen-omgevingsinteractie	8
4.	Conclusie	8

1. Inleiding

Dat meerdere factoren een rol spelen bij de ontwikkeling van schizofrene psychose staat niet ter discussie, maar over de relatieve bijdrage van de verschillende factoren en hun onderlinge interacties bestaat nog grote onduidelijkheid.

Schizofrenie heeft ontegensprekelijk een sterke genetische component. Een familielid met schizofrene psychose is namelijk de sterkste bekende risicofactor. Slechts de helft van de monozygote tweelingen waarvan 1 individu aan schizofrene psychose lijdt, blijkt echter concordant voor de aandoening.

Pogingen om genen te identificeren die rechtstreeks aan psychotische stoornissen gerelateerd zijn, leverden bovendien vaak inconsistente resultaten op. Individuele kandidaatgenen bleken het risico op schizofrenie te verhogen met een factor kleiner dan 2: van 1 op 100 naar 1,5 op 100.

Omgevingsfactoren lijken een iets sterker effect te hebben, zij verhogen het risico op schizofrenie van 1 op 100 naar 2 à 4 op 100 (1).

Uit onderzoek blijkt dat schizofrenie het resultaat is van een interactie tussen een genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren. Zo stelden Mäki e.a. (2) vast dat de kans op schizofrene psychose bij kinderen met een schizofrene ouder 2,6 keer hoger lag dan bij kinderen zonder schizofrene ouder. Maakte de moeder van deze kinderen een depressie door tijdens de zwangerschap, dan werd het risico 9 keer groter. Depressie van de moeder tijdens de zwangerschap bleek de kans op schizofrenie niet te verhogen bij kinderen zonder genetische kwetsbaarheid. De combinatie van een genetisch risico en een omgevingsfactor bleek dus een sterker effect te hebben dan men zou verwachten op basis van het effect van de afzonderlijke factoren. Schizofrene psychose zou dus het resultaat zijn van een interactie tussen genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren. Momenteel zijn er twee opvattingen over de basis van het genetisch risico. Enerzijds de polygenetische interactie van veelvoorkomende varianten van (waarschijnlijk) 1.000-den genen elk met een beperkt effect, anderzijds zeldzame maar ingrijpende genetische afwijkingen (*deleties, copy number variations*) met een sterk effect (3).

De focus van deze tekst ligt op de omgevingsfactoren die een rol spelen bij het tot stand komen van schizofrene psychose. Omdat omgevingsfactoren – in tegenstelling tot genetische factoren – mogelijk beïnvloedbaar zijn, kan meer inzicht in de rol van deze factoren bij het ontstaan van schizofrenie eventueel mogelijkheden bieden voor preventie.

2. Omgevingsfactoren

2.1. Pre- en perinatale factoren

Dat er een samenhang zou bestaan tussen het optreden van zwangerschaps- en geboortecomplicaties en de latere ontwikkeling van schi-

zofrene psychose, werd in 1934 voor het eerst als mogelijkheid geopperd door Rosanoff e.a. (4). Sindsdien is er heel wat onderzoek gebeurd waaruit blijkt dat bepaalde pre- en perinatale factoren verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor een klein deel van het aantal gevallen van schizofrene psychose (5). **Tabel 1** geeft een overzicht van zwangerschaps- en geboortecomplicaties die in de meta-analyse van Cannon et al. (6) geassocieerd bleken met schizofrene psychose.

Tabel 1: Zwangerschaps- en geboortecomplicaties.

Complicatie	Odds ratio	Betrouwbaarheidsinterval
Zwangerschapsdiabetes	7,76	1,37-43,90
Geboortegewicht < 2.000g	3,89	1,40-10,84
Spoedkeizersnede	3,24	1,40-7,5
Geboortedefecten	2,35	1,21-4,57
Uteriene atonie	2,29	1,51-3,50
Rhesusvariabelen	2,0	1,01-3,96
Asphyxia	1,74	1,15-2,62
Bloedverlies tijdens de zwangerschap	1,69	1,14-2,52
Geboortegewicht < 2.500g	1,67	1,22-2,29

Schizofrene psychose is het resultaat van een interactie tussen genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren.

De verhoogde kans op de ontwikkeling van schizofrenie, geassocieerd met deze risicofactoren, bleek niet te verschillen in functie van geslacht, leeftijd bij eerste diagnose of voorgeschiedenis van psychose bij de moeder (7).

2.1.1. Obstetrische complicaties geassocieerd met hypoxia

Meerdere studies en reviews concludeerden dat obstetrische complicaties zoals een spoedkeizersnede, bloedingen tijdens de zwangerschap en pre-eclampsia geassocieerd zijn met een verhoogd risico op schizofrene psychose (6, 8-10). Ook een verstoorde groei van de foetus, geoperationaliseerd als een laag geboortegewicht, een kleinere hoofdomtrek, en kleiner zijn dan verwacht op basis van de fase van de zwangerschap, werden gerelateerd aan een verhoogde kans op schizofrene psychose (9, 11, 12). Het mechanisme dat aan de basis ligt van de link tussen obstetrische complicaties en het ontwikkelen van schizofrenie, zou foetale hypoxia zijn.

Samenvattend, het staat momenteel vast dat obstetrische complicaties of obstetrische gebeurtenissen de kans op schizofrene psychose verhogen. Het gaat wel om een klein effect [*odds ratio*

≈ 2 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,6-2,4)] (6, 13, 14). Het is duidelijk dat obstetrische complicaties noch een noodzakelijke noch een voldoende voorwaarde zijn voor schizofrene psychose. Obstetrische complicaties komen immers voor bij 25% à 30% van de algemene populatie en het merendeel van deze groep ontwikkelt geen schizofrenie. Omgekeerd worden bij de meerderheid van de mensen met schizofrene psychose geen obstetrische complicaties terug-

gevonden. Obstetrische complicaties zijn vermoedelijk voor sommige individuen, maar niet voor allemaal, een 'component cause', een deel van het causale mechanisme dat tot het ontstaan van schizofrene psychose leidt (9).

De rol van obstetrische complicaties bij het ontstaan van schizofrene psychose suggereert dat het verstrekken van goede pre- en perinatale zorg aan risicomoders een goede preventieve maatregel zou kunnen zijn.

2.1.2. Prenatale infecties

Mednick e.a. (15) stelden vast dat schizofrenie significant meer voorkwam bij individuen die prenataal waren blootgesteld aan de influenza-epidemie van 1957 in Helsinki. Deze bevinding werd in meerdere studies gerepliceerd (bv. [16]). Daaropvolgende studies vonden ook een verband tussen o.a. rubella-infectie, infecties van de bovenste luchtwegen, herpessimplexvirus, toxoplasmose (*toxoplasma gondii*)... en het optreden van schizofrene psychose (16-21).

Dat virussen zowel het gedragsmatige als cognitieve functioneren kunnen beïnvloeden, bleek o.a. uit dieronderzoek m.b.t. toxoplasmose: de parasiet verblijft tijdens zijn levenscyclus afwisselend in katachtigen en knaagdieren. Onderzoek toonde aan dat ratten of muizen die met de parasiet besmet zijn meer beginnen rond te dwalen en ook ander gedrag stellen dat de kans verhoogt dat ze de aandacht van katachtigen trekken. De besmette knaagdieren zouden zelfs aangetrokken worden door de geur van katachtigen. Deze fatale aantrekking blijkt te kunnen

worden omgekeerd door toediening van haloperidol (22). Dit suggereert dat de parasiet de werking van het dopaminerge systeem beïnvloedt. Mogelijk zorgt besmetting met het toxoplasma-sevirus ook bij mensen voor een ontregeling van het dopaminesysteem. Onderzoek toonde effectief aan dat mensen die besmet zijn met toxoplasma niet alleen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van schizofrenie, maar ook gedragsveranderingen kunnen vertonen zoals langere reactietijden en een 6-maal hoger risico op verkeersongevallen bij besmette mannen (23).

Ook het herpesvirus werd geassocieerd met cognitieve veranderingen. Zo stelden Schretlen e.a. (24) vast dat schizofrene patiënten met antistoffen tegen herpes significant slechter presteerden op het vlak van executief functioneren, expliciet verbaal geheugen en psychomotorische snelheid dan schizofrene patiënten die geen antistoffen tegen herpes hadden. Patiënten met antistoffen tegen herpes bleken bovendien een verminderd volume grijze stof te vertonen in de anterieure cingulate cortex en het cerebellum.

Onderzoek m.b.t. de associatie tussen prenatale blootstelling aan infecties en de latere ontwikkeling van schizofrenie, levert niet altijd consistente resultaten op. Dit kan erop wijzen dat prenatale blootstelling aan infecties interageert met andere risicofactoren voor schizofrenie. Clarke e.a. (25) gingen in dit verband de associatie na tussen het ontwikkelen van schizofrene psychose en prenatale blootstelling aan pyelonefritis. Prenatale blootstelling aan pyelonefritis bleek het risico op schizofrenie enkel significant te verhogen bij individuen met een familiale voorgeschiedenis van psychose. Deze observatie bevestigt het belang van gen-omgevingsinteracties bij het tot stand komen van schizofrenie.

Omdat de meeste virale infecties zelden doorheen de placenta gaan, moet het effect van foetale blootstelling aan infecties via een andere weg gebeuren zoals bv. via de immunologische reactie van de moeder op infecties.

2.1.3. Stress

Er bestaat evidentie dat stress van de moeder tijdens de zwangerschap langdurige effecten heeft

op de neurologische ontwikkeling van het kind (26). Schizofrenie is een aandoening die wordt gekenmerkt door neurologische ontwikkelingsstoornissen en onderzoek toonde effectief aan dat blootstelling aan oorlog (27), dood van een familielid of echtgenoot in het tweede of derde trimester van de zwangerschap (28), hongersnood in het eerste trimester van de zwangerschap (29) en ongewenste zwangerschap (30) de kans op schizofrenie verhogen. Deze stressoren zouden de productie van stresshormonen bij de moeder uitlokken en van deze stresshormonen is aangetoond dat ze de foetale ontwikkeling en het latere functioneren van de 'hypothalamic-pituitary-adrenal' (HPA)-as verstoren. Deze HPA-as beïnvloedt op zijn beurt gedrag en cognitie. Het gaat hier om een complex mechanisme, aangezien het effect afhankelijk is van de zwangerschapsfase.

2.1.4. Voeding

Ondervoeding tijdens de zwangerschap zorgt niet enkel voor stress bij de moeder, maar kan vanzelfsprekend ook aanleiding geven tot een tekort aan bepaalde essentiële voedingsstoffen.

Essentiële vetzuren

Essentiële vetzuren spelen mogelijk een rol bij de associatie tussen hongersnood tijdens de zwangerschap en schizofrenie. Essentiële vetzuren zijn van cruciaal belang bij de hersenontwikkeling, maar kunnen door mensen niet zelf geproduceerd worden zodat ze uit voeding moeten worden gehaald. De bevindingen m.b.t. de associatie tussen cognitief functioneren op latere leeftijd en de concentratie van essentiële vetzuren bij de geboorte waren echter niet steeds consistent, zodat meer onderzoek nodig is om de mogelijke rol van essentiële vetzuren binnen de etiologie van schizofrenie te bepalen (31, 32).

Foliumzuur

Ook foliumzuur wordt naar voor geschoven als een stof die een rol zou kunnen spelen bij de etiologie van schizofrene psychose. De associatie tussen het gebruik van foliumzuur-supplementen tijdens de conceptieperiode en een verminderde kans op defecten in het centraal zenuwstelsel, is een van de meest consistente bevindingen uit de literatuur. Door gebruik van

foliumzuur zou de kans op defecten van het centraal zenuwstelsel met 80% dalen. Op basis van dit gegeven kan men vermoeden dat foliumzuur ook bij het ontstaan van schizofrene psychose een rol zou kunnen spelen. Terwijl volwassen schizofrene patiënten een significant lagere foliumzuurconcentratie hebben dan controlepersonen (33), blijkt foliumzuur in de foetale fase geen rechtstreeks maar wel een onrechtstreeks verstrend effect te hebben op de embryonale ontwikkeling, namelijk via het verhogen van de homocysteïneconcentratie (34, 35). Homocysteïne zou een invloed uitoefenen op de neurologische ontwikkelingen door de concentratie van s-adenosylmethionine te bepalen, dat op zijn beurt de expressie van heel wat genen, vetten en proteïnen die betrokken zijn bij de neurologische ontwikkeling (36) beïnvloedt.

Ijzer

Sorensen et al. (37) rapporteerden dat kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap aan een ijzertekort leden een 1,6-maal (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,16-2,15) hoger risico op het ontwikkelen van schizofrene psychose hadden. Het is effectief bekend dat ijzertekort bij de moeder tijdens de zwangerschap invloed heeft op de hersenontwikkeling van de foetus. Het onderliggende mechanisme is echter onbekend (38).

Vitamine D

Volgens McGrath (39) zou prenatale blootstelling aan een vitamine D-tekort de kans op het later ontwikkelen van schizofrene psychose verhogen. De rol van vitamine D bij celdifferentiatie en -groei maakt deze hypothese plausibel. Bovendien zou een rol voor vitamine D een verklaring kunnen bieden voor een aantal consistente bevindingen. Zo is er sterke geografische variatie in de wereldwijde prevalentie van schizofrenie: schizofrenie komt meer voor in de ontwikkelde landen dan in de ontwikkelingslanden (40, 41). De stijging in de prevalentie van schizofrene psychose met toenemende breedtegraad, zou een gevolg zijn van verminderde blootstelling aan zonlicht, de voornaamste natuurlijke bron van vitamine D. Kinney e.a. (42) stelden bovendien vast dat lagere visconsumptie en donkere huid geassocieerd waren met een hogere kans op het ontwikkelen van schizofrene psychose. Die bevindingen suggereren eveneens een rol voor vitamine D bij het ontstaan van schizofrene psychose, vermits vis de belangrijkste bron van vitamine D is in voeding en een donkerdere huid de productie van vitamine D op basis van zonlicht vermindert.

Eyles e.a. (43) ontwikkelden een diervormel waarin de invloed van vitamine D-tekort op de hersenontwikkeling werd nagegaan. De onderzoekers verwijderden vitamine D uit de voeding van vrouwelijke ratten voordat ze zwanger werden. Na de bevalling werd terug vitamine D toegevoegd aan de voeding van de moeder-

Tabel 2: (naar [48]).

Traumatische ervaring	OR (95% betrouwbaarheidsinterval)
Seksueel misbruik	15,5 (8,2-29,2)
Gepest worden	4,2 (2,3-7,8)
Huiselijk geweld	9 (4,8-16,6)
Van huis weglopen	11,5 (6,2-21,2)
Opgenomen worden in een instelling	11,9 (6,1-23,2)
Dakloos zijn	11,3 (6,0-21,3)
Slachtoffer van ernstig letsel, ziekte, geweldpleging	5,2 (3,0-9,1)
Geweld op het werk	3,7 (1,4-9,5)

dieren. De jongen van moederdieren die geen vitamine D kregen tijdens de zwangerschap, bleken gekenmerkt door kleine afwijkingen van de hersenvorm, toegenomen volume van de laterale ventrikels, verminderde differentiatie en verminderde expressie van neurotrope factoren. Wanneer de jongen volwassen zijn, blijven de veranderingen in het volume van de ventrikels bestaan en treden veranderingen op in de expressie van genen en proteïnen in de hersenen. Bovendien vertonen deze ratten als ze volwassen zijn een gedragsmatige gevoeligheid voor stoffen die psychose induceren en een verminderde aandachtsfunctie. In een vergelijkbare studie toonden Eyles e.a. (44) bovendien aan dat een tekort aan vitamine D tijdens de zwangerschap leidt tot een verandering in de werking van het dopaminesysteem.

Verskillende meta-analyses bevestigen dat obstetrische complicaties, hogere leeftijd van de vader, urbanisatie, cannabisgebruik en migratie, de voornaamste omgevingsfactoren zijn die het risico op het ontstaan van schizofrene psychose verhogen.

Retinoiden

Retinol (vitamine A) en andere retinoiden zijn nodig voor genexpressie, celdifferentiatie, -migratie en -proliferatie bij de foetus. In dieronderzoek werd vastgesteld dat een tekort aan vitamine A resulteert in grove misvormingen van het centraal zenuwstelsel (45-47). Deze bevindingen suggereren dat 'retinoid signaling' een rol speelt bij de morfogenese van het centraal zenuwstelsel. Vermits retinoiden ook fungeren als antioxidanten, kunnen ze de hersenen ook beschermen tegen een aantal mogelijke trauma's en laesies die aanleiding geven tot vrije radicalen.

Conclusie voedingsstoffen: de rol van voedingsstoffen bij de ontwikkeling van schizofrene psychose is nog speculatief. Goed opgezet prospectief longitudinaal onderzoek ontbreekt nog.

2.2. Trauma

Trauma is een breed concept dat o.a. verwaarlozing, gepest worden en psychisch en fysiek geweld omvat. Onderzoek suggereerde dat veel mensen met schizofrene psychose met trauma geconfronteerd werden voordat zij hun aandoening ontwikkelden. Zo stelden bijvoorbeeld Bebbington e.a. (48) vast dat verschillende vormen van trauma zoals gepest worden, seksueel

misbruik, huiselijk geweld, enz. significant meer voorkwamen bij mensen met een psychotische aandoening in vergelijking met een controlegroep zonder psychische problemen. Het effect van trauma bleek weliswaar niet specifiek voor mensen met een psychotische stoornis. Ook mensen met een 'neurotische' aandoening, alcoholafhankelijkheid of middelenmisbruik, rapporteerden significant meer traumatische ervaringen dan mensen zonder psychische problemen. De prevalentie van trauma was wel het hoogst in de groep mensen met psychotische stoornissen (Tabel 2).

Een andere studie waarin een mogelijke relatie tussen trauma en psychose gesuggereerd wordt, is het onderzoek van Goff e.a. (49) waarin werd vastgesteld dat misbruik tijdens de kindertijd geassocieerd was met een lagere beginleeftijd bij de eerste psychose, met meer dissociatieve symptomen en een hogere hervalfrequentie. Whitfield e.a. (50) stelden vast dat er een samenhang bestond tussen een aantal negatieve ervaringen uit de kindertijd (bv. verwaarlozing, druggebruik door een van de ouders, enz.) en het optreden van hallucinaties: individuen met 7 of meer traumatische ervaringen in de kindertijd, hadden een 5 keer hogere kans om hallucinaties te rapporteren dan individuen zonder traumatische ervaringen. Janssen e.a. (51) kwamen tot een gelijkaardige conclusie: traumatische ervaringen in de kindertijd bleken het optreden van positieve symptomen te voorspellen, ook na correctie voor demografische variabelen, gerapporteerde risicofactoren en de aanwezigheid van een psychiatrische diagnose lifetime. Spauwen e.a. (52) rapporteerden dat zelf-gerapporteerd trauma geassocieerd was met psychotische symptomen (OR = 1,89, 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,16-3,08). Het verschil in risico op het ontwikkelen van psychotische symptomen tussen mensen met en zonder gerapporteerd trauma was 7% voor mensen met een neiging tot psychose en slechts 1,8% voor mensen zonder gevoeligheid voor psychose. Blootstelling aan psychologisch trauma kan dus de kans op het ontstaan van een psychose verhogen bij mensen die reeds gevoelig zijn voor psychose. De associatie tussen trauma en psychose neemt toe op een dosisgerelateerde manier: de associatie is sterker wanneer er meer traumatische gebeurtenissen worden gerapporteerd. De OR bij één traumatische gebeurtenis was 1,78 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,05-3,03) terwijl de OR bij 2 traumatische gebeurtenissen 2,30 was (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,02-5,18).

Deze bevindingen suggereren dat traumatische ervaringen in de kindertijd of adolescentie kunnen leiden tot psychologische en biologische veranderingen die de gevoeligheid voor psychose kunnen verhogen.

2.3. Urbanisatie

Een stedelijke verblijfplaats is niet enkel geassocieerd met een toename van het aantal so-

matische ziektes, maar ook met een stijging van het aantal psychische aandoeningen (53) zoals depressie (54), neurose (55), etc. In een aantal studies werd ook een samenhang geobserveerd tussen schizofrene psychose en urbanisatie. Zo stelden Mortensen e.a. (56) in een grootschalige cohortstudie in Denemarken vast dat de kans op schizofrenie geassocieerd was met de urbanisatiegraad van de geboorteplaats. Zo was bijvoorbeeld het relatieve risico van schizofrenie voor bewoners van de hoofdstad t.o.v. bewoners van landelijke regio's 2,4 (95% betrouwbaarheidsinterval: 2,13-2,70). Het relatieve risico van schizofrenie ten opzichte van rurale gebieden daalde naarmate de urbanisatiegraad verminderde. Deze dosis-responsrelatie tussen urbanisatiegraad en kans op de ontwikkeling van schizofrene psychose, werd ook gerapporteerd door Sundquist e.a. (54). Deze onderzoekers definieerden 5 niveaus van urbanisatie en stelden o.a. vast dat de kans op het ontwikkelen van schizofrene psychose in de meest verstedelijkte gebieden 68 tot 77% hoger lag dan in de meest landelijke gebieden. Een meta-analyse van 10 studies door Krabbendam e.a. (57) toonde aan dat schizofrene psychose ongeveer dubbel zoveel voorkomt in stedelijke gebieden dan in landelijke gebieden (*odds ratio* ≈ 2).

De kans op schizofrenie en gerelateerde aandoeningen lijkt dus lineair toe te nemen in functie van de urbanisatiegraad van de omgeving waarin kinderen opgroeien.

2.4. Virussen (58)

Het idee dat virussen een rol zouden spelen bij het ontstaan van schizofrene psychose, heeft een lange geschiedenis. De lijst van infecties waarvan vermeld werd dat ze sporadisch psychotische symptomen veroorzaken, is lang en omvat onder andere rubella, mazelen, CMV, polio, pokken, herpes simplex, enz. Verschillende aspecten van schizofrenie lijken dan ook te wijzen op een infectieuze oorzaak. Zo is er de oude observatie dat individuen zich soms aanmelden met psychotische symptomen tijdens of kort na het doormaken van een infectieuze aandoening.

Epidemiologische kenmerken van schizofrene psychose maken het echter weinig waarschijnlijk dat veel van die microben in aanmerking komen als belangrijke oorzaak voor een groot aantal gevallen van schizofrenie. Omdat schizofrenie wereldwijd voorkomt, is het weinig waarschijnlijk dat lokaal voorkomende infecties een causale rol zouden spelen bij het ontstaan van schizofrenie. Dat recente infectieuze agentia zoals hiv een rol spelen, lijkt eveneens onwaarschijnlijk vermits de diagnose schizofrenie al minstens 200 jaar beschreven wordt. De incidentie van schizofrenie is recent ook niet afgenomen, terwijl de incidentie van rubella, mazelen, syfilis, pokken, enz. verminderd is door vaccinatie en verbeterde behandeling.

2.5. Paternal age

Recent is de belangstelling voor een samenhang tussen de leeftijd van de vader bij de conceptie en het optreden van verschillende aandoeningen, waaronder schizofrenie, sterk toegenomen (59). Johanson (60) was de eerste die een associatie beschreef tussen leeftijd van de vader en het optreden van schizofrene psychose. Meer recent rapporteerden Malaspina e.a. (61) een monotone toename in de kans op het ontwikkelen van schizofrenie bij elke toename van 5 jaar van de leeftijd van de vader. Wohl en Gorwood (62) stellen op basis van de resultaten van hun studie dat een kritische leeftijdsgrens niet exact bepaald kan worden, maar dat de *odds ratio* voor de ontwikkeling van schizofrenie voor vaders ouder dan 35 steeds groter is dan 1 in vergelijking met jongere vaders. Als oorzaak van de samenhang tussen leeftijd van de vader en een verhoogde kans op schizofrene psychose, worden o.a. *de novo* mutaties genoemd. Op basis van deze theorie werd gesuggereerd dat de associatie tussen leeftijd van de vader en schizofrenie sterker zou zijn bij geïsoleerde gevallen van schizofrenie dan bij gevallen waarbij er een duidelijk familiale belasting bestaat. Bevestiging voor deze hypothese werd gevonden in een studie van Sipos e.a. (63), deze onderzoekers stelden vast dat de *hazard ratio* voor elke toename van 10 jaar in de leeftijd van de vader 1,47 was (95% BI: 1,23-1,76) na controle voor o.a. socio-economische factoren. Deze samenhang tussen leeftijd van de vader en schizofrenie was aanwezig in gevallen zonder familiale belasting, maar ontbrak bij gevallen met een familiale voorgeschiedenis van psychose.

Spermatogoniale stamcellen delen zich constant en worden honderden malen gerepliceerd. Crow stelde dat het aantal puntmutaties bij mannen hoger ligt en dat dit aantal toeneemt met toenemende leeftijd. Andere soorten mutaties (bv. *copy number variations*) treden eveneens op in mannelijke zaadcellen en werden in sommige studies geassocieerd met toenemende leeftijd. Een hogere leeftijd van de vader werd bovendien in verscheidene studies geassocieerd met congenitale afwijkingen (64-66).

2.6. Cannabis

Het is reeds lang bekend dat het gebruik van cannabis bij gezonde personen aanleiding kan geven tot symptomen die lijken op de symptomen van schizofrenie (67, 68). De prevalentie van cannabisgebruik bij schizofrene patiënten die zich voor het eerst bij een dienst voor geestelijke gezondheid aanmelden ligt dubbel zo hoog als in de algemene populatie en het ziekteverloop van schizofrene patiënten die cannabis blijven gebruiken wordt gekenmerkt door meer frequente periodes van terugval (69, 70).

Er bestaat nu ook heel wat evidentie dat regelmatig cannabisgebruik tijdens de adolescentie geassocieerd is met een toegenomen kans op de latere

ontwikkeling van schizofrenie (71-74). Een grote historische Zweedse studie bracht het onderwerp sterk onder de aandacht (75). In deze studie werden alle 18-20-jarige Zweedse mannen die hun dienstplicht vervulden gevraagd naar hun cannabisgebruik. Vervolgens werd nagegaan wie in de daaropvolgende periode van 15 jaar gehospitaliseerd werd voor schizofrenie. De onderzoekers observeerden een dosis-responsrelatie: individuen die rapporteerden meer dan 50 keer cannabis te hebben gebruikt, hadden een zesmaal hogere kans gehospitaliseerd te worden voor schizofrenie dan niet-gebruikers. Ook na correctie voor andere risicofactoren bleef de verhoogde kans op schizofrenie bij cannabisgebruikers bestaan (*odds ratio* = 2,3). Een heranalyse en uitbreiding van deze studie (76) bevestigde dat 18-jarige zware cannabisgebruikers een 6,7 keer hogere kans hebben op hospitalisatie voor schizofrenie gedurende de 27 jaar die volgen op de bevraging. Ook nu bleef de kans op schizofrene psychose verhoogd (OR = 1,2) na correctie voor andere risicofactoren. Deze historische studies worden aangevuld met een aantal recente prospectieve cohortstudies. In een studie van Arseneault e.a. (77) werd gerapporteerd dat cannabisgebruik op 15 en 18 jaar geassocieerd is met een hogere kans op psychotische symptomen en schizofreniforme aandoeningen op 27-jarige leeftijd dan niet-gebruikers. Van Os e.a. (78) onderzochten 4.045 individuen zonder psychose en 59 personen met een psychotische stoornis bij *baseline* en na 1 en 3 jaar follow-up. Mensen die *at baseline* cannabis gebruikten hadden een bijna driemaal hogere kans op psychotische symptomen bij follow-up. Hoe hoger het cannabisgebruik, hoe hoger ook de kans op psychotische symptomen was. Individuen met psychotische symptomen bij *baseline* hadden een hogere kans op het ontwikkelen van schizofrenie als ze cannabis gebruikten. Stefanis e.a. (79) rapporteerden dat zowel positieve als negatieve symptomen door cannabisgebruik geïnduceerd kunnen worden en onafhankelijk zijn van elkaar. Meerdere onderzoekers vonden evidentie voor een dosis-responsrelatie tussen de mate van cannabisgebruik en de verhoogde kans op psychose (80-82).

Omdat schizofrenie zich meestal heel langzaam ontwikkelt, is het vaak moeilijk de temporele relatie tussen cannabisgebruik en het ontstaan van prodromale symptomen na te gaan. Toch bestaan er een paar studies die de temporele relatie tussen cannabisgebruik en het ontstaan van schizofrenie systematisch hebben onderzocht. Zo rapporteerden Allebeck e.a. (83) dat bij 69% van een steekproef van 112 patiënten cannabisgebruik minstens een jaar voorafging aan het ontstaan van schizofrenie. Hambrecht en Häfner (84) stelden vast dat cannabisgebruik minstens een jaar voorafging aan het ontstaan van schizofrene psychose bij 27,5% van de onderzochte eerste-episodepatiënten. Bij 37,9% volgde het druggebruik op het ontstaan van de eerste psychotische symptomen

en bij 34,6% van de patiënten vielen het begin van het druggebruik en het begin van schizofrenie in dezelfde maand. Gebruik van cannabis zou het moment waarop de eerste psychotische episode optreedt, vervroegen (85).

Cannabis kan voorbijgaande acute psychotische symptomen veroorzaken en bij sommige individuen aanleiding geven tot een cannabisgeïnduceerde psychose. Het bestaan van een cannabisgeïnduceerde psychose is echter controversieel (86, 87). Cannabis kan bovendien de psychose van individuen die al aan een psychotische stoornis lijden, verergeren. Het is niet duidelijk wat individuen kwetsbaar maakt voor cannabisgerelateerde psychose. Het is evenmin duidelijk of cannabis een *de novo* psychose kan veroorzaken. Cannabisgebruik voldoet aan veel maar niet aan alle criteria voor causaliteit. Vermits de meeste individuen die cannabis gebruiken geen psychotische symptomen/psychose ontwikkelen, is het meer waarschijnlijk dat cannabisgebruik een 'component cause' is die interageert met andere factoren zoals genetische belasting. Dat het effect van cannabis mogelijk gemoduleerd wordt door genetische factoren, blijkt o.a. uit de studie van Caspi e.a. (88). In deze studie werd vastgesteld dat een functioneel Val/Met polymorfisme van het catechol-O-methyltransferase (COMT)-gen de gevoeligheid voor het gebruik van cannabis tijdens de adolescentie beïnvloedt. Zammit e.a. (89) konden het optreden van een dergelijke interactie echter niet repliceren. Naar analogie met de bevindingen van Caspi e.a. (88) rapporteerden van Winkel e.a. (90) dat een functioneel polymorfisme van het AKT1-gen de gevoeligheid voor de psychose-inducerende effecten van cannabisgebruik beïnvloedt.

2.7. Stressful life events, small daily life stressors

Meerdere onderzoekslijnen suggereren dat psychosociale stress het ontstaan of verergeren van psychotische symptomen zou kunnen uitlokken bij schizofrene patiënten. Zo werd in prospectief longitudinaal onderzoek een verhoogde frequentie van onafhankelijke majeure stresserende gebeurtenissen geregistreerd (die niet onder de controle staan van het individu) in de periode voorafgaand aan een verergering van symptomen (91-93). Ook dagelijkse kleine stressoren en beslommingen zouden een verergering van symptomen en 'distress' voorspellen bij individuen die 'at risk' zijn voor psychose (94, 95).

2.8. Sociale omgeving

Een opvallende observatie in epidemiologisch onderzoek over schizofrene psychose betreft de hoge incidentie van schizofrenie in etnische minderheidsgroepen, voornamelijk in West-Europa. In een recente meta-analyse van Cantongraae e.a. (96) werd het relatieve risico van schizofrene psychose bij immigranten van de eerste en tweede generatie op respectievelijk 2,7 en 4,5

geschat in vergelijking met de algemene bevolking. Het relatieve risico is ook groter bij immigranten uit ontwikkelingslanden (RR = 3,3, 95% betrouwbaarheidsinterval: 2,9-3,9) en uit landen waar het merendeel van de bevolking zwart is (RR = 4,8, BI: 3,7-6,2). Opvallend is dat het verhoogde risico op schizofrenie zowel binnen als tussen etnische minderheden verschilt. Zo observeerden bijvoorbeeld Fearon e.a. (97) dat in het Verenigd Koninkrijk, de 'incidence rate ratio' in vergelijking met de blanke populatie voor alle psychoses varieerde van 1,5 (BI: 0,9-2,4) voor Aziatische immigranten tot 6,7 (BI: 5,4-8,3) voor de zwarte immigranten uit de Caraïben. Dit suggereert dat er verschillende risicofactoren en beschermende factoren actief kunnen zijn in verschillende etnische groepen.

Dit verhoogde risico van schizofrene psychose bij immigranten kon niet toegeschreven worden aan selectieve migratie, een hogere incidentie van schizofrene psychose in het land van herkomst, diagnostische bias, of variatie in de frequentie van mogelijke risicofactoren zoals obstetrische complicaties, cannabisgebruik en blootstelling aan virussen. Als mogelijke oorzaak worden de rol van een zwakke socio-economische positie en discriminatie naar voor geschoven. In het onderzoek van Morgan e.a. (98) werd effectief een associatie geobserveerd tussen indicatoren van een nadelige socio-economische positie (leefomstandigheden, gezinsstabiliteit, werksituatie, enz.) en het optreden van psychose. Alle indicatoren van een zwakke socio-economische positie kwamen meer voor bij individuen met psychose dan bij individuen zonder psychose. Werde een globale index van zwakke socio-economische positie berekend, dan bleek de kans om aan psychose te lijden lineair toe te nemen in functie van het aantal aanwezige indicatoren. Deze samenhang bleef bewaard na correctie voor versturende variabelen. Veling e.a. (99) stelden vast dat de hogere incidentie van psychose onder immigranten in Den Haag sterk afhankelijk was van de etnische samenstelling van de buurt. In vergelijking met Nederlanders was de incidentie van psychose onder immigranten significant hoger indien ze in een buurt woonden waar hun eigen etnische groep slechts een klein deel uitmaakte van de totale populatie (*adjusted incidence rate ratio* = 2,36, 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,89-2,95). De incidentie van psychose was niet significant verhoogd bij immigranten die in een buurt woonden waar de densiteit van hun etnische groep hoog was. De sociale context zou dan ook een causale rol kunnen spelen bij het ontstaan van psychose.

3. Verklaringsmodellen voor de invloed van omgeving

Er werden verschillende verklaringsmodellen ontwikkeld om de bevindingen en observaties die besproken werden in sectie 2 in verband te

Volgende verklaringsmodellen werden ontwikkeld die omgevingsfactoren in verband brengen met het ontstaan van schizofrene psychose: sensitisatie, verandering van de epigenetische status van bepaalde genen, verstoord immuunsysteem, ontregeld dopaminerg systeem en gen-omgevingsinteractie.

brengen met het ontstaan van schizofrenie. Een aantal van deze verklaringsmodellen zullen nu besproken worden.

3.1. Sensitisatie

Wanneer een individu dat herhaaldelijk wordt blootgesteld aan een risicofactor uit de omgeving, geleidelijk aan een sterkere respons gaat vertonen ten opzichte van die risicofactor, spreekt men van sensitisatie. Dit proces leidt uiteindelijk tot een blijvende verandering in responsamplitude (100). Een dergelijk sensitisatieproces zou aan de basis kunnen liggen van de gevoeligheid van schizofrene patiënten voor de psychose-inducerende eigenschappen van stress en dopamineagonisten (o.a. [101]).

Mensen met een gevoeligheid voor psychose blijken een sterker dan normale reactie te vertonen op kleine dagelijkse stressoren (102). Onderzoek heeft aangetoond dat dit, minstens gedeeltelijk, het gevolg is van een sensitisatieproces waarbij blootstelling aan ernstige vormen van stress in de kindertijd (bv. trauma, discriminatie) de gevoeligheid voor kleine dagelijkse stressoren verhoogt (103).

3.2. Epigenetica

De term epigenetica verwijst naar de regulatie van verschillende genoomfuncties, waaronder genexpressie, die niet gestuurd worden door de DNA-sequentie zelf, maar door erfelijke en mogelijk reversibele chemische modificaties van het DNA en/of de chromatinestructuur (104).

Epigenetica kan mogelijk inzicht verschaffen in de wijze waarop omgevingsfactoren het ontstaan van schizofrenie kunnen beïnvloeden. Er is immers groeiende evidentie dat omgevingsfactoren de epigenetische status van bepaalde genen kunnen veranderen. DNA-methylatie zou door verscheidene omgevingsfactoren waaronder dieet, stress en hormonen, gewijzigd kunnen worden. Er bestaat evidentie dat kinderen van moeders die honger hebben geleden tijdens de zwangerschap een verhoogde kans op schizofrene psychose hebben (105, 106). De grotere kans op schizofrenie zou een gevolg kunnen zijn van epigenetische ontregeling van genen ten gevolge van ondervoeding. Dit mechanisme zou een verklaring kunnen bieden voor de toename van het aantal schizofrene geboorten na de Nederlandse hongerwinter.

Het is dus niet enkel van belang welke genen je hebt, onder invloed van omgevingsfactoren kunnen bepaalde genen ook 'aan' of 'uit' gezet worden.

3.3. Verstoorde werking immuunsysteem

Kinney e.a. (107) formuleren de hypothese dat afwijkingen in de ontwikkeling en het functioneren van het immuunsysteem een rol spelen bij het ontstaan van schizofrene psychose. Blootstelling aan negatieve omgevingsfactoren tijdens kritische periodes van de zwangerschap kan de normale prenatale programmering van het immuunsysteem verstoren. Hierdoor ontstaat een latente kwetsbaarheid in het immuunsysteem waardoor het individu kwetsbaarder wordt voor infectieziekten en/of deregulatie van immunologische processen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. Deze gevoeligheid wordt pas zichtbaar vanaf de pubertijd wanneer het immuunsysteem ingrijpende veranderingen ondergaat.

Kinney e.a. (107) formuleren een aantal voorspellingen die uit deze hypothese voortvloeien. Zo voorspellen ze o.a. dat omgevingsfactoren die het risico op schizofrenie verhogen ook geassocieerd zijn met een verhoogde kans op een infectie of een slecht functioneren van het immuunsysteem. Bevestiging voor deze voorspelling vinden ze o.a. in de observatie dat een hogere graad van verstedelijking zowel geassocieerd wordt met een hogere kans op schizofrenie als met een hogere kans op infectie (108, 109). Ook vitamine D-tekort zou zowel met schizofrenie als met infecties geassocieerd zijn (110, 111).

3.4. Dopaminesysteem (cannabis)

Dat een ontregeling van het dopaminesysteem een belangrijke rol speelt bij schizofrene psychose, is een hypothese die reeds lang standhoudt. Momenteel komt er uit diersmodellen steeds meer evidentie dat omgevingsfactoren het functioneren van het dopaminesysteem kunnen beïnvloeden (112, 113).

Zo blijkt prenatale stress de dopaminegedieerde gedragsresponsen bij ratten te beïnvloeden (114, 115). Prenatale blootstelling aan giftige stoffen leidt eveneens tot een toename van dopaminegedieerde gedragsresponsen (116) en een verhoogde vrijgave van dopamine in het striatum (117).

Ook postnatale stress leidt tot een toename van het dopaminemetabolisme en van de dopaminevrijgave in het striatum (114, 118). Deze obser-

Tabel 3: Evidentie uit meta-analyse voor de rol van omgevingsfactoren bij het ontstaan van schizofrene psychose.

Omgevingsfactor	Bevestigd door resultaten meta-analyse	
	Ja	Niet doorslaggevend
Obstetrische complicaties	(6)	
Leeftijd van de vader	(123)	
Urbanisatie	(124)	
Cannabisgebruik	(125)	
Migratie	(96)	
Prenatale infecties, foliumtekort, prenatale stress bij de moeder		(126, 127)
Trauma in de kindertijd		(128)
Stresserende gebeurtenissen		(129)
Prenatale blootstelling aan chemicaliën	Geen meta-analyse beschikbaar	
Dagdagelijkse stressoren	Geen meta-analyse beschikbaar	
Sociale fragmentatie en deprivatie	Geen meta-analyse beschikbaar	
Traumatisch hersenletsel	Geen meta-analyse beschikbaar	
Kwaliteit van de vroege opvoedingsomgeving	Geen meta-analyse beschikbaar	

vatie loopt parallel met de verhoogde presynaptische dopaminerge functie die bij schizofrenie wordt verondersteld.

Een aantal psychoactieve stoffen verhoogt de kans op schizofrenie. Recent PET-onderzoek toonde aan dat zelfs een beperkt aantal dosissen van een stimulerend middel het striatale dopaminesysteem kan 'sensitiseren' en kan leiden tot blijvend toegenomen dopaminevrijzetting in het striatum, zelfs na meerdere maanden van onthouding (119).

Cannabis is een risicofactor voor het ontstaan van schizofrene psychose (zie hoger). Het actieve bestanddeel van cannabis werkt ter hoogte van de cannabinoïde receptoren en in dierstudies werd aangetoond dat dit samengaat met een toename van de dopaminevrijzetting in het striatum (120). Ook bij mensen zou dit het geval zijn (121). Deze resultaten sluiten aan bij de observatie dat het niveau van dopaminemetaboliëten verhoogd is bij patiënten met een eerste psychotische episode gerelateerd aan het gebruik van cannabis.

Andere psychoactieve stoffen die inwerken op andere systemen zouden ook indirect de dopamineproductie kunnen beïnvloeden.

3.5. Gen-omgevingsinteractie

Het gen-omgevingsinteractiemodel lijkt bij uitstek geschikt als verklaringmodel voor de ontwikkeling van schizofrene psychose. De kans op het ontwikkelen van schizofrenie is immers geassocieerd met bepaalde omgevingsfactoren, maar mensen vertonen een sterke heterogeniteit in hun reactie op die omgevingsfactoren.

Genetische factoren kunnen de gevoeligheid voor de invloed van bepaalde omgevingsfactoren beïnvloeden, wat zou verklaren waarom mensen verschillend reageren op eenzelfde omgevingsfactor. Opdat een bepaalde uitkomst, zoals bv. schizofrenie, zou optreden, dienen zowel de genetische component als de omgevingsfactor aanwezig te zijn. Aanwezigheid van één van beide elementen volstaat niet. Zo bestudeerden Clarke e.a. (25) de samenhang tussen prenatale blootstelling aan infecties, een positieve familiegeschiedenis voor psychose en het optreden van schizofrenie. Zij stelden vast dat prenatale blootstelling aan infecties het risico op schizofrenie niet significant verhoogde in de totale populatie. Bij individuen met een positieve familiegeschiedenis voor psychose bleek dit wel het geval.

Een andere vorm van gen-omgevingsinteractie bestaat erin dat omgevingsfactoren ofwel de DNA-sequentie (*de novo* mutaties) en/of de methylatie van het DNA (waardoor de genexpressie verandert) wijzigen (zie ook 3.3. Epigenetica). Zo zou bijvoorbeeld de samenhang tussen de kans op schizofrene psychose en leeftijd van de vader bij de conceptie een gevolg zijn van het feit dat bij stijgende leeftijd van de vader de kans op spontane, *de novo* genmutaties toeneemt.

Naast een gen-omgevingsinteractie kan er ook een correlatie bestaan tussen genen en omgeving. Dit impliceert dat het genotype van een individu een invloed heeft op de omgevingsfactoren waaraan hij/zij wordt blootgesteld. Zo kan bv. de voorkeur/aanleg van een individu voor sport of kunst het sociale milieu bepalen waarin

hij/zij terecht komt en zullen individuen die van nature intro- of extravert zijn verschillende reacties ontlokken aan hun sociale omgeving.

Mogelijk treden ook gen-geninteracties op (122), maar dat valt buiten het bestek van deze tekst.

4. Conclusie

Terwijl onderzoek naar de genetische basis van schizofrenie vaak inconsistente resultaten opleverde en met heel wat methodologische problemen kampte, werden in epidemiologische studies een aantal consistente observaties gedaan. Zo werd onder meer vastgesteld dat schizofrenie meer voorkomt in stedelijke gebieden, bij immigranten en bij cannabisgebruikers. Dit heeft aanleiding gegeven tot heel wat onderzoek naar de (causale) rol van omgevingsfactoren bij het ontstaan van schizofrenie. Niet voor alle onderzochte omgevingsfactoren is de evidentie voor een mogelijke rol bij het ontstaan van schizofrenie even sterk. In **tabel 3** wordt weergegeven in welke mate meta-analytisch onderzoek de rol van de meest bestudeerde omgevingsfactoren bevestigt. De aanwezigheid van deze omgevingsfactoren is op zichzelf onvoldoende om een psychotische stoornis uit te lokken. Het effect van omgevingsfactoren zou vooral optreden in combinatie met een aangeboren kwetsbaarheid.

Referenties

- Gilmore JH. Understanding what causes schizophrenia: a developmental perspective. *Am J Psychiatry* 2010;167:8-10.
- Maki P, Riekkki T, Miettunen J, et al. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the Northern Finland birth cohort: relationship to family history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2010;167:70-7.
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;45:237-41.
- Rosanoff A, Handy M, Plesset I, Brush S. The etiology of so-called schizophrenic psychoses: with special reference to their occurrence in twins. *Am J Psychiatry* 1934;91:247-86.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45.
- Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytical review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
- Thomas H, Dalman C, David A, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:409-14.
- Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton W, Mortensen P. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
- Clarke M, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:3-8.
- Mittal V, Ellman L, Cannon T. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia; the role of obstetric complications. *Schizophr Bull* 2008;34:1083-94.
- McNeil T, Cantor-Graae E, Weinberger D. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structure in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:203-12.
- Sacker A, Done D, Crow, T. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996;26:279-86.
- Geddes J, Lawrie S. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
- Verdoux H, Geddes J, Takei N, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-7.
- Mednick S, Machon R, Huttunen M, Bonnett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
- Brown A, Begg M, Gravenstein S, et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen J, Strub K. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:331-5.
- Babulas V, Faktor-Litvak P, Goetz R, Schaefer C, Brown A. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:927-9.
- Brown A, Schaeffer C, Wyatt R, et al. Maternal infection and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26:287-95.
- Brown A, Schaefer C, Quesenberry C, et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005;162:767-73.
- Buka S, Tsuang M, Torrey E, et al. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1032-7.
- Webster J, Lamberton P, Donnelly C, Torrey E. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on toxoplasma gondii's ability to alter host behaviour. *Proc R Soc* 2006;273:1023-30.
- Flegel J, Klose J, Novotna M, Berenreitterova M, Havlicek J. Increased incidence of traffic accidents in toxoplasma-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infectious Disease* 2009;26:72.
- Schretlen D, Vannorsdall T, Wincki J, et al. (2010). Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):224-31.
- Clarke M, Tanskanen A, Huttunen M, Whittaker J, Cannon M. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:1025-30.
- Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997;171:105-6.
- Van Os J, Selten J. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 1998;172:324-6.
- 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.
- Susser E, Neugebauer R, Hoek H. Schizophrenia after prenatal famine. *Arch Gen Psychiatry* 1995;53:25-31.
- 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.
- Dijk-Brouwer D, Hadders-Algra M, Bouwstra A, et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essential Fatty Acids* 2005;72:21-8.
- Ghyssels A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M. Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 2002;69:83-90.
- Muntjewerff J, van der Put N, Eskes T, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatry Research* 2003;121:1-9.
- Lucock M, Daskalakis I, Hinkins M, Yates Z. An examination of polymorphic genes and folate metabolism in mothers affected by spina difica pregnancy. *Mol Genet Metab* 2001;73:322-32.
- Wenstrom K, Johanning G, Johnston K, Dubard M. Association of the C6771 methylenetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-12.
- Abdolmaleky H, Smith C, Faraone S. Methyloomics in psychiatry: modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *American Journal of Medical Genetics and Neuropsychiatric Genetics* 2004;127:51-9.
- Sorensen H, Nielsen P, Pedersen C, Mortensen P. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: Population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull* 2010 (in press).
- Brown A, Susser E. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:1054-63.
- McGrath J. Hypothesis: Is a low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173-7.
- Saha S, Chant D, Wellham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of the schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2:141.
- Torrey E. Prevalence studies in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;150:598-608.
- Kinney D, Teixeira P, Napoleon S, et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull* 2009;35:582-95.
- Eyles D, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:5:247-s257.
- Eyles D, Cui X, Pelekanos M, et al. Developmental vitamin D deficiency and brain dopamine ontogeny; 2010. Paper presented at SIRS, Venetië, 21-25 juni 2008.
- Kalter H, Warkany J. Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. *Physiol Rev* 1959;39:69-115.
- Dickman E, Thaller C, Smith S. Temporally regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development* 1997;124:3111-21.
- Maden M. Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:843-53.
- Bebbington P, Bhugra D, Brugha T, et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage. *Br J Psychiatry* 2004;185:220-6.
- Goff D, Brotman A, Kindlon D, Amico E. The delusion of possession in chronically psychotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:567-71.
- Whitfield C, Dube S, Felitti V, Anda R. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl* 2005;29:797-810.
- Janssen I, Krabbendam L, Bak M, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:38-45.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H, van Os J. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry* 2006;188:s27-s33.
- Lewis G, Booth M. Regional differences in mental health in Great Britain. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:608-11.
- Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
- Blazer D, Hughes D, George L, Schwartz M, Boyer R. Generalised anxiety disorders. In: Robins L, Regier D, eds. *Psychiatric disorder in America: The epidemiologic Catchment Area study*. The Free Press, New York; 1991. pp.180-203.
- 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.
- Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
- Yolken R, Torrey E. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2008;13:470-9.
- Toriello H, Meck J. Statement on guidance for genetic counselling in advanced paternal age. *Genetic Medicine* 2008;10:457-60.

60. Johanson E. A study of schizophrenia in the male. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1958;33(suppl.125).
61. Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, et al. Paternal age and intelligence: implications for a gene-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatr Genet* 2005;15:17-25.
62. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below and above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry* 2007;22:22-6.
63. Sips A, Rasmussen F, Harrison G, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *British Medical Journal* 2004;329:1070-5.
64. Lian Z, Zack M, Erickson J. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 1986;39:648-60.
65. Olshan A, Schnitzer P, Baird P. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology* 1994;50:80-4.
66. McIntosh G, Olshan A, Baird P. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995;6:282-8.
67. Morrison P, Zois V, McKeown A, et al. The acute effects of synthetic intravenous Δ9-tetrahydrocannabinoid psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009;39:1607-16.
68. Chopra G, Smith J. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:24-7.
69. Linzen D, Dingemans P, Lenior M. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
70. Gueech A, van Os J, Jones P, Lewis S, Murray R. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry* 2005;20:349-53.
71. 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.
72. 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.
73. Murray R, Morrison P, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8:885-95.
74. 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.
75. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
76. 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.
77. 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.
78. Van Os J, Bak M, Hanssens M, Bijl R, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
79. Stefanis N, Delespaul P, Henquet C, Bakola C, Stefanis C, van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:133-41.
80. Ferdinand R, Sondeijker F, van der Ende J, et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
81. Henquet C, Murray R, Linzen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31:608-12.
82. Ferguson D, Horwood L, Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
83. Allebeck P, Adamsson C, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm county. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:21-4.
84. Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:468-75.
85. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, et al. Effects of cannabis on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2010 (epub ahead of print).
86. Hall W, Degenhardt L. Cannabis psychosis? In: Castle D, Murray R, eds. *Marihuana and madness*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2004. pp. 89-100.
87. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005;187:510-5.
88. Caspi A, Moffitt T, 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;57:1117-25.
89. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, O'Donovan M, Owen M. Genotype effect of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
90. Van Winkel R, Esquivel G, Kenis G, et al. Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010 (epub ahead of print).
91. Brown G, Birley J. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav* 1968;9:203-14.
92. Day R, Nielsen J, Korten A, et al. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organisation. *Cult Med Psychiatry* 1987;11:123-205.
93. Ventura J, Nuechterlein K, Lukoff D, Hardesty J. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol* 1989;98:407-11.
94. Norman R, Malla A. A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994;29:244-9.
95. Norman R, Malla A. Family history of schizophrenia and the relationship of stress to symptoms: preliminary findings. *Aus N Z J Psychiatry* 2001;35:217-23.
96. Canton-Graae E, Seltén J. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
97. 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.
98. 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.
99. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach J, Seltén J, Hoek H. Ethnic density of neighborhood and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2007;165:66-73.
100. Collip D, Myin-Germeys I, van Os J. Does the concept of 'sensitization' provide a plausible mechanism for the putative link between environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.
101. Howes O, McDonald C, Cannon M, et al. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004;7:S7-S13.
102. Myin-Germeys I, van Os J, Schwartz J, Stone A, Delespaul P. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
103. Glaser J, van Os J, Portegijs J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *Journal of Psychometric Research* 2006;61:229-36.
104. Oh G, Petrouis A. Environmental studies of schizophrenia through the prism of epigenetics. *Schizophr Bull* 2008;34:1122-9.
105. Kyle U, Pichard C. The Dutch famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:388-94.
106. Xu M, Sun W, Liu B, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 2009;35:568-76.
107. Kinney D, Hintz K, Shearer E, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: Abnormal immune-system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress genes, climate and brain dysfunction. *Med Hypotheses* 2010;74:555-63.
108. Brims F, Chauhan A. Air quality, tobacco smoke, urban-crowding, and day care: modern menaces and their effect on health. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S152-S156.
109. Harpham T, Stephens C. Urbanization and health in developing countries. *World Health Stat Q* 1991;44:62-9.
110. Cannell J, Vieth R, Umhau J. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:129-40.
111. Cannell J, Vieth R, Willett W, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;117:864-70.
112. Boksa P, El-Khodori B. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:91-101.
113. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:1-17.
114. Diaz R, Ogren S, Blum M, Fuxe K. Prenatal corticosterone increases spontaneous and d-amphetamine induced locomotor activity and brain dopamine metabolism in prepubertal male and female rats. *Neuroscience* 1995;66:467-73.
115. Henry C, Guegant G, Cador M, et al. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995;685:179-86.
116. Fortier M, Joobler R, Luteshi G, Boksa P. Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *J Psychiatry* 2004;38:335-45.
117. Watanabe M, Nonaka R, Hagino Y, Kodama Y. Effects of prenatal methylazoxymethanol treatment on striatal dopaminergic system in rat brain. *Neurosci Res* 1998;30:135-44.
118. Kehoe P, Shoemaker W, Triano L, Hoffman J, Arons C. Repeated isolation in the neonatal rat produces alterations in behaviour and ventral striatal dopamine release in the juvenile after amphetamine challenge. *Behav Neurosci* 1996;110:1435-44.
119. Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emis-

- sion tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1386-95.
120. Cheer J, Wassum K, Heien M, Philips P, Wughtman R. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004;24:4393-400.
 121. Bossong M, Van Berckel B, Boellaard R, et al. D9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:759-66.
 122. Van Winkel R, GROUPE Investigators. Genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: an at-risk analysis and follow-up case-only reproduction. 2010 (in press).
 123. Miller B, Messias E, Miettunen J, et al. Meta-analysis of parental age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull* 2010 (epub ahead of print).
 124. Torrey E, Bowler A, Clark K. Urban birth and residence as risk factors for psychoses: an analysis of 1880 data. *Schizophr Res* 1997;25:169-76.
 125. Semple D, McIntosh A, Lawrie S. Cannabis as a risk factor for psychosis: a systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;18:187-94.
 126. Selten J, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan V. Schizophrenia and the 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36(2):219-28.
 127. Pickar J, Coyle J. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:197-205.
 128. Bendall S, Jackson H, Hulbert C, McGorry P. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008;34:568-79.
 129. Norman R, Malla A. Stressful life events and schizophrenia: A review of the research. *Br J Psychiatry* 1993;162:161-6.

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

