

## Schizofreni – mulige risikofaktorer forbundet med fosterliv og fødsel

Elisabeth Svensson , Ragnhild E. Ørstavik , Christine Roth og Ted Reichborn-Kjennerud

## **Schizofreni – mulige risikofaktorer forbundet med fosterliv og fødsel**

Miljøforhold under fosterlivet og i forbindelse med fødsel kan ha betydning for barnets utvikling av schizofreni – spesielt om det også er genetisk disponert for å utvikle lidelsen.

Illustrasjon: Jill Moursund



Takk til Leila Torgersen ved Nasjonalt folkehelseinstitutt for bidrag til litteraturgjennomgangen.

Livstidsprevalensen for schizofreni er rundt 1 % (Perala et al., 2007). Til tross for omfattende forskning er årsaksfaktorene i liten grad kjent. Resultater fra genetisk epidemiologiske studier tyder på at arvelige faktorer spiller en sentral rolle (Cannon & Clarke, 2005; Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Arvbarheten, et mål på hvor mye av variasjonen i en tilstand som skyldes genetiske faktorer, er omkring 80 % (Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Det er også identifisert en rekke miljøfaktorer før og under fosterlivet som kan være av betydning (Cannon, Jones & Murray, 2002). Én hypotese er at genetisk sårbare individer som utsettes for spesielle påvirkninger under svangerskapet eller i tidlige leveår, kan, under utviklingen av nervesystemet, få en forstyrrelse som senere kan manifestere seg som en psykisk lidelse, i dette tilfellet schizofreni. Betegnelsen «neurodevelopmental disorder» (Keshavan, Gilbert & Diwadkar, 2006), som på norsk kan oversettes til nevrouviklingslidelse, brukes ofte på lidelser som antas å ha en slik etiologi.

*En rekke risikofaktorer for schizofreni er identifisert – for eksempel infeksjoner, ernæring og psykisk stress under svangerskapet, og svangerskaps- og fødselskomplikasjoner og årstid og sted for fødselen*

Nevrouviklingslidelser kan forklares ved en trestegsprosess: For det første må det foreligge en genetisk sårbarhet, for det andre må individet eksponeres for en miljøfaktor (som bidrar til at den genetiske predisponeringen kommer til uttrykk), og for det tredje må denne miljøeksponeringen inntreffe innenfor et kritisk tidsvindu. Et slikt samspill mellom genetiske og miljømessige risikofaktorer, gen–miljø interaksjon, er sannsynligvis av betydning for utviklingen av schizofreni (van Os, Rutten & Poulton, 2008). Nevralrørsdefekter er et klassisk eksempel på en slik interaksjon: Lave nivåer av B-vitaminet folat er forbundet med økt risiko. Tilskudd av folat kan ha en beskyttende effekt hvis det inntas rett før unnfangelse, eller innenfor de første 4 ukene etter unnfangelse (nevralrørslukningen er komplett rundt gestasjonsdag 28). Det genetiske bidraget ligger i dette tilfellet hos mødrene. Med tilsvarende lave verdier av folat har barn av mødre med én variant av metylen tetrahydrofolat reduktase-genet (TT-varianten) større risiko for utvikling av nevralrørsdefekter enn barn av mødre med en annen variant (CC-varianten) (Davey & Ebrahim, 2003).

I likhet med andre komplekse lidelser antas schizofreni å være forårsaket av mange genetiske og miljømessige faktorer, som alle har relativt liten effekt, og som hver for seg verken er nødvendig eller tilstrekkelig for at lidelsen utvikles (Zondervan & Cardon, 2007).

*I likhet med andre komplekse lidelser antas schizofreni å være forårsaket av mange genetiske og miljømessige faktorer, som alle har relativt liten effekt, og som hver for seg verken er nødvendig eller tilstrekkelig for at lidelsen utvikles*

Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over tidlige miljømessige risikofaktorer som er assosiert med schizofreni. Det kritiske tidsvinduet for eksponering er under fosterliv og fødsel. Vi vil ha et særlig fokus på gen–miljø interaksjoner. Det betyr at genetiske faktorer bidrar til at ulike individer har ulik sensitivitet eller sårbarhet for miljømessige påvirkninger. En detaljert gjennomgang av arvelighet ved schizofreni ligger utenfor rammen av denne artikkelen.

## Metode

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i Pubmed på MeSH-termene ‘*schizophrenia*’ og ‘*prenatal exposure delayed effects*’ eller ‘*risk factors*’, samt en gjennomgang av relevante tidsskrifter og referanselister i sentrale artikler. Utvalget som presenteres, er begrenset til originalarbeider og nyere oversiktsartikler, og basert på forfatterens skjønnsmessige vurdering.

## Risikofaktorer i fosterlivet og rundt fødselen

Ut fra en samlet vurdering er de viktigste miljømessige risikofaktorene under fosterlivet og fødselen som er assosiert med schizofreni, sammenfattet i kronologisk rekkefølge (infeksjoner, ernæring, psykisk stress, svangerskaps- og fødselskomplikasjoner, årstid- og sted for fødsel). Den årsaksmessige sammenhengen mellom disse risikofaktorene og schizofreni er hittil ikke klarlagt. Derfor er et viktig steg videre å identifisere de underliggende mekanismene som er involvert. De antatte mekanismene er diskutert kort etter hver eksponeringsfaktor.

### Infeksjoner

I løpet av de siste 30 årene har studier av stigende vitenskapelig kvalitet vist at det sannsynligvis er en sammenheng mellom eksponering for virusinfeksjoner i svangerskapet og senere utvikling av schizofreni (for oversikt, se Brown & Susser, 2002). De første undersøkelsene hadde en økologisk design, det vil si at man undersøkte om det var en økt forekomst av schizofreni i kohorter født etter store influensaepidemier. Resultatene fra en slik studie viste for eksempel en dobbelt forekomst av schizofreni hos personer som var eksponert i andre trimester av føtal utvikling under

influenzaepidemien i Finland i 1957 sammenlignet med senere fødselskohorter (Mednick, Machon, Huttunen & Bonett, 1988). Forsøk på å replisere dette funnet i andre land der gravide hadde vært eksponert for samme virus, har imidlertid ikke vært entydige. Resultatene av kasus–kontroll studier der mødrene selv rapporterte hvorvidt de hadde vært smittet eller ikke, har vært varierende, noe som sannsynligvis skyldes kvaliteten på dataene (Brown & Susser, 2002). I løpet av de siste årene har man forsøkt å overkomme svakhetene ved tidligere undersøkelser ved å benytte data fra store prospektive studier av gravide, helst med blodprøver tatt i svangerskapet, noe som gir mulighet til å verifisere infeksjonen gjennom serologiske undersøkelser. I en slik kasus–kontroll studie fant man en sammenheng mellom prenatal influensainfeksjon i første del av graviditeten og senere utvikling av schizofreni hos barnet (Brown et al., 2004). Det er ikke bare eksponering for influensavirus som er assosiert med en signifikant høyere risiko for schizofreni i genetisk sårbare individer, men også andre typer luftveisinfeksjoner, som pneumoni og akutt bronkitt, samt rubellainfeksjon, toksoplasmose og herpesinfeksjoner (Brown & Susser, 2002; Buka, Cannon, Torrey & Yolken, 2008).

For eksponering av virus og andre infeksjoner postuleres det at nevroutviklingsforstyrrelsen kan være et resultat av en forhøyet immunrespons fra mor, kanskje avhengig av type infeksjon (Ellman, Yolken, Buka, Torrey & Cannon, 2009). Helt nye undersøkelser viser at en slik forhøyet immunrespons viser en negativ korrelasjon med kognitiv funksjon hos avkommet (Ellman et al., 2009; Brown et al., 2009). Det er antatt at den kritiske tidsperioden er under første trimester (Brown et al., 2004).

*Nevroutviklingslidelser kan forklares ved en trestegsprosess: For det første må det foreligge en genetisk sårbarhet, for det andre må individet eksponeres for en miljøfaktor, og for det tredje må miljøeksponeringen inntreffe innenfor et kritisk tidsvindu*

Infeksjoner under svangerskapet er vanlig. Men, som nevnt i innledningen antar man at det i tillegg må foreligge en genetisk disposisjon. Man får en gen–miljø interaksjon, det vil si at det først og fremst er genetisk disponerte individer som er sårbare for miljøfaktoren. Dette er godt illustrert i en helt ny studie der man viste at akutt pyelonefritt under svangerskapet økte risikoen for at barnet senere utviklet schizofreni, men bare i gruppen som hadde nære familiemedlemmer med sykdommen (Clarke, Tanskanen, Huttunen, Whittaker & Cannon, 2009).

## Ernæring

I «*The Dutch Famine Study*» (Susser & Lin, 1992) benyttet man registerdata fra Nederland og undersøkte forekomsten av schizofreni i kohorter født under andre verdenskrig. Forekomsten viste seg å være omtrent dobbelt så stor hos avkom av mødre som var gravide i første trimester under en alvorlig hungersnød i 1944–45, som hos barn av mødre som var kommet lenger i svangerskapet, eller som ikke ble eksponert for hungersnøden (Susser & Lin, 1992). En slik sammenheng mellom sult i fosterlivet og senere utvikling av schizofreni er replisert i en studie fra Kina, hvor kohorter unnfanget under en stor hungersnød på slutten av 1950-tallet hadde dobbelt så høy risiko for å utvikle sykdommen som kohorter unnfanget før eller etter sultkatastrofen (St Clair et al., 2005).

Assosiasjonen mellom hungersnød og schizofreni kan sannsynligvis forklares av mangel på spesifikke komponenter i ernæringen. Selv om disse fortsatt i stor grad er ukjente, er vitamin D, retinoider, folat og essensielle fettsyrer (som omega-3) fremhevet som mulige kandidater (Brown & Susser, 2008). For alle disse stoffene finnes det en biologisk forklaring på hvordan de kan påvirke risikoen for schizofreni. For eksempel er folat en metyldonor, og viktig for både DNA-metylering og konverteringen av homocystein til metionin. Et forhøyet nivå av homocystein i serum hos mor i tredje trimester er assosiert med schizofreni hos avkommet (Brown et al., 2007), og et høyt nivå av homocystein kan ha en ugunstig effekt på hjerneutvikling in utero (Brown et al., 2007). Folat har man vært oppmerksom på som mulig årsaksfaktor helt siden det også ble funnet økning av nevrالرrdsdefekter i kohorten som hadde vært eksponert for sult, i *The Dutch Famine Study* (Susser et al., 1996).

## Psykisk stress

Betydelig psykisk belastning under svangerskapet og derav følgende stressreaksjoner kan muligens øke fosterets risiko for å utvikle schizofreni senere i livet. Det er for eksempel vist at hvis en nær slektning av mor dør under første trimester, kan dette føre til en økt risiko for sykdommen hos barnet (Khashan et al., 2008a). Også depresjon sent i svangerskapet, samt at graviditeten var uønsket, har i enkeltstudier vist økt risiko for schizofreni hos avkommet (Isohanni et al., 2005). En metaanalyse av studier på psykisk belastning under svangerskapet konkluderer imidlertid med at det fortsatt er knyttet stor usikkerhet til hvorvidt denne sammenhengen er statistisk gyldig (Selten et al., 2003). Forfatterne av metaanalysen etterspør studier hvor stress er målt på en objektiv måte, for eksempel ved å måle nivåene av stresshormonet kortisol. Et forhøyet nivå av kortisol i blodet hos mor har vist en negativ korrelasjon med kognitiv funksjon hos avkommet (LeWinn et al., 2009).



Mødre med betraktelig psykisk belastning under svangerskapet får barn med lavere fødselsvekt (Khashan et al., 2008b), og har også høyere forekomst av premature barn (Khashan et al., 2009). Dette er faktorer som igjen har en sammenheng med utvikling av schizofreni. Det er også mulig at perinatalt stress virker gjennom påvirkning av det hormonelle samspillet mellom hypotalamus, hypofyse og binyrebark (Koenig, 2006).

### **Svangerskaps- og fødselskomplikasjoner**

I 1934 ble det publisert en studie av eneggede tvillinger som var diskordante for schizofreni, det vil si at bare den ene hadde utviklet tilstanden (Rosanoff, Handy, Plesset & Brush, 1934). Konklusjonen fra denne studien var at schizofreni til dels kan skyldes skade av hjernen relatert til fødselskomplikasjoner. Tidlig på 1990-tallet ble det publisert flere kasus-kontroll studier hvor sammenhengen mellom svangerskaps- og fødselskomplikasjoner og schizofreni ble undersøkt. En metaanalyse av disse konkluderte med at det sannsynligvis er en sammenheng mellom mange ulike svangerskaps- og fødselskomplikasjoner og utvikling av schizofreni hos barnet (Geddes & Lawrie, 1995). Samtidig ble det stilt spørsmål ved validiteten av resultatene på grunn av informasjons- og seleksjonsskjevheter. I løpet av de siste ti årene har man fått de første resultatene fra mer robuste, longitudinelle studier (Cannon et al., 2002). Resultatene bekrefter at det er en sammenheng mellom ulike komplikasjoner under svangerskap og fødsel, som blant annet preeklampsi, lav fødselsvekt, prematuritet, og blødning under fødsel, og risiko for schizofreni hos barnet. Mange av disse funnene er nylig replisert i en stor populasjonsbasert registerstudie fra Danmark (Byrne, Agerbo, Bennedsen, Eaton & Mortensen, 2007).

Svangerskapskomplikasjoner og fødselskomplikasjoner har til felles at de fører til svekket oksygentilførsel til fosteret. Dette er antatt å kunne føre til schizofreni senere i livet hos genetisk sårbare individer, gjennom gen-miljø interaksjon (Schmidt-Kastner, van Steinbusch & Schmitz, 2006). I et flergenerasjonelt perspektiv er det også interessant å merke seg at obstetriske komplikasjoner forekommer oftere hos mennesker med schizofreni enn i den generelle befolkningen (Cannon et al., 2002).

### **Årstid og sted for fødselen**

Noen av de mest konsistente funnene i forskningen på miljømessige risikofaktorer for schizofreni er knyttet til årstid og sted for fødselen (Mortensen et al., 1999, Pedersen & Mortensen, 2001b; Harrison et al., 2003). I en dansk studie hadde de som var født i en by, dobbelt så høy risiko for å utvikle schizofreni som de som var født på landet (Mortensen et al., 1999). Selv om man også ser en effekt



av å være oppvokst i urbane områder, er det å være *født* i by av vesentlig større betydning (Pedersen & Mortensen, 2001a). Dette peker i retning av at det for denne miljøfaktoren eksisterer nettopp et sensitivt tidsvindu for påvirkning under svangerskapet eller rett etter fødselen.

I den samme danske studien ble det funnet at risikoen for schizofreni var signifikant høyere for personer født i februar og mars, og lavere for personer født i august og september (Mortensen et al., 1999), et funn som også er bekreftet i en større metaanalyse (Davies, Welham, Chant, Torrey & McGrath, 2003).

Det er ukjent hvorfor årstid og sted for fødsel har betydning for utviklingen av schizofreni. Det er antatt at effekten av de urbane miljømessige faktorene er avhengig av en genetisk sårbarhet, det vil si gen–miljø-interaksjonen) (Krabbendam & van Os, 2005).

### **Begrensninger i eksisterende kunnskap**

Som det fremgår over, finnes det i dag relativt store mengder forskning omkring perinatale risikofaktorer for schizofreni. Likevel er det stor usikkerhet knyttet til funnene. Noe av dette skyldes manglende statistisk styrke og ulik utvalgsklassifisering.

Ett av de største problemene i forhold til å kunne trekke sikre slutninger er at flere studier har vært for små, noe som er et vanlig problem når man studerer sjeldne tilstander. Lav statistisk styrke øker risikoen for type 2-feil, det vil si at man ikke forkaster nullhypotesen og dermed feilaktig antar at det ikke er noen forskjell mellom eksponerte og ikke-eksponerte individer. Av studiene som inngikk i en metaanalyse fra 2002 av undersøkelser på sammenhengen mellom svangerskaps- og fødselskomplikasjoner og schizofreni (Cannon et al., 2002), hadde bare én stort nok utvalg til å oppdage effektstørrelser ned til 50 % forhøyet risiko.

Epidemiologiske studier av schizofreni baserer seg i noen tilfeller bare på individer med diagnosen schizofreni, i andre tilfeller schizofreni og annen non-affektiv psykose, og av og til alle psykotiske lidelser, inkludert schizofreni, non-affektiv og affektiv psykose. Dette gjør resultatene av de ulike studiene vanskelige å sammenlikne, da det er uklart hvorvidt risikofaktorene for de ulike psykotiske lidelsene er de samme. Muligens overlapper risikofaktorene for de forskjellige sykdommene, men effekten er ikke nødvendigvis den samme (Laursen, Munk-Olsen, Nordentoft, & Mortensen, 2007).

Det er til slutt viktig å understreke at de identifiserte risikofaktorene verken er nødvendige eller tilstrekkelige for utviklingen av schizofreni, det vil si at de fleste som har vært eksponert for disse faktorene, ikke utvikler lidelsen, og at mange personer med schizofreni ikke har vært utsatt for dem.

### **Veien videre**

Flere og større epidemiologiske studier er nødvendig for å få klarere forståelse av årsakssammenhengene mellom forhold i fosterlivet og omkring fødselen og senere utvikling av schizofreni. Registerbaserte studier kan gi tilstrekkelig statistisk styrke til å undersøke ulike hypoteser. Det er først i løpet av de siste 10 årene at slik forskning har vært mulig. Årsaken er at vi har fått tilgang til store populasjonsbaserte utvalg der schizofreni er diagnostisert på en tilfredsstillende måte, og der objektiv informasjon om forhold før og under svangerskapet foreligger. Mye av forskningen til nå er utført i Skandinavia, særlig i Danmark og Sverige. I Norge er det imidlertid også gode muligheter for videre studier av risikofaktorer for schizofreni. Vi har det eldste nasjonale medisinske fødselsregister i verden (Irgens, 2002), samt gode registerdata over demografiske og sosioøkonomiske forhold. Vi har videre en rekke regionale helseundersøkelser, og fra 2007 et personidentifiserbart pasientregister (Helse- og omsorgsdepartementet, 2009). Om noen år vil også studier basert på Den norske Mor og Barn-undersøkelsen, hvor man følger barn fra tidlig i svangerskapet gjennom fødsel og oppvekst (Magnus et al., 2006), kunne gi verdifulle funn.

### **Konklusjon**

Vår forståelse av årsakene til schizofreni er fortsatt begrenset. En rekke risikofaktorer er identifisert, for eksempel infeksjoner, ernæring, og psykisk stress under svangerskapet, samt svangerskaps- og fødselskomplikasjoner og årstid og sted for fødselen. De årsaksmessige mekanismene som ligger under disse sammenhengene, er i liten grad klarlagt. En sentral hypotese er imidlertid at det er et samspill mellom genetisk sårbarhet og eksponering for tidlig miljøfaktorer (gen–miljø interaksjon) som gir økt risiko for schizofreni. 1

## Referanser

- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M. et al. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 774–780.
- Brown, A. S., Bottiglieri, T., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Jr., Liu, L., Bresnahan, M. et al. (2007). Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 31–39.
- Brown, A. S. & Susser, E. S. (2002). In utero infection and adult schizophrenia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *8*, 51–57.
- Brown, A. S. & Susser, E. S. (2008). Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 1054–1063.
- Brown, A. S., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Deicken, R. F., Penner, J. D. et al. (2009). Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *166*, 683–690.
- Buka, S. L., Cannon, T. D., Torrey, E. F. & Yolken, R. H. (2008). Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biological Psychiatry*, *63*, 809–815.
- Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W. W. & Mortensen, P. B. (2007). Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophrenia Research*, *97*, 51–59.
- Cannon, M. & Clarke, M. C. (2005). Risk for schizophrenia – broadening the concepts, pushing back the boundaries. *Schizophrenia Research*, *79*, 5–13.
- Cannon, M., Jones, P. B. & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1080–1092.
- Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M., Whittaker, J. C. & Cannon, M. (2009). Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *166*, 1025–1030.
- Davey, S. G. & Ebrahim, S. (2003). ‘Mendelian randomization’: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*, *32*, 1–22.

- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F. & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 587–593.
- Ellman, L. M., Yolken, R. H., Buka, S. L., Torrey, E. F. & Cannon, T. D. (2009). Cognitive functioning prior to the onset of psychosis: the role of fetal exposure to serologically determined influenza infection. *Biological Psychiatry*, 65, 1040–1047.
- Geddes, J. R. & Lawrie, S. M. (1995). Obstetric complications and schizophrenia: A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 167, 786–793.
- Harrison, G., Fouskakis, D., Rasmussen, F., Tynelius, P., Sipos, A. & Gunnell, D. (2003). Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or childhood socio-economic position: a cohort study. *Psychological Medicine*, 33, 723–731.
- Helse- og omsorgsdepartementet (2009). FOR 2007–12–07 nr 1389: Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Norsk pasientregister (Norsk pasientregisterforskriften). <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20071207-1389.html> [Online]. Lastet ned fra <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20071207-1389.html>
- Irgens, L. M. (2002). Medical birth registry – an essential resource in perinatal medical research. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 122, 2546–2549.
- Isohanni, M., Lauronen, E., Moilanen, K., Isohanni, I., Kempainen, L., Koponen, H. et al. (2005). Predictors of schizophrenia – Evidence from the northern Finland 1966 birth cohort and other sources. *British Journal of Psychiatry*, 187, S4–S7.
- Keshavan M.S., Gilbert A.R. & Diwadkar V.A. (2006). Neurodevelopmental theories. I Lieberman J.A., Stroup T.S. & Perkins D.O. (red.), *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia* (s. 69–83). London: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N. et al. (2008a). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*, 65, 146–152.
- Khashan, A. S., McNamee, R., Abel, K. M., Mortensen, P. B., Kenny, L. C., Pedersen, M. G. et al. (2009). Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Human Reproduction*, 24, 429–437.

- Khashan, A. S., McNamee, R., Abel, K. M., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Kenny, L. C. et al. (2008b). Reduced infant birthweight consequent upon maternal exposure to severe life events. *Psychosomatic Medicine*, *70*, 688–694.
- Koenig, J. I. (2006). Schizophrenia: a unique translational opportunity in behavioral neuroendocrinology. *Hormones and Behavior*, *50*, 602–611.
- Krabbendam, L. & van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 795–799.
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M. & Mortensen, P. B. (2007). A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 1673–1681.
- LeWinn, K. Z., Stroud, L. R., Molnar, B. E., Ware, J. H., Koenen, K. C. & Buka, S. L. (2009). Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *International Journal of Epidemiology*, *38*, 1700–1710.
- Magnus, P., Irgens, L. M., Haug, K., Nystad, W., Skjaerven, R. & Stoltenberg, C. (2006). Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *International Journal of Epidemiology*, *35*, 1146–1150.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, *45*, 189–192.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O. et al. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, *340*, 603–608.
- Pedersen, C. B. & Mortensen, P. B. (2001a). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 1039–1046.
- Pedersen, C. B. & Mortensen, P. B. (2001b). Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *British Journal of Psychiatry*, *179*, 46–52.
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S. et al. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 19–28.

- Rosanoff, A. J., Handy, L. M., Plesset, I. R. & Brush, S. (1934). The etiology of so-called schizophrenic psychoses: With Special Reference to Their Occurrence in Twins. *American Journal of Psychiatry*, 91, 247–286.
- Schmidt-Kastner, R., van, O. J., Steinbusch, W. M. & Schmitz, C. (2006). Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84, 253–271.
- Selten, J. P., Cantor-Graae, E., Nahon, D., Levav, I., Aleman, A. & Kahn, R. S. (2003). No relationship between risk of schizophrenia and prenatal exposure to stress during the Six-Day War or Yom Kippur War in Israel. *Schizophrenia Research*, 63, 131–135.
- St Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F. et al. (2005). Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *Journal of the American Medical Association*, 294, 557–562.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S. & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187–1192.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D. et al. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53, 25–31.
- Susser, E. S. & Lin, S. P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Archives of General Psychiatry*, 49, 983–988.
- van Os J., Rutten, B. P. & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1066–1082.
- Zondervan, K. T. & Cardon, L. R. (2007). Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nature Protocols*, 2, 2492–2501.