

Øker komplikasjoner under svangerskap og fødsel risikoen for schizofreni?

Sammendrag

Bakgrunn. Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse med ukjent etiologi. Arvelighet er den viktigste risikofaktoren. Pre- og perinatale komplikasjoner/traumer har i flere studier vist sammenheng med økt risiko for å utvikle schizofreni i voksen alder. Hensikten med denne artikkelen er å gi et overblikk over forskningen som omhandler pre- og perinatale komplikasjoner som risikofaktor ved schizofreni.

Materiale og metode. Denne oversiktsartikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed og Embase.

Resultater. Den antatte sammenhengen mellom pre- og perinatale komplikasjoner og økt risiko for schizofreni har vært studert i snart 80 år. Maternell infeksjon (influenza, rubella, toksoplasmose), prenatal malnutrisjon samt fødselskomplikasjoner som lav fødselsvekt og asfyksi, har i en rekke pasient-kontroll-studier blitt assosiert med økt risiko for schizofreni. Dyreforsøk har vist at pre- og perinatal eksponering for hypoksi og maternell inflammasjonsrespons kan påvirke nevronal utvikling. Underliggende patofysiologiske mekanismer og eventuell interaksjon med sårbarhetsgener for schizofreni er ikke klarlagt.

Fortolkning. Det er mye som tyder på at det er en sammenheng mellom pre- og perinatale komplikasjoner og risiko for schizofreni.

Artikkelen er en omarbeidet utgave av en artikkel på nettstedet Schizofreniforum i 2007 (1)

Unn Kristin Haukvik
unn.haukvik@medisin.uio.no
Ingrid Agartz
Institutt for psykiatri
Universitetet i Oslo
Postboks 85 Vinderen
0319 Oslo

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som rammer 0,5–0,8% av befolkningen (2). Etiologien har lenge vært diskutert. Den viktigste risikofaktoren er genetisk sårbarhet, og i de senere år har en rekke kandidatgener for sykdommen blitt foreslått (3). Samtidig har studier vist at miljøfaktorer som cannabisbruk, sosial migrasjon, urbanitet og høy alder hos far kan ha en sammenheng med utvikling av lidelsen (4–6). Mye tyder på at genesen ved schizofreni delvis er nevrouviklingsrelatert, der ulike pre- og perinatale komplikasjoner/traumer kan være av betydning (7–9). At føtale forhold kan påvirke risiko for bl.a. diabetes og hjerte- og karsykdommer i voksen alder, er velkjent (10–12). Det synes imidlertid å være mindre kjent at det kan være en sammenheng mellom pre- og perinatale komplikasjoner og økt risiko for schizofreni. Vi ønsker med denne artikkelen å gi et innblikk i forskningen på dette feltet.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed og Embase. Vi selekterte artiklene ut ifra at de var relatert til forekomst av schizofreni hos voksne og at en eller flere pre- og/eller perinatale komplikasjoner ble evaluert. Relevante pasientkontroll-studier, epidemiologiske studier og enkelte dyreforsøk ble inkludert. Originalartikler som var tilgjengelig elektronisk eller i Bibliotek for medisin og helsefag ved Universitetet i Oslo, er inkludert. Artiklene ble sjekket for relevante kryssreferanser.

Førsteforfatter skriver for tiden doktorgrad om sammenhengen mellom obstetriske komplikasjoner og hjernestruktur ved schizofreni. Andreforfatter er professor i psykiatri ved Universitetet i Oslo og har over 20 års forskningserfaring innen biologisk psykiatri, primært fra Karolinska Institutet.

Historikk

Allerede i 1934 utførte Rosanoff og kolleger en studie av 142 tvillingpar der en eller begge av tvillingene hadde schizofreni, for å

kartlegge arveligheten ved sykdommen (13). Et av bifunnene i denne studien var at fødselstraumer som tangforløsning og for tidlig fødsel kunne ha sammenheng med senere utvikling av schizofreni. I 1956 lanserte Parsamanick og medarbeidere hypotesen om at det eksisterer et kontinuum av utfall ved pre-, peri- og postnatale skader, fra de alvorligste, som abort og dødfødsel, til mildere utfall som atferdsproblemer og schizofreni (14). I 1966 ble det påvist at pasienter med schizofreni hadde lavere fødselsvekt enn sine søsken (15), et gjennombrudd som medførte økt interesse for feltet.

Høyrisikogrupperstudier av barn av mødre med schizofreni i 1970-årene antydte at fødselskomplikasjoner i kombinasjon med genetisk disposisjon ga økt risiko for schizofreni (16). Forskningsinteressen økte ytterligere da man i 1987 fikk et teoretisk rammeverk i form av en nevrouviklingshypotese for schizofreni (9). Denne hypotesen ble blant annet basert på at man hos pasienter med schizofreni fant økt forekomst av pre- og perinatale komplikasjoner, manglende tegn på degenerative hjerneforandringer post mortem og økt forekomst av mindre fysiske anomalier av embryonal opprinnelse (7).

På tross av stor forskningsaktivitet de senere årene, kliniske pasientkontroll-studier, MR-studier og store registerbaserte studier, er pre- og perinatale komplikasjoners betydning for etiologien ved schizofreni fremdeles ikke klarlagt. Dette kan ha flere årsaker. Rent metodologisk er det vanskelig å registrere forekomst av slike komplikasjoner retrospektivt. Det er også vanskelig å skille effekten av ulike risikofaktorens påvirkning pre- og perinatalt. For eksempel kan lav fødselsvekt ha flere årsaker (dårlig ernæring, sviktende placentafunksjon, mors røyking, genetiske faktorer m.m.). I tillegg er tidspunktet for når komplikasjonen inntreffer, avgjørende for hvilken type skade den kan gjøre på fosterets hjerne. I historisk sammenheng var det flere alvorlige fødselskomplikasjoner før, men moderne svanger-

Hovedbudskap

- Pre- og perinatale komplikasjoner kan henge sammen med økt risiko for schizofreni
- De underliggende patofysiologiske mekanismene er ukjente

skaps-, fødsels- og neonatalsorg har på sin side gjort at flere barn enn tidligere overlever alvorlige komplikasjoner.

Pre- og perinatale komplikasjoner

Maternell underernæring

Mot slutten av den annen verdenskrig oppsto alvorlig matmangel i Vest-Nederland, hvilket medførte underernæring også hos gravide (17). Blant barn født av mødre som var gravide, spesielt i første trimester, under denne tidsavgrensede (februar-mai 1945) og godt dokumenterte perioden er det blitt påvist økt prevalens av schizofreni sammenliknet med barn født før og etter (relativ risiko 2,0) (17). I en annen studie der mødrene var gravide under den kinesiske hungersnøden i 1959–61, ble det også påvist økt forekomst av schizofreni (relativ risiko 2,3). Ettersom sultperioden varte så lenge som et par år, kunne det ikke påvises en sammenheng mellom risiko for schizofreni og underernæring under bestemte perioder av svangerskapet (18).

Maternell infeksjon

Serumanalyser av influensaantigen ved bruk av nedfrost serum fra svangerskapene til kvinner som nå har voksne barn med schizofreni, har påvist en sju ganger økt risiko for schizofreni ved maternell influensa i første trimester (19). Økt risiko for utvikling av schizofreni er også blitt rapportert ved maternell toksoplasmose og rubellainfeksjon (20). I forsøk på mus har man demonstrert at maternell inflammasjonsrespons kan medføre endret genekspresjon og mediere skadelig effekt på fosterets hjerneutvikling enten direkte eller via påvirkning av placentafunksjon (21, 22). Det at flere infeksjonsagens (influensa, toksoplasmose, rubella) er blitt vist å ha sammenheng med økt risiko for schizofreni, støtter at det kan være faktorer ved den materielle inflammasjonsresponsen som bidrar til den økte risikoen. Prenatal eksponering for influensainfeksjon hos mor er også blitt brukt som forklaring på den epidemiologisk beskrevne økte risikoen for schizofreni hos barn født på sen vinteren/våren (23).

Obstetriske komplikasjoner

Flere epidemiologiske studier har vist at det er en sammenheng mellom ulike obstetriske komplikasjoner og risiko for schizofreni. Vi presenterer her et lite utvalg. I en svensk registerstudie av 3 942 personer fant Hultman og medarbeidere en økt risiko for schizofreni hos barn av mødre som hadde fått diagnostisert blødning fra uterus/placenta under svangerskap/fødsel, hos gutter med lav fødselsvekt samt hos sønner av kvinner med stor multiparitet (barn nr. 4 og oppover; hvilket ikke er en komplikasjon i seg selv, men kan være en risikofaktor for obstetriske komplikasjoner) (23).

I en meget grundig svensk studie der registerdata ble kombinert med fødselsjourna-

ler (N = 1 567), fant Dalman og medarbeidere en sterk sammenheng mellom tegn på asfyksi ved fødselen og senere utvikling av schizofreni (OR 4,5, 95% KI 2,2–9,5 etter justering for andre obstetriske komplikasjoner, forekomst av psykose hos mor og sosial klasse) (24). Funnet ble delvis replikert i en dansk registerstudie (N = 25 865), der det ble påvist en signifikant sammenheng mellom forekomst av hypoksi samt prematuritet og maternell infeksjon og økt risiko for schizofreni, kontrollert for psykisk lidelse i familien og sosioøkonomisk status (25).

I en finsk studie av en fødselskohort fra 1966 (N = 11 017) påviste Jones og medarbeidere en sammenheng mellom utvikling av schizofreni og lav fødselsvekt (< 2 500 g) samt kombinasjonen av lav fødselsvekt og fødsel før svangerskapsuke 37 (26). Lav fødselsvekt (< 2 500 g) var også signifikant relatert til schizofreniutvikling i en svensk registerbasert studie av 5 680 tvillingpar (inkludert 88 med schizofreni). Funnet var også signifikant blant 90 tvillingpar som var diskordante for schizofreni, og der den friske tvillingen var kontrollperson (27). I en norsk studie av 20 tvillingpar, diskordante eller konkordante for schizofreni, fant Onstad og kolleger ikke sammenheng mellom lav fødselsvekt og utvikling av schizofreni (28).

Sosiodemografiske faktorer kan ha sammenheng med økt frekvens av pre- og perinatale komplikasjoner. Det er blitt beskrevet en sammenheng mellom økt forekomst av arbeidsløshet, tenåringsfødsler, alenemødre og mangel på sosial støtte og obstetriske komplikasjoner hos mødre med schizofreni (29). Det er også påvist økt forekomst av dødfødsel og neonatal spedbarnsdød hos kvinner med psykoselidelser (30). Barn av kvinner med schizofreni kan således se ut til å ha økt risiko for sykdommen både via arv og via økt forekomst av pre- og perinatale komplikasjoner hos deres mødre.

Komplikasjonenes virkning

Det kliniske bildet

Det er gjort relativt få studier av sammenhengen mellom det å ha vært utsatt for pre- og perinatale komplikasjoner og det kliniske bildet ved schizofreni. Enkelte studier, inkludert en metaanalyse av 854 schizofrenipasienter, har påvist en sammenheng mellom pre- og perinatale komplikasjoner og tidligere sykdomsdebut (31–33), men negative funn er også rapportert (34). Det er blitt beskrevet at flere menn enn kvinner med schizofreni har vært utsatt for pre- og perinatale komplikasjoner (35), noe man i den ovenfornevnte metaanalysen ikke fant holdpunkter for (33). En overvekt av negative symptomer (affektavflatning, viljeløshet, fattig tankeinnhold) er beskrevet hos de av pasientene som i tillegg til en genetisk risiko for schizofreni også hadde vært utsatt for alvorlige pre- og perinatale komplikasjoner (36). I en annen studie ble det vist at schizo-

frenipasienter med overveiende negativ psykotisk symptomatologi hadde lavere apgarskår ved fødselen enn dem som hovedsakelig hadde positive psykotiske symptomer (vrangforestillinger, hallusinose) (37).

Forandringer i hjerneanatomi

Strukturelle hjerneforandringer som forstørrede ventrikler, redusert volum av temporalappen (38) og redusert kortikal tykkelse prefrontalt og temporalt (39) er blitt rapportert fra MR-studier av pasienter med schizofreni. Noen av forandringene kan påvises før sykdomsdebut (40). Volumet av hippocampus og av cortex har i dyremodeller (henholdsvis rotte og sau) vist seg sårbare for pre- og perinatal hypoksisk skade (41, 42). Schizofrenipasienter som har vært utsatt for føtal hypoksi hadde i en studie mindre kortikal grå substans, spesielt temporalt, sammenliknet med pasienter som ikke hadde vært utsatt for føtal hypoksi (43). Likeledes har man vist at ulike pre- og perinatale komplikasjoner er relatert til mer uttalt forstørrede laterale ventrikler (43–45) og enda mindre hippocampusvolum (45–47) enn hva som er påvist i schizofrenigruppen som helhet. Funnene fra MR-studiene styrker hypotesen om at schizofreni er relatert til forstyrrelser i nevroutvikling (9).

Gen-miljø-interaksjon

At arvelig disposisjon i kombinasjon med pre- og perinatale komplikasjoner gir statistisk økt risiko for å utvikle schizofreni, ble vist allerede i 1970-årene (16). De senere års kartlegging av sårbarhetsgener for schizofreni har gjort det mulig å teste gen-miljø-interaksjon på molekylærbiologisk nivå. Foreløpig er det kun gjort én studie, der det ble vist en statistisk interaksjonseffekt mellom alvorlige pre- og perinatale komplikasjoner og variasjon i enkelt nukleotid-polymorfismer (single nucleotide polymorphisms, SNPs) i hypoksieregulerte schizofrenisårbarhetsgener, med økt risiko for schizofreni som konsekvens (48). Ettersom mange av de pre- og perinatale komplikasjonene kan forårsake føtal hypoksi, kan en slik interaksjon være biologisk plausibel (49). Pre- og perinatale komplikasjoner, spesielt maternell infeksjon og underernæring, kan også tenkes å påvirke epigenetiske prosesser (som for eksempel DNA-metylering), som vil kunne medvirke til subtile avvik i bl.a. nevronal celledifferensiering og i nevronenes cytoarkitektur (50). Epigenetiske modifikasjoner kan føre til fenotypiske endringer mange år etter at de først fant sted, ettersom genene de modifierer kan være sårbare for miljømessige (12) eller hormonelle (50) påvirkninger senere i livet, jf. tidsvinduet mellom fosterliv og sykdomsdebut ved schizofreni.

Konklusjon

Mange studier viser at det er en sammenheng mellom det å ha vært utsatt for ulike perinatale og/eller perinatale komplikasjoner

og det å utvikle schizofreni i voksen alder. Ettersom de fleste som har vært utsatt for disse komplikasjonene ikke utvikler schizofreni, og langt fra alle pasienter med schizofreni har vært utsatt for pre- og perinatale komplikasjoner, er denne sammenhengen ikke direkte. Imidlertid kan pre- og perinatale komplikasjoner gjennom interaksjon med genetisk disposisjon og/eller andre miljøfaktorer bidra til økt risiko for schizofreni.

Vi mener det er viktig at obstetrikere og barneleger er klar over at denne sammenhengen er rapportert og at det pågår stor internasjonal forskningaktivitet for å kartlegge de underliggende patofysiologiske mekanismene.

Forfatterne ønsker å takke professor Thomas McNeil, Avdeling for psykiatrisk epidemiologi, Lunds universitet, Sverige, for nyttige kommentarer til manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Schizofreniforum. www.schizofreniforum.org [26.11.2007].
2. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: e141.
3. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 744–7.
4. Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* 2006; 51: 556–65.
5. Cantor-Grae E. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 277–86.
6. Byrne M, Agerbo E, Ewald H et al. Parental age and risk of schizophrenia: a case control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 673–8.
7. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 434–49.
8. Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000; 12: 501–27.
9. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 514–7.
10. Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birth-weight and type-2 diabetes: a study on 11162 Swedish twins. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 948–53.
11. Vangen S, Nordhagen R, Lie KK. Gjensyn med Forsdahl-Barker hypotesen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 451–3.
12. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61–73.
13. Rosanoff AJ, Handy LM, Plesset IR et al. The etiology of so-called schizophrenic psychoses: with special reference to their occurrence in twins. *Am J Psychiatry* 1934; 91: 247–86.
14. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 1956; 112: 613–8.
15. Lane EA, Albee GW. Comparative birth weights of schizophrenics and their siblings. *J Psychol* 1966; 64: 227–31.
16. Mednick SA, McNeil TF. Current methodology in research on etiology of schizophrenia: serious difficulties which suggest the use of the high-risk-group method. *Psychol Bull* 1968; 70: 681–93.
17. Hoek HW, Brown AS, Susser E. The dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 373–9.
18. St Claire D, Xu M, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 2005; 294: 557–62.
19. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 774–80.
20. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 200–2.
21. Smith SE, Li J, Garbett K et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* 2007; 27: 10695–702.
22. Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ et al. Prenatal viral infection of mice at E16 causes changes in gene expression in hippocampus of the offspring. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 648–53.
23. Hultman CM, Sparén P, Takei N et al. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: a case-control study. *BMJ* 1999; 318: 421–6.
24. Dalman C, Thomas HV, David AS et al. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 403–8.
25. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007; 97: 51–9.
26. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL et al. Schizophrenia as a long term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 355–64.
27. Nilsson E, Stålborg G, Lichtenstein P et al. Fetal growth restriction and schizophrenia: A Swedish twin study. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 402–8.
28. Onstad S, Skre I, Torgersen S et al. Birtweight and obstetric complications in schizophrenic twins. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 70–3.
29. Jablensky AV, Morgan V, Zubrik SR et al. Pregnancy, delivery and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 79–91.
30. Howard LM, Goss C, Leese M et al. Medical outcome of pregnancy in women with psychotic disorders and their infants in the first year after birth. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 63–7.
31. Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM et al. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26: 351–66.
32. Matsumoto H, Takei N, Saito F et al. The association between obstetric complications and childhood onset schizophrenia: a replication study. *Psychol Med* 2001; 31: 907–14.
33. Verdoux H, Geddes JR, Takei 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.
34. Walshe M, McDonald C, Taylor M et al. Obstetric complications in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 28–34.
35. Kirov G, Jones PB, Harvey I. Do obstetric complications cause the earlier age at onset in male than female schizophrenics? *Schizophr Res* 1996; 20: 117–24.
36. Cannon TD, Mednick SA, Parnas J. Antecedents of predominantly negative- and predominantly positive-symptom schizophrenia in a high-risk population. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 622–32.
37. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM et al. Obstetric complications and appar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 249–57.
38. Honea R, Crow TJ, Passingham D et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2233–45.
39. Nesvåg R, Lawyer G, Varnäs K et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2008; 98: 16–28.
40. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuro-anatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–8.
41. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Rev* 2004; 45: 1–17.
42. Rees S, Harding R, Walker D. An adverse intra-uterine environment: implications for injury and altered development of the brain. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26: 3–11.
43. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 35–41.
44. Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG et al. Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 92–9.
45. McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 203–12.
46. Schulze K, McDonald C, Frangou S et al. Hippocampal volume in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 562–70.
47. van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM et al. Contribution of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1514–20.
48. Nicodemus KK, Marengo S, Batten SJ et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 873–7.
49. Schmidt-Kastner R, van Os J, W M Steinbusch H et al. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 84: 253–71.
50. Petronis A. Schizophrenia, neurodevelopment and epigenetics. I: Keshavan M, Kennedy J, Murray R. Neurodevelopment and schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press, 2004: 174–91.

Manuskriptet ble mottatt 30.5. 2008 og godkjent 26.11. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.