

Dorte Hansen, professor, center for epidemiologisk grundforskning, Aarhus universitet
Hans C Lou, professor, neuropædiatrisk afdeling, John F Kennedy institut, Glostrup
Jørn Olsen, forskningsstipendiat, København

Alvorlige livsbegivenheder og medfødte misdannelser

Et national studie med komplet followup

II Det har længe været diskuteret, om emotionel stress kan medføre medfødte misdannelser. Nogle studier har vist, at børn født efter en uønsket graviditet har en øget forekomst af misdannelser (1-3), specielt ganespalte (1, 3). Visse livsbegivenheder omkring konceptionstidspunktet er blevet associeret med konotrunkale hjertemisdannelser (4, 5), læbe- og/eller ganespalte og neuralrørdefekter (4). Maternal stress, kombineret med et dårligt netværk, er fundet associeret med et reduceret hovedomfang og suboptimal neurologisk status hos børnene ved fødslen, hvilket tyder på en effekt på udviklingen af centralnervesystemet (6). De fleste studier har imidlertid været små, med bias eller uden tilstrækkelig konfunderingskontrol.

Psykosocial stress påvirker det autonome nervesystem, hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, immunsystemet og det kardiovaskulære og metaboliske system (7). Hvis en stresspåvirkning er alvorlig eller langvarig, vil den teoretisk kunne inducere medfødte misdannelser gennem cortisol – et af de vigtige stresshormoner. Cortison indgivet til gravide mus øger risikoen for ganespalte og spina bifida samt kortere hoved og mandibel. Nogle, men ikke alle humane studier har vist en association mellem anvendelsen af cortisol i løbet af 1. trimester og læbe- og/eller ganespalte.

Kraniale crista neuralis-celler (KCNC) kan være mere sårbare for eksogene faktorer, fordi de deler sig hastigt og er afhængige af de omgivelser, gennem hvilke de migrerer, overlever, prolifererer og differentierer (8).

Vi fremsatte den hypotese, at psykosocial stress øger prævalensen af misdannelser, specielt af kraniale crista neuralis (læbe- og/eller ganespalte og medfødte hjertemisdannelser). Vi forventede, at stress under organogenesen ville have størst effekt, og at flere eksponeringer ville have en større effekt end en enkelt, samt at meget alvorlige livsbegivenheder ville have en større effekt end mindre alvorlige.

II Materiale og metode

Dette historiske followup-studie er baseret på samkørsel af populationsbaserede registre i Danmark. Vi identificerede samtlige 452.625 kvinder, der havde været gravide eller født (levende børn eller dødfødte, i alt 698.625 graviditeter) i perioden 1. januar 1980 til 31. december 1992 ved hjælp af det Medicinske Fødselsregister (MFR) (9). I Fertilitetsdatabasen (10, 11) kunne vi via kvindernes CPR-nummer identificere deres partner og børn født før indekstravitet. Da kun omkring halvdelen af forældre i Danmark er gift (10), definerede vi partneren som barnets legale far, ægtefællen eller den mand, som kvinden boede sammen med den 1. januar i det år, hvor barnet blev født. Da der for dødfødte børn og enkelte spædbørn, som døde kort tid efter fødslen, ikke er registreret en legal far, anvendte vi samme fremgangsmåde som beskrevet

Månadens nordiska artikel



Artiklen har tidligere varit publicerad i Ugeskrift for Læger 2001; 163: 1051-7. Några smärre sifferfel har korrigerats i denna version.

RESUMÉ

Introduktion: Der er biologisk grundlag for at tro, at emotionel stress under organogenesen kan medføre medfødte misdannelser. Vi gennemførte et followup-studie for at undersøge, om psykosocial stress øger prævalensen af medfødte misdannelser, specielt kranial crista neuralis-relaterede.

Materiale og metoder: Vi definerede alvorlige livsbegivenheder som partners eller børns død af eller første indlæggelse for cancer eller akut myokardieinfarkt. Ved hjælp af fem nationale registre identificerede vi alle kvinder i perioden 1980-1992, der i løbet af graviditeten eller i det forudgående år havde været udsat for alvorlige livsbegivenheder. Vi inkluderede 3.560 eksponerede graviditeter og 20.299 tilfældigt udvalgte ikke-eksponerede graviditeter som kontrolgruppen. Resultater: Kvinder, der havde været udsat for alvorlige livsbegivenheder, fik børn med en højere prævalens af kranial crista neuralis-misdannelser end kontrollerne (42 [1,18%] versus 131 [0,65%]; korrigeret odds ratio 1,54-95% CI [1,05-2,27]). For andre misdannelser var prævalensen 3,04% og 3,26%, korrigeret odds ratio 1,14; 95% CI (0,94-1,42). Kvinder, der var eksponeret i to konsekutive graviditeter, havde en endnu højere risiko for kranial crista neuralis-misdannelser, korrigeret odds ratio 2,99; 95% CI (1,06-8,43). Et ældre barns død i løbet af 1. trimester var associeret med en korrigeret odds ratio 4,75; 95% CI (1,63-13,78) for kranial crista neuralis-misdannelser. Et barns uventede død i løbet af 1. trimester var associeret med en korrigeret odds ratio på 8,36; 95% CI (2,41-28,99) for kranial crista neuralis-misdannelser og 3,64; 95% CI (1,29-10,32) for andre misdannelser.

Diskussion: Disse resultater støtter hypotesen om, at alvorlige livsbegivenheder under graviditeten, specielt et barns død, kan øge risikoen for især kranial crista neuralis-deriverede misdannelser.

Table I. Baseline characteristics of the parents.

Characteristics of the parents	Exposed	Controls
PARTNERS		
Mean age (years)	31.4	29.9
Age range (years)	16.8-71.8	14.4-63.6
<i>School education</i>		
Up to 11 years	2430 (68.3)	13,683 (67.4)
12-13 years	484 (13.6)	3428 (16.9)
Unknown	646 (18.1)	3188 (15.7)
MATERNAL		
Mean age (years)	28.0	27.1
Age range (years)	14.9-46.2	14.3-44.2
<i>School education</i>		
Up to 11 years	2451 (68.8)	13,394 (66.0)
12-13 years	687 (19.3)	4665 (23.0)
Unknown	422 (11.8)	2240 (11.0)
<i>Cohabitation (1980-1981)*</i>		
With partner	2732 (88.4)	16,433 (93.0)
Not with partner	256 (8.3)	838 (4.7)
Unknown	104 (3.4)	409 (2.3)
<i>Residence</i>		
Copenhagen	651 (18.3)	4205 (20.7)
Major cities	414 (11.6)	2412 (11.9)
Other	2495 (70.1)	13,682 (67.4)
<i>Smoking (1991-92)*</i>		
Smoker	233 (37.8)	1130 (32.7)
Non smoker	343 (55.7)	2126 (59.6)
Unknown	40 (6.5)	309 (8.7)
<i>Obstetric history</i>		
Parity:		
nullipara	343 (9.6)	9,529 (46.9)
primipara	1593 (44.7)	7606 (37.5)
multipara	1624 (45.6)	3164 (15.6)
Previous spontaneous abortions	728 (20.4)	3102 (15.3)
Previous stillborn child	148 (4.2)	193 (1.0)
Previous stillborn child**	148 (4.6)	193 (1.8)
<i>Medical diagnosis</i>		
Epilepsy	13	64
Diabetes before second trimester	22	39
Alcoholism during pregnancy	3	8
Medicine abuse during pregnancy	12	17
Intoxication in first trimester	8	4

Numbers of pregnancies and percentages of all in parentheses.

*) When adjusting for the variable, we included an extra category for those with missing information.

**) Percentages of primiparas and multiparas.

vet ovenfor til at identificere disse fædre. For at få information om dødsfald og indlæggelser blandt partnerne og de tidligere fødte børn anvendtes deres CPR-nummer til søgning i Dødsårsagsregisteret samt Landspatientregisteret (LPR), som dækker mere end 98% af alle indlæggelser i Danmark.

Alvorlige, akutte livsbegivenheder kan, jævnfør American Psychiatric Diagnostic System DSM III R, akse IV, inddeles i seks kategorier. Ekstreme stressfaktorer (kategori 5) er diagnosticering af alvorlig somatisk sygdom hos ægtefælle eller dennes død, og katastrofale stressfaktorer (kategori 6) er et barns død eller partners selvmord. På basis heraf definerede vi alvorlige livsbegivenheder som død af eller første indlæggelse for cancer (ICD-8-koder 14000 til 20909, eksklusive 20899=polythaemia vera) og akut myokardieinfarkt (ICD-8 koder 41000 til 41099) hos partnere eller børn. Diagnoser-

ne accepteredes hvis de blev bekræftet i løbet af observationsperioden, som var defineret som varigheden af graviditet samt det forudgående år før fødslen. Dødsårsagsregisteret indeholder oplysninger om dødsårsager, samt om døds måden er naturlig eller ej (ulykkestilfælde, selvmord, drab/mord eller ukendt). Vi identificerede alle uventede dødsfald (pludselig, uventet død [kode 79500 til 79599], ulykkestilfælde, selvmord, drab/mord).

Vi definerede eksponeringsdatoen som datoen for dødsfaldet eller den første indlæggelse. Ved hjælp af gestationsalderen og fødselsdatoen kategoriserede vi tidspunktet for eksponeringerne i 1., 2. og 3. trimester, 0-6 måneder og 7-16 måneder før graviditeten.

Hvis en kvinde havde været udsat for to alvorlige livsbegivenheder i løbet af samme graviditetsperiode, valgte vi den livsbegivenhed, som var nærmest konceptionstidspunktet, som den primære eksponering. Hvis en pårørende blev indlagt og døde samme dag, registrerede vi eksponeringen som et dødsfald. Hvis et barn og en partner blev indlagt eller døde samme dag, registrerede vi dette som to eksponeringer og eksponeringen, som involverede barnet, fik en højere prioritet end partnerens.

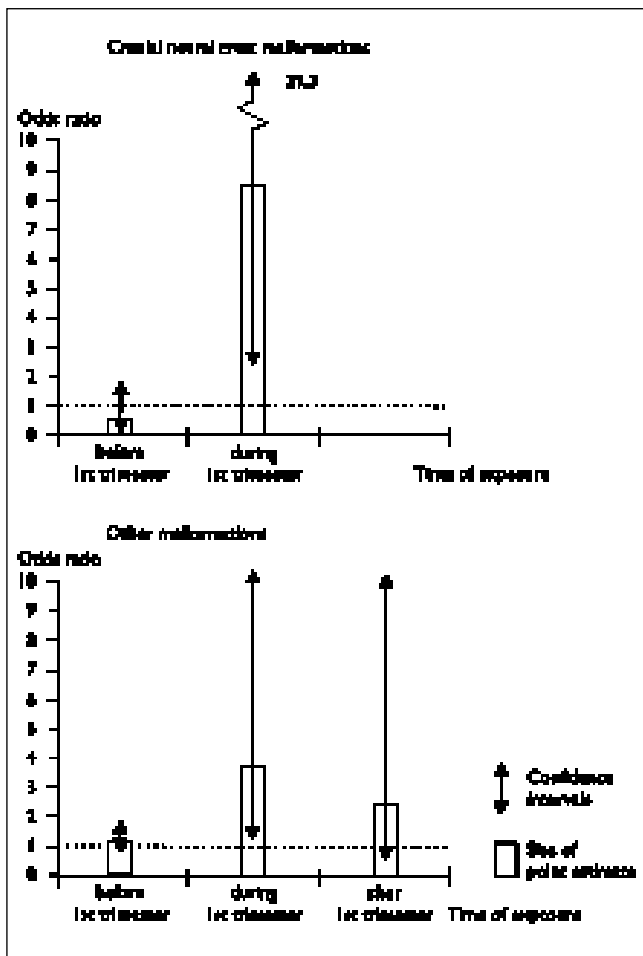
Via Misdannelsesregisteret og LPR indhentede vi oplysninger om medfødte misdannelser, arvelige lidelser og kromosomale abnormiteter (ICD-8 koder 74000 til 75999, eksklusive 74709=ductus arteriosus persistens, som er en funktionel, forbigående misdannelse) hos indeksbørnene, som var diagnosticeret ved/inden udgangen af det første leveår. Vi inkluderede kun bekræftede diagnoser.

Udviklingen af organer fra crista neuralis er meget kompleks og ikke fuldstændig kendt, men fra den kraniale crista neuralis dannes formentlig de kraniofaciale organer, 1: det meste af kraniet og ansigtsskelettet, ganen, dentinen i tænderne, næsen, dele af øjnene, ørerne og halsen inklusive larynx, spytkirtlerne, thymus, thyreoidea, parathyreoidea (12-14), 2: den konotrunkale del af hjertet (15) og 3: andre væv, som pigmentceller, dele af pia mater og arachnoidea samt sympatiske og parasympatiske neuroner (12-15).

Før analysen klassificerede vi alle misdannelserne efter følgende hierarki: kraniale crista neuralis-misdannelser (KCNM), 1: kraniofaciale misdannelser (fx læbe- og/eller ganespalte, øremisdannelser og thymusaplasi – ICD-8 koder 74420, 74422, 74429, 74484, 74486, 74500-74599, 74809-74819, 74900-74999, 75600-75609, 75820-75831), 2: konotrunkale hjertemisdannelser (fx double outlet ventricle, Steno-Fallots tetrad og ventrikelseptumdefekt – ICD-8 koder 74600-74678, 74680-99) og andre misdannelser end KCNM. Indeksborn med mere end én misdannelse blev kun medregnet én gang, idet ovenstående hierarkiske prioritering blev anvendt.

Vi identificerede 3.740 eksponerede graviditeter og 694.885 ikke-eksponerede graviditeter. Vi inkluderede kun enkeltfødte, idet misdannelser er hyppigere i flerfolds graviditeter. På denne baggrund inkluderede vi således 3.701 eksponerede singleton-graviditeter og 20.927 tilfældigt udvalgte singleton-graviditeter blandt de ikke-eksponerede. Derefter ekskluderede vi 769 graviditeter: 701 pga. manglende oplysninger om gestationsalder eller fødselsvægt, 47 graviditeter, fordi indeksbarnet havde kromosomale abnormiteter eller arvelige lidelser samt 21 eksponerede graviditeter, hvor et barn, der havde samme organmisdannelse som indeksbarnet, døde, idet samme medfødte misdannelse har en tendens til at gentage sig med de samme forældre (16). Herefter indeholdt studiekohorten 3.560 eksponerede og 20.299 ikkeeksponerede graviditeter.

Via MFR indhentede vi oplysninger om den obstetriske anamnese, fødested, rygning, om moderen var samboende



Figur 1. Congenital malformations after unexpected death of an older child. The adjusted odds ratio for cranial neural crest malformations and other malformations in the offspring of women exposed by unexpected death of a child. As women exposed after the first trimester had no offspring with CNCMs, the odds ratio for this period has been omitted. The CI in the figure differs from those in Table 4 because of different numbers of categories in the analyses – 3 respectively 5 categories. Adjusted for maternal and partner's ages, school education, maternal parity, previous stillborn child and spontaneous abortion, place of birth, maternal epilepsy, maternal diabetes diagnosed before the start of the second trimester, maternal intoxication during the first trimester, alcoholism and medicine abuse during all trimesters, cohabitation and residence, and sex of offspring.

med partneren ved den første svangrekontrol samt oplysninger om indeksbarnets fødselsdato, køn, fødselsvægt og gestationsalder. Via LPR indhentede vi oplysninger om alle moderens indlæggelser i perioden 1978 til 1992, for epilepsi for hele observationsperioden (ICD-8-koder 34500 til 34599) og diabetes (ICD-8-koder 24900 til 24909, 25000 til 25099 og 63474) diagnosticeret før 2. trimester. Endvidere oplysninger om indlæggelser for forgiftninger i løbet af 1. trimester (ICD-8-koder 96000 til 98999) og for alkoholisme (ICD-8-koder 30300 til 30399, eksklusiv episodisk alkoholisme=30309 og ebrietas=30390) samt medicinmisbrug (ICD-8 koder 30400 til 30499) i løbet af hele graviditeten. Fra Fertilitetsdatabasen indhentede vi oplysninger om moderens bopæl, paritet, moderens og partnerens alder og skoleuddannelser. Via Dødsårsagsregisteret indhentede vi oplysninger om medfødte misdannelser registreret hos tidligere døde børn.

Efter samkørslerne blev alle data anonymiseret, og projektet blev gennemført fra en arbejdsplads i Danmarks Statistik.

Videnskabetisk Komité og Registertilsynet havde godkendt projektet.

Statistiske analyser

Vi udførte ukorrigerede og korrigerede logistiske regressionsanalyser for at estimere odds ratioer og 95% sikkerhedsintervaller (CI) for medfødte misdannelser hos de eksponerede indeksbørn sammenlignet med de ikke-eksponerede. Vi korrigerede for moderens og partnerens alder (for mødre <15 år, fra 15 til 39 år i 5-års kategorier og ≥ 40 år, og for partneren: <15 år, fra 15 til 44 år i 5-års kategorier og ≥ 45 år) og for de variabler med tilhørende kategorier, som er vist i Tabell I. Vi korrigerede endvidere for fødested (ni kategorier) for at justere for eventuelle diagnostiske forskelle, samt for indeksbarnets køn, fordi stresseksposeringer kan påvirke kønsfordelingen (17), og medfødte misdannelser generelt er hyppigere hos drenge end hos piger.

For at vurdere indflydelsen af en mulig konfounding på grund af genetiske eller tidsstabile faktorer inden for samme familie, gentog vi analyserne efter eksklusion af alle graviditeter, hvor de døde børn havde medfødte misdannelser registreret i Dødsårsagsregisteret. For at undersøge den mulige effekt i materialet af afhængighed mellem to eller flere graviditeter hos samme kvinde, gentog vi analyserne, idet vi kun inkluderede den første graviditet fra hver kvinde. Vi korrigerede endvidere for rygning for den tidsperiode (1991-1992), som vi havde data for.

II Resultater

Den eksponerede kohorte bestod af 3.560 graviditeter fordelt på 3.355 kvinder og den ikke-eksponerede kohorte af 20.299 graviditeter svarende til 19.948 kvinder. Blandt de eksponerede var 187 kvinder eksponeret i to konsekutive graviditeter og ni kvinder i tre. Blandt de ikke-eksponerede bidrog 338 kvinder med to graviditeter og sex kvinder med tre eller flere graviditeter. Desuden bidrog 159 kvinder med graviditeter i begge kohorter.

De eksponerede kvinder var ældre og havde en gennemsnitlig højere paritet end de ikke-eksponerede (Tabel 1), ligesom de havde en kortere skolegang, og flere boede alene. Prævalensen for diabetes, epilepsi og forgiftningstilfælde var højere i den eksponerede kohorte, om end lav i begge kohorter. De eksponerede kvinder havde ligeledes en lidt højere prævalens for rygning i perioden 1991-1992, hvor MFR indeholdt oplysninger herom (Tabell I).

Børn gav anledning til de fleste eksponeringer: 197 tilfælde af cancer og 2.570 dødsfald, hvoraf 486 var pludselige, uventede dødsfald (fortrinsvis pludselig, uventet spædbarnsdød), 242 ulykkestilfælde, et selvmord og otte dræbte/myrdede. Færre livsbegivenheder hos partner gav anledning til eksponeringer: 129 tilfælde med akut myokardieinfarkt, 439 tilfælde med cancer og 225 dødsfald, hvoraf 54 i løbet af 1. trimester.

I alt 158 eksponerede indeksbørn havde medfødte misdannelser, heraf 42 (26,6%) med KCNM, og 748 af kontrolbørnene havde medfødte misdannelser, heraf 31 (17,5%) med KCNM. Sammenlignet med kontrolkohorten var risikoen i den eksponerede kohorte højere for KCNM, men ikke for andre misdannelser, korrigeret odds ratio respektive 1,54 (95% CI 1,05-2,27) og 1,14 (95% CI 0,94-1,42). Kvinder eksponeret to gange i løbet af den samme graviditetsperiode havde en korrigeret odds ratio på 2,60 (95% CI 0,8-8,42) for at få børn med KCNM. Kvinder eksponeret i to konsekutive graviditeter havde ligeledes en signifikant højere frekvens af KCNM end kontrolpersoner, korrigeret odds ratio 2,99 (95% CI 1,06-8,43) (Tabell II).

Den stærkeste association fandt vi for kvinder eksponeret

for et større barns død i organogeneseperioden. Disse kvinder fødte børn med en generelt forhøjet prævalens af KCNM, korrigeret odds ratio 1,95 (95% CI 1,28-2,97) (Tabel III), og hvis dødsfaldet skete i løbet af organogenesen (1. trimester), steg den korrigerede odds ratio til 4,75 (95% CI 1,63-13,8) (Tabell IV). Et barns uventede død i løbet af 1. trimester var associeret med en særlig høj risiko for KCNM og en noget mindre for andre misdannelser, korrigeret odds ratio respektive 8,36 (95% CI 2,41-29,0) og 3,64 (95% CI 1,29-10,3) (Figur 1). Kvinder eksponeret for et barns ikke-uventede død havde en korrigeret odds ratio på lige over 2 for eksponeringer før og i løbet af 1. trimester, hvorimod risikoen for andre misdannelser ikke var forhøjet (Tabell IV).

Hvis kvinden var eksponeret for diagnosticering af cancer hos et barn eller livsbegivenheder, der involverede partneren, fandt vi ingen association mellem tidspunktet for eksponeringen og KCNM eller andre misdannelser hos deres børn, ej heller efter stratificering for akut myokardieinfarkt, cancer eller dødsfald (data ej vist).

De hyppigste KCNM blandt de eksponerede børnene var læbe- og/eller ganespalte (33,3%) og medfødte hjertemisdannelser (40,5%).

Eksklusion af alle eksponerede graviditeter, hvor det døde barn havde en misdannelse, ændrede ikke estimerne meget.

Begrænsning af kohorten til udelukkende at inkludere første graviditet for de kvinder, som havde bidraget med flere graviditeter til kohorterne, havde ligeledes ringe effekt på estimerne. Korrektion for rygning i perioden 1980-1992 tydede ikke på konfundering fra rygning. Vi udvidede korrektionen for socioøkonomiske forhold til at inkludere fem kategorier af skoleuddannelse og ni kategorier af erhvervsuddannelse (afsluttet eller igangværende), men så ingen nævneværdig effekt på estimerne. Eksklusion af kvinder med diabetes, epilepsi, medicinmisbrug, alkoholisme og forgiftninger ændrede heller ikke estimerne (data ej vist).

II Diskussion

Kvinder eksponeret for alvorlige livsbegivenheder fødte børn med en øget frekvens af KCNM, specielt hvis de havde været udsat for et barns død i løbet af 1. trimester og især hvis dødsfaldet var uventet. Eksponering under to konsekutive graviditeter fordoblede risikoen.

Vore resultater viste den forventede effekt af eksponeringer, der fandt sted under organogenesen. For uventet død er starttidspunktet for den emotionelle stress præcist defineret. For andre eksponeringer er starttidspunktet vanskeligere at definere præcist. Stressbelastningen kan fx være startet eller eventuelt have været mere alvorlig før første indlæggelse el-

Table II. The prevalence and adjusted odds ratios of congenital malformations, according to different exposure settings.

Exposure settings	Number	Cranial neural crest malformations		Other malformations		All congenital malformations	
		crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)
Control pregnancies – all	20,299	0.65	1.00 (reference)	3.04	1.00 (reference)	3.68	1.00 (reference)
Exposed pregnancies – all	3,560	1.18	1.54 (1.05-2.27)	3.26	1.14 (0.92-1.42)	4.44	1.23 (1.02-1.49)
Exposed once*	3,395	1.15	1.50 (1.01-2.22)	3.27	1.15 (0.92-1.43)	4.48	1.23 (1.01-1.49)
Exposed twice*	165	1.81	2.60 (0.80-8.42)	3.03	1.00 (0.41-2.48)	4.85	1.31 (0.64-2.70)
Exposed by disease and death of same relative*	149	2.01	2.92 (0.90-9.46)	3.36	1.11 (0.45-2.73)	5.37	1.45 (0.70-3.00)
Exposed in two consecutive pregnancies	196	2.04	2.99 (1.06-8.43)	3.57	1.23 (0.57-2.67)	5.61	1.59 (0.85-2.96)

*) within one period of pregnancy.

Adjusted for maternal and partner's ages, their school education, maternal parity, previous stillborn child and spontaneous abortion, place of birth, maternal epilepsy, maternal diabetes diagnosed before the start of the second trimester, maternal intoxication during the first trimester, alcoholism and medicine abuse during all trimesters, cohabitation and residence, and sex of offspring.

Table III. The crude prevalence and adjusted odds ratios of congenital malformations, according to exposure, types of life events.

Source and type of exposure	Number	Cranial neural crest malformations		Other malformations		Congenital malformations	
		crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)
Controls	20,299	0.65	1.00 (reference)	3.04	1.00 (reference)	3.68	1.00 (reference)
<i>Children</i>							
All children	2,767	1.34	1.81 (1.19-2.75)	3.11	1.11 (0.87-1.43)	4.45	1.20 (1.02-1.58)
Cancer in a child	197	0.00	0.02 –	3.05	1.06 (0.46-2.41)	3.05	0.86 (0.38-1.95)
Death of a child	2,570	1.44	1.95 (1.28-2.97)	3.11	1.12 (0.86-1.45)	4.55	1.31 (1.05-1.63)
<i>Partners</i>							
All partners	793	0.63	0.80 (0.31-2.05)	3.78	1.21 (0.82-1.78)	4.41	1.12 (0.79-1.61)
AMI* in partner	129	0.78	1.19 (0.16-8.86)	6.20	1.99 (0.95-4.18)	6.98	1.83 (0.91-3.69)
Cancer in partner	439	0.23	0.36 (0.05-2.56)	3.64	1.17 (0.70-1.95)	3.87	1.03 (0.63-1.69)
Death of the partner	225	1.33	1.25 (0.35-4.49)	2.67	0.84 (0.36-1.95)	4.00	0.92 (0.45-1.87)

Adjusted for maternal and partner's ages, school education, maternal parity, previous stillborn child and spontaneous abortion, place of birth, maternal epilepsy, maternal diabetes diagnosed before the start of the second trimester, maternal intoxication during the first trimester, alcoholism and medicine abuse during all trimesters, cohabitation and residence, and sex of offspring.

*) AMI=acute myocardial infarction.

Annons

Annons

Table IV. The crude prevalence and the adjusted odds ratio of groups of congenital malformations, according to the time of exposure to death of a child and the subgroups of unexpected, other, and unknown death of a child.

Source and type of exposure	Number	Cranial neural crest malformations		Other malformations		Congenital malformations	
		crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)	crude prevalence (%)	adjusted odds ratio (95% CI)
<i>Death of a child</i>							
7-16 months before	683	1.46	2.03 (1.02-4.03)	2.49	0.89 (0.54-1.46)	3.95	1.13 (0.75-1.69)
0-6 months before	1,698	1.30	1.68 (1.01-2.77)	3.30	1.18 (0.88-1.60)	4.59	1.31 (1.01-1.69)
1st trimester	109	3.67	4.75 (1.63-13.78)	4.59	1.85 (0.74-4.59)	8.26	2.61 (1.30-5.23)
2nd trimester	37	2.70	4.26 (0.57-31.90)	2.70	0.95 (0.13-7.02)	5.41	1.60 (0.38-6.73)
3rd trimester	43	0.00	0.01 –	2.33	0.78 (0.11-5.72)	2.33	0.63 (0.09-4.66)
<i>Death of a child – unexpected</i>							
7-16 months before	169	0.59	0.80 (0.11-5.89)	1.78	0.63 (0.20-1.98)	2.37	1.50 (0.55-4.09)
0-6 months before	489	0.41	0.51 (0.12-2.13)	3.48	1.26 (0.76-2.09)	3.81	1.10 (0.68-1.78)
1st trimester	48	6.25	8.36 (2.41-28.99)	8.33	3.64 (1.29-10.32)	14.50	5.10 (2.24-11.59)
2nd trimester	13	0.00	0.02 –	7.70	2.80 (0.36-22.06)	7.70	2.39 (0.31-18.67)
3rd trimester	18	0.00	0.02 –	5.56	2.08 (0.27-15.93)	5.56	1.69 (0.22-12.84)
<i>Death of a child – others</i>							
7-16 months before	509	1.77	2.46 (1.20-5.04)	2.75	0.85 (0.49-1.47)	4.52	1.30 (0.84-2.20)
0-6 months before	1,199	1.67	2.22 (1.32-3.74)	3.19	1.12 (0.79-1.59)	4.84	1.38 (1.03-1.85)
1st trimester	60	1.67	2.40 (0.32-17.71)	1.67	0.64 (0.09-4.66)	3.33	1.01 (0.24-4.14)
2nd trimester	23	4.35	6.32 (0.82-48.57)	0.00	0.03 –	4.45	1.29 (0.17-9.63)
3rd trimester	24	0.00	0.01 –	0.00	0.02 –	0.00	0.02 –
<i>Death of a child – unknown</i>							
The entire time period	18	0.74	1.08 (0.26-4.53)	3.72	1.34 (0.70-2.57)	4.46	1.30 (0.71-2.38)

Adjusted for maternal and partner's ages, school education, maternal parity, previous stillborn child and spontaneous abortion, place of birth, maternal epilepsy, maternal diabetes diagnosed before the start of the second trimester, maternal intoxication during the first trimester, alcoholism and medicine abuse during all trimesters, cohabitation and residence, and sex of offspring.

ler før dødsfaldet. Upræcis information om eksponering kan forklare, hvorfor kvinder eksponeret for ikke-uventede dødsfald i løbet af 2. trimester havde en forhøjet prævalens af KCNM.

Da der er en stærk tendens til, at samme misdannelse gentager sig i efterfølgende graviditeter hos samme par (16), kunne konfounding fra genetiske eller tidsstabile, miljømæssige risikofaktorer medføre bias. Derfor ekskluderede vi i analysen alle eksponerede graviditeter, hvor det døde barn havde misdannelser i samme organ som indeksbarnet. Vi ekskluderede endvidere alle eksponerede graviditeter, hvor det døde barn havde en vilkårlig misdannelse, heller ikke denne eksklusion ændrede estimaterne nævneværdigt. Vi tror, at diagnoserne på de afdøde børns misdannelser var af rimelig kvalitet, idet 66% af alle børnene blev obduceret, og 81% af tilfældene med pludselig, uventet spædbarnsdød.

Vi fandt ingen sikker effekt af eksponering for livsbegivenheder hos partneren, hvilket kan skyldes materialets størrelse. Det kan også betyde, at livsbegivenheder, der ramte partnerne, medførte en mindre alvorlig stressbelastning, idet nogle af partnerne, givet vores definition af partneren, måske ikke altid har været en for kvinden nærtstående person. En anden forklaring kunne være, at alvorlige livsbegivenheder, der rammer børn, almindeligvis medfører mere stress hos kvinden end alvorlige livsbegivenheder, der rammer partneren (18).

Vi mener, det er usandsynligt, at den observerede dosis-respons-sammenhæng samt den høje odds ratio for eksponeringer i løbet af 1. trimester kan forklares udelukkende ved residual konfounding af fx socioøkonomisk status. Et dansk studie fandt ikke nogen stærk sammenhæng mellem socioøkonomisk status og medfødte misdannelser.

Vi valgte at fokusere på KCNM, fordi KCNC, der er kendt for at være følsomme for eksogene faktorer (fx retinsyre (13),

og alkohol (19), også er følsomme for hyperglykaemia (20) og hypoksi (19). Stress kunne i teorien inducere KCNM via hyperglykæmi og hypoksi gennem forhøjet sekretion af cortisol og catecholaminer. Stress kunne også påvirke den personlige adfærd i form af ændring i spisevaner og alkoholindtag, som kunne øge risikoen for medfødte misdannelser. Man ville imidlertid forvente, at en insufficient kost før konceptionen også ville påvirke risikoen for KCNM, hvis associationen var kostbetinget, men vi fandt ingen øget risiko efter eksponering for et barns uventede død før graviditetsstarten.

Undersøgelsen er stor og baseret på en uafhængig registrering af eksponeringsoplysninger og med en komplet follow-up. Vi valgte udelukkende alvorlige livsbegivenheder som død eller livstruende sygdom hos partnere eller børn, fordi disse livsbegivenheder formentligt vil medføre en emotionel stress hos alle, uafhængig af personlighed, evne til at mestre stress, social støtte og netværk m.m. Vi tror, at oplysningerne om medfødte misdannelser er uden differentiell misklassifikation, men ikke uden tilfældige fejl. Den foreliggende viden om, hvilke organer der er derivede fra kraniale crista neuralis, er ukomplet og vi havde udelukkende adgang til ICD-8-koder, hvorfor en vis ikke-differentiel misklassifikation af misdannelserne var uundgåelig.

Undersøgelsen tyder på, at kun alvorlig stress er associeret med medfødte misdannelser, og støtter hypotesen om, at alvorlig, emotionel stress, specielt et barns død, kan resultere i misdannelser, især i kraniale crista neuralis-derivede misdannelser.

Litteratur

1. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on fetal malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 315-30.
2. Bohman M. A comparative study of adopted children, foster children and children in their biological environment born after undesired pregnancies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1971; 221: 1-38.
3. Polednak AP, Oski FA. Changes in congenital oral cleft incidence in relation to induced abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 734-5.
4. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life events and congenital anomalies. *Epidemiology* 2000; 11: 30-35.
5. Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 432-42.
6. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 826-32.
7. Sterling P, Eyer J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal Pathology. In: Fisher S, Reason J, eds. *Handbook of Stress, Cognition and Health*. Chichester: John Wiley & Sons, 1988; 629-49.
8. Le Douarin NM, Ziller C, Couly GF. Patterning of neural crest derivatives in the avian embryo: in vivo and in vitro studies. *Dev Biol* 1993; 159: 24-49.
9. Knudsen LB, Borlum Kristensen F. Monitoring perinatal mortality and perinatal care with a national register: content and usage of the Danish Medical Birth Register. *Community Med* 1986; 8: 29-36.
10. Knudsen LB. The Danish Fertility Database. *Dan Med Bull* 1998; 45: 221-5.
11. Danmarks Statistik. The Fertility Database: Guide to extracting data from the Fertility database. København: Danmarks Statistik, 1998; 1-28.
12. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; 6: 368-422.
13. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
14. Thorogood P. The head and face. In: Thorogood P, ed. *Embryos, genes and birth defects*. New York: John Wiley & Sons, 1997; 197-230.
15. Waldo K, Miyagawa Tomita S, Kumiski D, Kirby ML. Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol* 1998; 196: 129-44.
16. Basso O, Olsen J, Christensen K. Recurrence risk of congenital malformations: the impact of paternal, social, and environmental factors. A population-based study in Denmark. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 598-604.
17. Hansen D, Møller H, Olsen J. Severe periconceptional life events and the sex ratio in offspring: follow-up study based on five national registers. *BMJ* 1999; 319: 548-9.
18. Washington, DC: American Psychiatry Association, 1987. Diagnostic criteria from DSM-III-R.
19. Sulik KK, Cook CS, Webster WS. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development* 1988; 103 Suppl: 213-31.
20. Suzuki N, Svensson K, Eriksson UJ. High glucose concentration inhibits migration of rat cranial neural crest cells in vitro. *Diabetologia* 1996; 39: 401-11.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 20 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Vi takker Monique Breteler for kommentarer til et tidligere udkast af artiklen.

Undersøgelsen blev støttet af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond, Dagmar Marshall Fonden og Lægeforeningens Forskningsfond. Center for Epidemiologisk Grundforskning finansieres af fondsmidler fra Grundforskningsfonden.

SUMMARY

Serious life events and congenital malformations: A national study with a complete follow-up

Dorthe Hansen, Hans C. Lou & Jørn Olsen:

Ugeskr Læger 2001; 163: 1051-7

Läkartidningen 2001; 98 2053-9

Introduction: Emotional stress during organogenesis could, in theory, cause congenital malformations by increasing the level of cortisone, but documentation is lacking. We undertook a follow-up study to test the hypothesis that psychosocial stress increases the prevalence of malformations, in particular malformations of the cranial neural crest.

Material and methods: We defined serious life events as the death or first hospital admission for cancer or acute myocardial infarction of partners or children. All women exposed to severe life events during and up to 16 months before pregnancy in the period 1980 to 1992 were identified by means of five national registers. We studied 3,560 exposed pregnancies and randomly selected 20,299 »not-exposed« pregnancies as the control cohort.

Results: Women exposed to severe life events gave birth to offspring with an increased prevalence of cranial neural crest malformations, at an adjusted odds ratio of 1.54; 95% CI (1.05-2.27). For other malformations the adjusted odds ratio was 1.14-95% CI (0.94-1.42). Women exposed in two consecutive pregnancies had a higher odds ratio for cranial neural crest malformations, with an adjusted odds ratio of 2.99; 95% CI (1.06-8.43). Death of an older child during the first trimester was associated with an adjusted odds ratio of cranial neural crest malformations in the offspring of 4.75; 95% CI (1.63-13.78). Unexpected death of a child during the first trimester was associated with an adjusted odds ratio of 8.36 in the offspring, 95% CI (2.41-28.99) for cranial neural crest malformations and 3.64, 95% CI (1.29-10.32) for other kinds of malformations.

Discussion and conclusion: These findings support the hypothesis that severe emotional stress during pregnancy, especially stress related to the death of a child, may cause congenital malformations, particularly those of the cranial neural crest.

Reprints: Dorthe Hansen, Statens Institut for Folkesundhed, Svanemøllevej 25, DK-2100 København Ø.

E-mail: dhansen@dadlnet.dk