

Christina Dalman, med dr, specialistläkare, Psykiatrisk Epidemiologi – PEP, Epidemiologiska enheten, Samhällsmedicin, Stockholm (christina.dalman@smd.sll.se)

Komplikationer under fosterliv/förlossning och risk för schizofreni

Sambandet tycks otvetydigt, men mekanismerna är ännu okända

|| Schizofreni är en sjukdom som framför allt drabbar unga människor, med en högsta incidens vid 24 års ålder. Livstidsrisken att insjukna är cirka 1,0 procent. I flertalet fall har sjukdomen ett kroniskt förlopp [1]. Orsakerna till schizofreni är fortfarande väsentligen okända. Sannolikt rör det sig om en multifaktoriell bakgrund med en ansevärd genetisk komponent: Bland enäggstvillingar blir båda tvillingarna sjuka i 40–50 procent [2, 3]. Detta medför å andra sidan att en stor del av orsakerna borde återfinnas i vår omgivning. Det är dessa faktorer som vi speciellt intresserat oss för med tanke på möjligheten att utveckla preventiva program.

Ett område som rönt stort intresse inom forskningen de senaste årtiondena är risker förknippade med komplikationer under fosterliv och förlossning: Ökar risken för schizofreni efter exempelvis prematur födsel eller hypoxi vid förlossningen? I det följande kommer ett 40-tal studier att sammanfattas vad gäller metoder och resultat. Relevanta artiklar har identifierats genom en Medline-sökning, genom att granska referenslistor i publicerade artiklar och genom personliga kontakter med forskare inom området.

En genomgång av de 27 första studierna

Den inledande eran. Frågan om koppling mellan schizofreni och komplikationer under fosterliv och förlossning väcktes på 1930-talet i *American Journal of Psychiatry* [4], men förvånande nog genomfördes inga nya studier i ämnet förrän 1956 [5]. Detta arbete inspirerade till en del studier inom barnpsykiatri, men det var först 1966 som tråden återupptogs inom schizofrenifältet i och med att Lane och Albee publicerade en studie [6] som visade att födelsevikten var signifikant lägre bland 52 personer med schizofreni jämfört med deras syskon. Skillnaden var dock liten, 175 gram.

Enstaka studier publicerades därefter. Ett problem med dessa var att antalet undersökta personer med schizofreni var alltför litet för att resultaten skulle vara tillförlitliga [7, 8]. En för tiden omfattande och välgjord studie utfördes i Sverige i slutet av 1970-talet [9]. Totalt 100 personer med schizofreni-liknande psykos jämfördes med 100 matchade kontroller (kön, ålder, sociala faktorer och födelsesjukhus), och man fann att den totala mängden obstetriska komplikationer var förhöjd hos personer med schizofreni jämfört med kontroller.

SAMMANFATTAT

I denna artikel sammanfattas ett 40-tal epidemiologiska studier som undersökt komplikationer under graviditet och förlossning och risken att senare i livet insjukna i schizofreni.

En sammanvägning av till dags dato utförda studier tyder på att komplikationer under såväl fosterliv som förlossning och nyföddhetsperiod utgör riskfaktorer för framtida schizofreni.

Det är okänt vad som utgör de bakomliggande mekanismerna till de visade sambanden. Möjligen kan den växande hjärnan påverkas av t ex infektioner, stress och syrebrist; kanske finns det en minsta gemensam nämnare, t ex påverkan av NMDA-receptorer.

För att i framtiden förstå mer om etiologin och hur preventiva program skall utformas krävs ett samarbete med andra forskningsdiscipliner.

Den enda enskilda komplikation som var associerad med risk för schizofreni var preeklampsin.

Indexskalornas era. Under 1980-talet publicerades två studier av Parnas och medarbetare [10] samt Lewis och Murray [11] som kom att påverka den fortsatta forskningen inom området i hög grad. I dessa studier användes indexskalor för obstetriska komplikationer, vilket medförde att området blev mer lättillgängligt för forskare inom psykiatri. Dessutom kunde man genom att på detta vis summera olika enskilda komplikationer undvika problemet med alltför få patienter. Den mest använda skalan, »Lewis–Murray scale« [12], består av 15 graviditets- och förlossningsfaktorer av mycket varierande svårighetsgrad, exempelvis förlossningsduration <3 timmar, som får ses som en ganska blygsam komplikation jämfört med akut kejsarsnitt. Varje komplikation gav en »pin-

ne», och summan räknades ihop och jämfördes mellan fall och kontroller. Existensen av skalorna ledde till en mindre explosion av studier under 1980- och 1990-talen, sammanlagt ett 20-tal publikationer i ämnet.

Metodologiska brister. Studierna hade, förutom att de ofta använde ovan nämnda indexskalor, en gemensam grundstruktur: fall-kontrollstudier, oftast med omatchade kontroller och vanligen mindre än 100 patienter med schizofreni. Vid en genomgång av 27 studier [6-11, 13-33] visade det sig att i över hälften av dessa fanns det en styrka (»power») på mindre än 10 procent för att påvisa en dubblerad risk med 95 procents säkerhet om så mycket som 5 procent av befolkningen var exponerad. Under dessa omständigheter är det tämligen anmärkningsvärt att så många studier verkligen fann ett samband, och misstanken att »negativa» studier inte publicerats ligger nära. I ungefär hälften av studierna fick man dessutom information om graviditet och förlossning genom att intervjua mödrarna cirka 30 år efter förlossningen. Studierna saknade dessutom oftast information om alternativa förklaringar, t ex ärftlighet och sociala faktorer (potentiella störfaktorer).

Sammanfattningsvis kan man säga att dessa studier hade metodologiska brister som kunde leda till både över- och underskattning av det misstänkta sambandet.

Resultaten svårtolkade. Bland de 27 publicerade studierna fann 23 att en association förelåg mellan komplikationer under graviditet och förlossning, oftast sammanräknade i en indexskala, och schizofreni. Hur skall man tolka detta? Den här typen av indexskalor medför att det blir svårt att förstå bakomliggande orsakssamband. Vad gäller enskilda riskfaktorer fann man följande statistiskt signifikanta faktorer: låg födelsevikt [6, 18, 26, 33], preeklampsi [9], litet huvudomfång [27, 29], atypisk presentation [28], förlängd förlossning [13, 16], hotande fosterasfyxi [19], navelsträngen runt halsen [28] och prematuritet [33].

Metaanalys efterlyste annan typ av forskning

År 1995 publicerades en metaanalys [34] där 16 av ovan nämnda studier ingick. Man fann en dubblerad risk för schizofreni om fostret/spädbarnet varit utsatt för någon form av obstetrisk komplikation (oddskvot 2,0; 95 procents konfidensintervall 1,6–2,4), men författarna påpekade samtidigt att tecken fanns på att negativa studier ej publicerats. De föreslog att framtidens studier skulle vara populationsbaserade och tillräckligt stora för att kunna räkna ut risker associerade med snävt definierade enskilda riskfaktorer och samtidigt kunna ta hänsyn till potentiella störfaktorer, dvs alternativa förklaringar till ett statistiskt samband. Dessutom efterlystes en forskning som var mer inriktad på vad som skulle kunna vara de bakomliggande mekanismerna. Det visade sig att denna typ av studie var precis vad många forskare, inklusive underdecknad, arbetade med vid denna tidpunkt.

Populationsbaserade studier ger bredare bild

Modernerna bättre anpassade. Flera metodologiskt bra studier publicerades kring millennieskiftet av forskargrupper från såväl Norden som Storbritannien, Irland och USA [35-48]. I dessa populationsbaserade studier har man vanligen använt samtida förlossningsjournaler, matchade kontroller och undersökt enskilda riskfaktorer eller riskfaktorer som indikatorer på speciella bakomliggande mekanismer i stället för att använda allmänna indexskalor. I ungefär hälften av studierna har man kunnat ta hänsyn till genetiska faktorer.

En rad riskfaktorer. Totalt 15 populationsbaserade studier har hitintills publicerats. I 10 av dem fann man ett samband mel-

lan komplikationer under graviditet/förlossning och schizofreni. Eftersom dessa studier har större statistisk styrka kunde man också i högre grad identifiera enskilda riskfaktorer, t ex låg vikt hos modern före graviditet [37], BMI <30 hos modern sent i graviditeten [47], blödning under graviditeten [44, 46], aptitlöshet under graviditeten [45], preeklampsi [40], förlängd förlossning [41], kejsarsnitt [42], låga Apgar-poäng [38, 48], hypotoni [45], låg födelsevikt [38, 47], lågt ponderalt index (vikt/längd³) [40, 46] och neonatala infektioner [37]. Som synes är de enskilda riskfaktorerna av vitt skilda slag precis som i tidigare studier.

I en nyligen publicerad översiktsartikel angående obstetriska komplikationer och schizofreni [49] utfördes en metaanalys baserad på åtta av de populationsbaserade studierna (Tabell I) [37-42, 48]. Det förelåg en riskökning för en rad enskilda riskfaktorer: diabetes under graviditeten, blödning under graviditeten, preeklampsi, födelsevikt <2 000 gram, akut kejsarsnitt, kongenitala missbildningar, uterusatoni, Rhesusinkompatibilitet och asfyxi. Hur skall dessa fynd tolkas?

Indikatorer på bakomliggande »mekanismer«?

En tanke är att riskfaktorerna är indikatorer på en eller flera bakomliggande »mekanismer«. För att undersöka detta utarbetade jag i samarbete med obstetrisk och pediatrik expertis en indelning av obstetriska komplikationer i fyra grupper i kronologisk ordning, som till viss del skulle kunna motsvara olika neuropatologiska svar [50-52] :

1. Fetal malnutrition/tillväxthämning.
2. Prematur födsel.
3. Tecken till syrebrist vid förlossningen.
4. Nyföddhetsgulsot [53].

Vår tanke var att om alla fyra grupperna var associerade med schizofreni skulle detta kunna tyda på att skador vid olika tidpunkter under hjärnans mognadsprocess, kanske i olika delar, skulle kunna medverka till en framtida sårbarhet för schizofreni. Naturligtvis utesluter detta inte en slutlig minsta gemensam nämnare. Å andra sidan – om bara en grupp av indikatorer visade sig vara associerad med schizofreni skulle detta tyda på att komplikationer under en speciell tidsperiod, möjligen i en viss del av hjärnan, skulle utgöra den verkliga risken. Vi begrundade också det faktum att många komplikationer samvarierar: Prematura barn är oftare tillväxthämmade än andra barn och har också ökad risk för syrebrist vid förlossningen. Således måste man ta hänsyn till detta i de statistiska analyserna för att inte överskatta riskerna.

Resultaten från två av våra studier har sammanfattats i Tabell II [40, 48]. Vi fann riskökningar förknippade med indikatorer på samtliga fyra grupper. I en separat studie [54] undersökte vi också nyföddhetsgulsot närmare: Vi följde upp 509 personer med nyföddhetsgulsot och fann en ökad psykiatrisk sjuklighet i denna grupp (oddskvot 2,5; 95 procents konfidensintervall 1,1–5,5). I en rad studier har man använt andra grupperingar av indikatorer på bakomliggande »mekanismer« [35, 36, 38, 43-45] och funnit stöd för att dels »perinatal brain damage« [38], dels »hypoxic-ischemic related foetal/neonatal complications« [43-45] har samband med schizofreni. Sammanfattningsvis kan man på basen av dessa och våra egna studier tolka det som att komplikationer under olika tidpunkter av mognadsprocessen, dvs under såväl fosterliv som förlossning och nyföddhetsperiod, kan vara förknippade med en ökad risk för framtida schizofreni.

Andra tidiga riskfaktorer för schizofreni

Stöd för detta finns också i studier av andra tidiga riskfaktorer för schizofreni. Exempelvis har man funnit att svält under

Tabell 1. Populationsbaserade studier inkluderade i metaanalys [49]. (Vid signifikanta fynd anges oddskvot och relativ risk vid 95 procents konfidensintervall.)

Studie/land	Studie-design	Antal fall	Antal kontroller	»Power« ¹	Födelse-år	Ålders-spridning	Källa för obstetrisk information	Matchningskriterier/ statistiska justeringar	Signifikanta fynd
Sacker et al 1995 [37], Storbritannien	Kohort	49 smalt definierade 79 brett definierade	16 812	0,39	1958	16–28	Journaler från »The British Perinatal Survey«	/Moderns ålder, socialklass, psykisk ohälsa hos förälder, andra obstetriska komplikationer	Låg ålder hos modern före graviditet 2,4 (1,3–4,4), psykologiska problem hos modern 11,4 (4,4–29,7), litet antal besök på MVC 2,6 (1,5–4,5), Rh-negativa mödrar 1,8 (1,4–6,4), paritet >2 2,4 (1,3–4,3), tidigare lågviktiga barn 2,4 (1,1–4,8), blödning under graviditet 3,0 (1,4–6,4), ovan personal under förlossningen 4,9 (2,0–12,1), födelsevikt <2 500 g 3,9 (1,9–8,1), neonatal infektion som streptomycinbehandlats 5,2 (1,8–15,2)
Jones et al 1998 [38], Finland	Kohort	76	1 074	0,34	1966	27–28	Journaler från »The 1966 North Finland Birth Cohort«	/Kön, socialklass, depression hos modern, rökning	Enskilda riskfaktorer: Depression hos modern 1,8 (1,1–3,1), placentallossning 15,8 (2,2–114,0), Apgar 1 min <8 2,2 (1,2–3,8), 15 min 2,7 (1,1–6,7), födelsevikt <2 000 g 5,7 (1,8–18,5), födelsevikt <2 500 g + gestationsålder <37 veckor 3,5 (1,3–9,6) Perinatal hjärnskada (= neonatala kramper, låga Apgar-poäng, asfyxi, hjärnblödning, vård på neonatal avdelning) 7,5 (3,2–17,6)
Hultman et al 1999 [39], Sverige	Fall-kontroll	167	835	0,55	1973–79	15–21	Medicinska födelseregistret	Kön, födelseår, födelsesjukhus /Andra obstetriska komplikationer	Paritet ≥4 1,9 (1,1–3,4)
Dalman et al 1999 [40], Sverige	Kohort	238	507 278	0,79	1973–77	15–22	Medicinska födelseregistret	/Psykotisk sjukdom hos modern samt ålder, civilstatus. Barnets födelsesjukhus, kön och födelseår /Andra obstetriska komplikationer	Preeklampsi 2,5 (1,3–4,5), gestationsålder <33 veckor 3,4 (1,4–8,2), uterusatoni 2,3 (1,4–3,7), vakuumentextraktion 1,7 (1,1–2,7), ponderalt index <20 3,4 (1,1–10,5), respiratorisk sjukdom 1,7 (1,1–2,6), missbildningar 2,5 (1,2–5,2)
Kendel et al 2000 [41], Skottland	Fall-kontroll	296	296	0,50	1971–74	22–26	Register	Födelsesjukhus, kön, födelseår, moderns ålder, paritet, faderns yrke	Inga statistiskt signifikanta samband
Kendel et al 2000 [41], Skottland	Fall-kontroll	156	156	0,26	1975–78	18–22	Register	Födelsesjukhus, kön, födelseår, moderns ålder, paritet, faderns yrke	Förlängd förlossning >12 timmar P=0,04
Byrne et al 2000 [42], Irland	Fall-kontroll	431	431	0,68			Förlossningsjournaler	Moderns ålder, paritet, socioekonomisk grupp. Barnets kön, födelseår och födelsesjukhus	»Lewis-Murray scale« män, sjukdomsdebut <30 år 2,3 (1,1–4,6) »Parnas scale« män, sjukdomsdebut <30 år P<0,05 Enskild komplikation: Kejsarsnitt 4,0 (1,1–22,1)
Dalman et al 2001 [48], Sverige	Fall-kontroll	524	1 043	0,89	1960–77	9–34	Förlossningsjournaler	Barnets födelseår, kön, födelsesjukhus och församling /Socioekonomiskt index, psykotisk sjukdom hos modern, moderns ålder, paritet, civilstatus, följsamhet med MVC Andra obstetriska komplikationer	Apgar <7 vid 1, 5 eller 10 min: 2,7 (1,5–4,8). Vård på neonatalavdelning 1,7 (1,2–2,6) Gulsot, S-bilirubin >15 mg/dl 2,1 (1,1–3,7)

¹ Statistisk styrka (»power«) att upptäcka en dubbelad risk med 95 procents säkerhet om exponeringen är 5 procent i population.

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Relativa risker (RR) och oddskvoter (OR) vid 95 procents konfidensintervall för indikatorer indelade i fyra grupper.

Grupp, indikatorer	Kohortstudie [40] RR, N=238	Fall-kontrollstudie [48] OR, N=524
Malnutrition/tillväxthämning		
Preeklampsi	2,5 (1,3–4,5)	1,6 (0,7–3,5)
Ponderalt index <20	3,4 (1,1–10,5)	2,0 (0,4–9,9)
Liten för åldern (SGA)	1,3 (0,7–2,2)	1,5 (0,9–2,4)
Prematuritet		
Gestationsålder <33 veckor	3,4 (1,4–8,2)	2,7 (0,7–9,7)
Tecken till hypoxi vid förlossningen		
Apgar-poäng <7	2,2 (1,0–5,0)	2,7 (1,5–4,8)
Tångförlossning	0,8 (0,3–1,9)	1,1 (0,6–2,0)
Nyföddhetsgulsot		
S-bilirubin >15 mg/dl	Data saknas om bilirubinnivåer	2,1 (1,1–3,7)

graviditeten, speciellt under första trimestern, är förenat med ökad risk för schizofreniutveckling hos barnet [55]. Detta har undersökts i födelsekohorterna som exponerades för den holländska hungervintern i slutet av andra världskriget.

En annan riskfaktor som studerats är allvarlig stress hos modern. Man studerade barn till mödrar som förlorade sina partner under finska vinterkriget [56]. Det visade sig att de barn som förlorat sina fäder under fosterlivet hade ökad risk att utveckla schizofreni jämfört med de barn som förlorade sina fäder under första levnadsåret. Detta skulle peka på att stress under fosterlivet har en speciell dignitet.

Ett intressant forskningsfält är också risker förknippade med infektioner hos modern under graviditeten: Visst stöd finns för att såväl influensa [57, 58] som polio [59] och herpes [60] skulle kunna vara av betydelse. I dessa studier har framför allt andra trimestern pekats ut, men även CNS-infektioner under barndomen har rapporterats såsom en riskfaktor [61].

Även inom neuropatologiska studier finns visst stöd för att förändringar under såväl fostertid som neonataltid kan ha betydelse; exempelvis har störd migration [62] och apoptos [63] förslagits såsom underliggande mekanismer till de förändringar man funnit vid patologisk anatomisk undersökning.

En teori om påverkan på NMDA-receptorer

Data från flera olika håll stödjer således hypotesen om att olika sorters komplikationer under olika utvecklingsstadier hos fostret/spädbarnet skulle kunna medföra en ökad sårbarhet för att utveckla schizofreni senare i livet.

Möjligen skall denna mångfasetterade bakgrund tolkas som att det finns flera bakomliggande »mekanismer« som leder till en liknande symtombild, men å andra sidan utesluter ju inte detta faktum att det skulle kunna finnas en gemensam minsta nämnare.

En kandidat bland många andra som föreslagits är den skada som hypoxi/ischemi, hypoglykemi och hyperbilirubinemi kan ha på NMDA-receptorer (N-metyl-D-aspartat) [64]. I djurstudier har man funnit stöd för att NMDA-receptorer är inblandade i hjärnans utveckling, t ex i migrationen av neuron [50, 65].

Många invändningar mot studierna

Ovan citerade studier är inte invändningsfria: En lång tid förflyter mellan »exponering« och sjukdomsdebut. Detta brukar

förklaras med att det är först i 20-årsåldern som belastningen på de sårbara systemen blir tillräckligt stor för att bristerna skall komma i dagen [66]. Ett annat problem i studier av en mångfald riskfaktorer är masssignifikans; om tjugo faktorer undersöks blir en faktor signifikant associerad på grund av slumpen [67]. För att undvika detta problem har forskare i ökande grad a priori valt ut ett begränsat antal obstetriska komplikationer för vilka det finns rimliga biologiska skäl att misstänka ett samband.

Det finns också många alternativa förklaringar som hitintills inte kunnat undersökas, t ex vilken roll missbruk, rökning, svår stress och infektioner kan spela. Hur samspillet med genetiska faktorer ser ut är inte heller tillräckligt undersökt. Samtliga dessa faktorer kan förväntas ge upphov till obstetriska komplikationer och i sig vara riskfaktorer för schizofreni.

Och till sist ... olösta frågor, men stabil kunskapsbas

Man kan konstatera att trots omfattande forskning inom området står vi fortfarande med många olösta frågor, precis som för 30 år sedan, men med en stabilare kunskapsbas i botten: En sammanvägning av till dags dato utförda studier stödjer hypotesen om ett samband. Om man förutsätter ett kausalsamband har den etiologiska fraktionen skattats till så mycket som 22 procent [34], dvs den andel av sjukdomsfall som skulle undvikas om obstetriska komplikationer helt eliminerades.

Att internationellt förbättra mödrahälsovård och förlossningsvård har på grundval av detta tänkande föreslagits såsom de mest effektiva primärpreventiva åtgärderna [68]. Detta kan visa sig vara korrekt. Just nu återstår dock att klargöra om det finns andra förklaringar till de beskrivna sambanden så att vi i framtiden kan arbeta fram mer specifika förebyggande program. För att förstå mer om etiologin krävs en utveckling vad gäller epidemiologisk metodik samt samarbete med andra forskningsdiscipliner.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Rosanoff AJ, Handy LM, Rosanoff-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.
- Lane EA, Albee GW. Comparative birth weights of schizophrenics and their siblings. *J Psychol* 1966;64:227-31.
- McNeil TF, Kaij L. Obstetric factors in the development of schizophrenia: Complications in the births of preschizophrenics and in reproduction by schizophrenic parents. In: Wynne LC, Cromwell RL, Matthyse S, editors. *The nature of schizophrenia. New approaches to research and treatment.* New York: Wiley; 1978. p. 401-29.
- Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982;140:416-20.
- Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987;21(4):413-21.
- Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. 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.
- Hultman CM, Sparen P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 1999;318:421-6.
- Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:234-40.
- Kendell RE, McInnery K, Juszcak E, Bain M. Obstetric complica-

- tions and schizophrenia. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry* 2000;176:516-22.
42. Byrne M, Browne R, Mulryan N, Scully A, Morris M, Kinsella A, et al. Labour and delivery complications and schizophrenia. Case-control study using contemporaneous labour ward records. *Br J Psychiatry* 2000;176:531-6.
48. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth increase the risk of schizophrenia – A population based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001;179:403-8.
49. Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
53. Dalman C. Early life risk factors for schizophrenia – studies of foetal and perinatal complications [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet; 2001.
64. Fearon P, Cotter D, Murray RM. Is the association between obstetric complications and schizophrenia mediated by glutamatergic excitotoxic damage in the fetal/neonatal brain? In: Reveley M, Deakin B, editors. *The psychopharmacology of schizophrenia*. 2000. p. 21-40.
66. Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000;12:501-27.
68. McGrath J. Universal interventions for the primary prevention of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34 Suppl:S58-S64.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

**Obstetric complications and risk of schizophrenia
An association appears indisputable,
yet mechanisms are still unknown**

Christina Dalman

Läkartidningen 2003;100:1974-9

This paper reviews the literature on obstetric complications (e.g. premature births and hypoxia at birth) and the later development of schizophrenia. Some forty studies and two meta-analyses are summarised concerning methods and results. The balance of evidence today supports an association between obstetric complications at different points of time: during foetal life, delivery, as well as during neonatal life. This is supported by other studies of early life risk factors, e.g. infections, maternal stress and famine. Presuming there is a causal relationship, the results may support the view that various underlying »mechanisms« may be associated with schizophrenia. On the other hand this does not exclude a final common pathway. One candidate, among others, is the deleterious effects of hypoxia, hypoglycaemia, and hyperbilirubinaemia on the NMDA-receptors. To further understand how the factors are related, the statistical models in epidemiological research have to be improved and co-operation with other disciplines such as neuropathology and genetics is a necessity.

Correspondence: Christina Dalman, Psychiatric Epidemiology PEP, Dept of Community Medicine, Norrbacka pl.5, SE-171 76 Stockholm, Sweden (christina.dalman@smd.sll.se)