
Prenatala riskfaktorer för neuropsykiatriska störningar

ROSHAN CHUDAL

Neuropsykiatriska störningar (neuropsychiatric disorders, NPD) hör globalt sett till de vanligaste orsakerna till mortalitet och morbiditet. Ärftliga faktorer inverkar starkt på risken att utveckla NPD, men det faktum att konkordansen mellan identiska tvillingar inte är 100 procent tyder på att också miljöfaktorer spelar en roll. De senaste tio åren har intresset ökat för hur prenatala och perinatala riskfaktorer inverkar, till exempel gestationsålder och obstetriska komplikationer, föräldrarnas ålder samt mammans hälsa och riskbeteenden, så som rökning. Denna översiktsartikel ger en bild av litteraturen på området samt av möjliga mekanismer och riskfaktorernas kliniska och samhälleliga betydelse med avseende på NPD. Prematuritet, nyfödda som är små för tiden (SGA) och förlossning med kejsarsnitt anses korrelera med ökad risk för NPD. Pappans ålder, mammans ålder och åldersskillnad mellan föräldrarna har flera gånger visats öka risken för NPD. Mammans rökning under graviditeten har visats vara en av de viktiga riskfaktorer för NPD som kan förebyggas. Den potentiella inverkan av framsteg inom neonatalvården, föräldraskapets demografi som är stadd i förändring och utmaningar med forskning om mammans rökande diskuteras också.

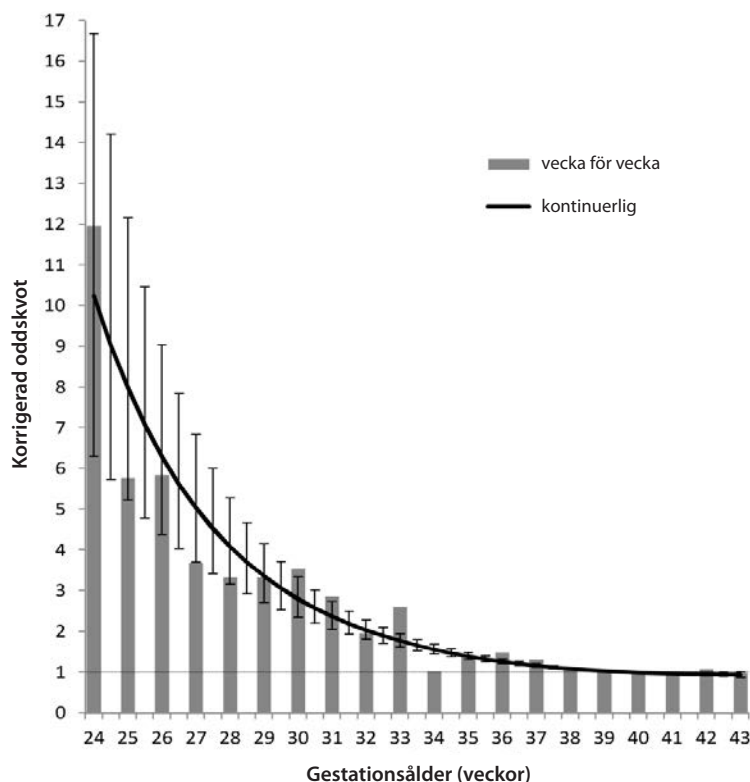
SKRIBENTEN

Roshan Chudal är postdoktoral forskare vid Åbo universitet. Han har läkarexamen (MBBS) och har dessutom avlagt magisterexamen i folkhälsovetenskap (MPH). Hans nuvarande forskningsintresse gäller vilken roll prenatala och perinatala riskfaktorer spelar för störningar i nervsystemets utveckling.

Neuropsykiatriska störningar (NPD) är störningar i affekt, kognition och beteende som orsakas av direkta störningar i hjärnbarkens funktion eller indirekt inverkan av sjukdom utanför hjärnbarken (1). Globalt sett är neuropsykiatriska störningar (neuropsychiatric disorders, NPD) en av de vanligaste orsakerna till mortalitet och morbiditet. Världshälsoorganisationen WHO använder funktionsjusterade levnadsår (Disability adjusted life years, DALY) för att kvantifiera den börda som en sjukdoms mortalitet och morbiditet orsakar. DALY definieras som "det sammanlagda antalet år som har förlorats på grund av förtidig mortalitet (Years of Life Lost, YLL) i populationen och på grund av funktionshinder (Years Lost due to Disability, YLD) hos människor som lever

med hälsotillståndet och dess följder". De neuropsykiatriska sjukdomar som täcks in av termen NPD omfattar såväl psykiska sjukdomar och beteendestörningar som sjukdomar i nervsystemet. De står globalt för 7,7 respektive 3,0 procent av DALY totalt (2).

Risken att utveckla NPD har en stark genetik komponent; ärftligheten för olika sjukdomar varierar mellan 58 procent för Tourettes syndrom (TS) och 90 procent för sjukdomar i autismspektret (ASD) (3–4). Det faktum att konkordansen mellan identiska tvillingar inte är 100 procent tyder på att också miljöfaktorer spelar en roll för uppkomsten av NPD. En undersökning om svälten i Holland vintern 1944–1945 är en av de första studierna som tytt på att prenatala miljöfaktorer spelar en roll för utvecklingen av NPD. De födelsekohorter som utsattes för svält under graviditeten hade en signifikant ökad risk för schizofreni (5). Ökad risk för schizofreni hos barnen till mödrar som utsatts för influensa under graviditeten tyder på att det växande fostret är känsligt för ogynnsamma händelser under graviditeten (6). De tio senaste åren har intresset ökat för den roll som pre- och perinatala riskfaktorer spelar för utvecklingen av NPD. Detta har gjort att flera potentiella riskfaktorer har identifierats, exempelvis gestationsålder, fostrets inrauterina tillväxt,



Figur 1. Samband mellan gestationsålder (vecka för vecka med en kontinuerlig kvadratisk modell) och ADHD.

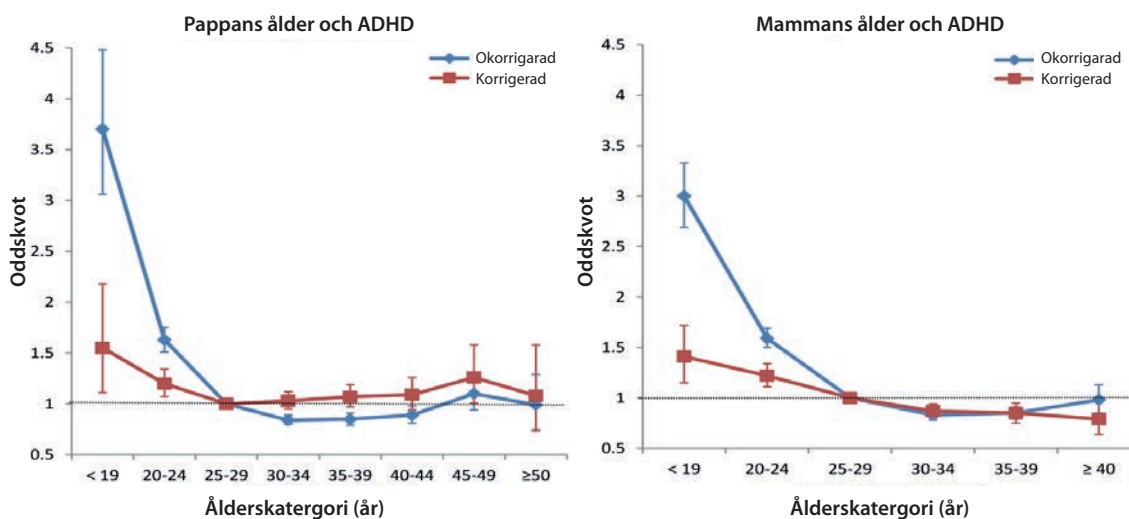
obstetriska komplikationer, föräldrarnas ålder och hälsoriskbeteende hos mamman (till exempel rökning). Denna artikel ger en översikt av sambandet mellan dessa faktorer och NPD.

A. Gestationsålder, intrauterin fostertillväxt, obstetriska komplikationer

Prematur förlossning, som WHO definierar som gestationsålder under 37 veckor, har många gånger visats ha samband med ökad risk för NPD. Både måttlig och senare prematuritet (32 till 37 veckor) och extrem prematuritet (under 28 veckor) har samband med ökad risk för ASD (7). Som vi ser i Figur 1 visar en nyligen publicerad studie tydligt på ökande risk för aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADHD) vid lägre gestationsålder vecka för vecka (8). Sambandet är inte lika klart för bipolär störning (BPD) och TS (9–10). Vikten för gestationsåldern (WGA) innebär födelsevikten vid en viss gestationsålder i jämförelse med en nationell könsspecifik vikt-distributionsstandard för den gestationsåldern. Barn som är små för gestationsåldern (SGA), vilket innebär en födelsevikt mer än två standarddeviationer under det nationella medeltalet, har visats ha ökad risk för ASD

och ADHD (8, 11). Förlossningskomplikationer som ger låga apgarpoäng är av speciellt intresse, eftersom de eventuellt har samband med perinatal hypoxi som påverkar fostrets hjärna. Det finns stark evidens för ett samband mellan låga apgarpoäng och ASD respektive ADHD (12–13). Flera nyligen publicerade studier visar på en ökad risk för NPD för barn som har fötts med kejsarsnitt jämfört med normal vaginal förlossning (13–14). Forskning om pre- och perinatale komplikationer har kommit långt sedan de tidiga studier där man poängsatte obstetriska komplikationer utgående från antalet komplikationer och deras relativa svårighetsgrad till nuläget där man som obstetriska riskfaktorer använder klart definierade expositioner som kvantifieras med standardiserade mätningar (15).

Det är nu klart visat att fostrets hjärna är känslig för skadliga expositioner medan den utvecklas. Man vet att största delen av hjärnans tillväxt och utveckling sker under de sista gestationsveckorna och att fostrets hjärna vid 34 veckors gestationsålder väger bara 65 procent av vikten vid fullgången tid (16). Kortextvolymen ökar med 50 procent under de sista sex gestationsveckorna fram till 40 veckor (17). Det innebär att utvecklingen av fostrets hjärna är en kontinuerlig process och



Figur 2. Okorrigerade och korrigerade oddskvoter och 95 procents konfidensintervall för risken för ADHD enligt föräldrarnas ålderskategori. Korrigerat för den andra föräldrarnas ålder, föräldrarnas psykiatriska anamnes, mammas socioekonomiska ställning, civilstånd, mammas rökning under graviditeten, antalet tidigare förlossningar och WGA vid födseln.

att risken vid prematuritet är mer ett lineärt samband än ett allt-eller-inget-fenomen. Det finns allt mer epidemiologisk evidens som stöder sambandet mellan prematuritet och NPD, men ytterligare forskning behövs för att reda ut de verkliga mekanismerna. Förlossning med kejsarsnitt är vanligen indicerad vid graviditeter där mamman genomgått tidigare kejsarsnitt, vid bäckenförträngning och sätesbjudning samt om mamman vill ha kejsarsnitt utan medicinsk indikation. Kvinnor som ber om kejsarsnitt har sannolikt mera ångest och depression, sämre självkänsla och bristande socialt stöd än andra (18). Dessa karakteristika kan bidra till den ökade risken för NPD, antingen via genetiska mekanismer eller via barnets uppväxtmiljö. Dessutom påverkar förlossning med kejsarsnitt etableringen av tarmens mikrobiom, vilket inverkar på immunsystemet (19). Mikrobkolonisering av den nyfödda har visats ha samband med ASD (20).

Dessa fynd har betydelse för kliniker och yrkesutbildade inom hälso- och sjukvården som ger obstetrisk och perinatal vård. Globalt ser man en ökande trend för antalet förlossningar med kejsarsnitt (21). En av de viktigaste orsakerna till denna ökning antas vara att en större del av kvinnorna vill ha kejsarsnitt på grund av förlossningsrädsla (22). Studier har visat att kvinnor med förlossningsrädsla har fått hjälp med att acceptera vaginal förlossning, om fokus och behandling inriktas på psyko-education och rådgivning (23). Det är därför viktigt att främja dessa förebyggande åtgärder för att minska andelen kejsarsnitt utan klar

indikation. Det finns också behov av att öka medvetandet om risken för förtidig förlossning vid vissa graviditeter. Dessutom kan det vara nyttigt att noggrannare följa upp prematurt födda barn för att så tidigt som möjligt upptäcka symtom på NPD och för att nödvändig behandling ska kunna inledas. Det är också av betydelse att framsteg inom neonatalvården signifikant har ökat andelen prematurer och nyfödda med låg vikt som blir vid liv (24). Det kommer därför de närmaste åren att finnas allt fler barn som har överlevt exposition för perinatale riskfaktorer. Följaktligen är det synnerligen viktigt med mera forskning om de långsiktiga följderna av dessa riskfaktorer.

B. Föräldrarnas ålder

Sambandet mellan föräldrarnas ålder och schizofreni hos barnet är en av de potentiella miljöfaktorer som är av intresse, och en av de faktorer som mest konsekvent har rapporterats. Flera studier har visat ett samband mellan ökande föräldraålder och schizofreni (25). Studier har också påvisat en ökad risk för ASD hos barn till äldre pappor och mammor. Det är intressant att ett samband också har setts för par med ökande åldersskillnad (26). Liknande resultat har setts för BPD, med en studie som visade ett U-format samband för barn till både de yngsta och de äldsta föräldrarna (27). Dessa samband är dock inte enhetliga för alla NPD. Ökad risk för ADHD sågs hos barn till unga mammor och pappor men inte för barn med äldre föräldrar (Figur 2) (28).

Flera mekanismer har föreslagits för de samband som ses med ökande föräldraålder. På grund av skillnader i antalet celldelningar mellan de manliga och kvinnliga könscellslinjerna (spermier och äggceller) föreligger för det första större risk för nya mutationer i den manliga könscellslinjen med ökande ålder. Detta beror på de upprepade celldelningar som sker vid den normala spermatogenesisen (25). För det andra kan den ökade risken bero på epigenetisk dysreglering, så som metylering av DNA och ackumulerad exposition för miljötoxiner under levnadstiden, vilket resulterar i förändringar i genomet eller epigenetiska förändringar i könslinjecellerna (29–30). Dessutom är det också möjligt att vissa ärftliga egenskaper hos äldre pappor, till exempel personlighetsegenskaper, leder till nedsatt förmåga till socialt samspel, vilket kan höja föräldraskapsåldern (31). Möjliga mekanismer bland äldre mammor innefattar förändringar i genomet, som instabila trinukleotidupprepningar (32), prenatal exposition för toxiner som bly och polyklorerade bifenyler (PCB) och ökad risk för obstetriska komplikationer (33) hos äldre mammor. Den risk som ses hos unga föräldrars kan emellertid ha andra mekanismer. För det första har unga föräldrar större sannolikhet att överföra genetisk risk för neurologiska utvecklingsstörningar, eftersom prevalensen för psykiatriska sjukdomar är högre hos dem (34). För det andra är det mer sannolikt att unga föräldrar har sämre utbildning och låg socioekonomisk ställning (35). Dessutom röker unga mammor oftare under graviditeten (36) och har oftare dålig tillgång till prenatal vård (37). Fostren har därför större risk att exponeras för dessa risker och för graviditetskomplikationer, vilket i sin tur kan öka risken för NPD.

Dessa fynd beträffande föräldrarnas ålder verkar ännu mer relevanta om vi beaktar föräldraålderns förändrande demografi. I de flesta länderna världen över, och framför allt i de utvecklade länderna, har medeltalet för åldern när man blir förälder stigit de tre senaste decennierna. Inom EU har medeltalet för mammans ålder vid förlossningen stigit med mer än tre år de senaste trettio åren (38), och det är mycket sannolikt att denna trend kommer att fortsätta också under de kommande åren. Den viktigaste drivkraften bakom trenden är antalet år som går åt till att utbilda sig, etablera sig i arbetslivet och eftersträva finansiell säkerhet. Detta har resulterat i ett ökande antal människor som väljer att få barn i sent i livet. Under samma tidsperiod

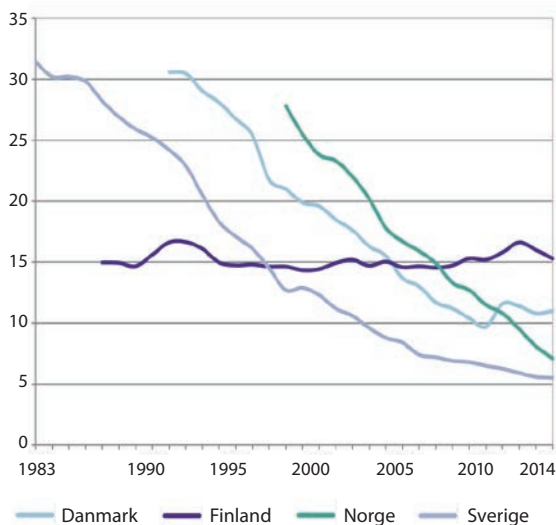
har antalet tonårsgraviditeter stadigt sjunkit, speciellt i Norden (39). Allt detta sammantaget gör att vi antagligen kommer att se en ökad börda av NPD beroende på allt högre föräldraålder, och fortsatt forskning kommer att hjälpa oss bedöma förhållandet mellan nytta och riskar med att uppskjuta tidpunkten att skaffa barn.

C. Mammans rökning under graviditeten

Mammans rökning är en av de vanligaste skadliga expositionerna under fosterstadiet. ADHD är den NPD som har det mest konsekventa sambandet med rökning hos mamman (40). En undersökning där risker kopplade till samband med rökning hos mamman jämfördes mellan syskon i samma familj visade dock inget samband. Detta tyder på att delade familjära genetiska eller sociala faktorer störde det samband som har setts mellan rökning och ADHD (41). Trots att fynden av samband med andra NPD inte är lika konsekventa, har studier visat på ett samband mellan rökning hos mamman och ASD (42), BPD (43) och TS (44) hos barnet. I en nyligen publicerad studie, som är den första i sitt slag, visades ett samband med rökning hos mamman påvisad med kotinin i serum och ökad risk för schizofreni (45).

Det finns två huvudsakliga mekanismer för hur mammans rökning ökar risken för NPD, nämligen störd utveckling av fostrets nervsystem och hypoxi hos fostret. Nikotin är en av huvudkomponenterna i tobak och en fortlöpande exposition för exogent nikotin orsakar ökad affinitet och senare desensibilisering av nikotin-acetylkolinreceptorerna (nAChR). Dessa receptorer spelar en avgörande roll för axonstyrning, synapsbildning och cellöverlevnad under utvecklingen av fostrets hjärna (46). Kolmonoxid (CO) i cigarettrök binds till hemoglobinet i fostrets blod så att det bildas karboxylhemoglobin (COHb), vilket försämrar syretransporten till fostrets vävnader. Dessutom tyder djurmodeller på att nikotin inverkar på sammandragningen av livmoderns artärer med minskat blodflöde i livmodern som följd (47).

Ett viktigt problem vid studier om rökning hos mamman är att informationen om rökningen är självrapporterad, vanligen när mamman besöker hälsovårdscentralen. Det har framförts att denna självrapportering tenderar att underuppskatta den verkliga expositionen för rökning (48), främst beroende på att rökning är socialt stigmatiserande (49).



Figur 3. Rökning under graviditet i de nordiska länderna (1983–2014).

Ett sätt att komma undan denna begränsning kan vara att använda en biomarkör för mammans rökning för att få ett dokumenterat mått på expositionen. Ett viktigt steg för att komma undan begränsningen är sannolikt att använda halten av kotinin, som är en metabolit av nikotin, i serum som lagrats i Finnish Maternity Cohort. Denna miljöriskfaktor är viktig globalt sett, och ännu viktigare bland gravida kvinnor i Finland. Det beror på att andelen kvinnor som röker under graviditeten har legat nästan konstant vid 15 procent de senaste 25 åren, trots ständiga försök att få ner andelen (Figur 3) (39). Detta står i kontrast till den minskande tendensen till rökning under graviditet både globalt och i de övriga nordiska länderna.

Sammanfattningsvis kan sägas att det finns allt mer evidens för att prenatala riskfaktorer spelar en roll vid utvecklingen av NPD. Antalet förlossningar med kejsarsnitt ökar och framstegen inom neonatalvården gör att allt fler prematura barn överlever. Det är därför nödvändigt att i högre grad beakta gravida kvinnor som begär kejsarsnitt på grund av rädsla, och att så tidigt som möjligt upptäcka symtom på NPD hos prematurt födda barn. Fynden gällande föräldrarnas ålder bör tolkas försiktigt. Utan tvivel finns det ett behov av att använda allt fler år till att utbilda sig och etablera sig i arbetslivet. Riskerna med föräldraskap i båda ändor av åldersskalan måste dock också beaktas när man planerar att skaffa barn. Fyndet gällande rökning hos mamman är antagligen de mest entydiga, och det finns

ett klart behov av insatser för att minska den nuvarande prevalensen. Skadeverkningarna på fostret av mammans rökning har länge varit kända, och forskningsresultaten om NPD borde utgöra ytterligare en sporre för kvinnor att låta bli att röka, åtminstone under hela graviditeten. Framtida forskning bör inriktas på att studera samverkan mellan genetisk predisposition för NPD och pre- och perinatale riskfaktorer. Det kommer inte bara att öka vår förståelse för de underliggande mekanismerna utan också hjälpa oss att ta ställning till de potentiella kliniska och samhällsliga verkningar som dessa faktorer kan ha.

Roshan Chudal
roshan.chudal@utu.fi

Inga bindningar

Referenser

- Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33:947–964;
- Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006;30:81–88.
- De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, et al. (2013) Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. *PLoS ONE* 2013;8: e76993.
- Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93:236-240.
- Heino A, Gissler M. Nordic Perinatal Statistics 2010. *THL2012*. Tillgänglig på: http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103087/Tr07_12.pdf?sequence=1. Hämtad 14.5.2013.
- Mervi L.S. Pitkanen, Tom Stevens, and Michael D. Kopelman. Neuropsychiatric disorders. I *Oxford Textbook of Medicine* (5 ed.) DOI:10.1093/med/9780199204854.003.2604.
- Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:25–31.
- Mednick SA, Machon RA, Huttenen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:189–192.
- Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164:20–25.
- Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joellson P, Gissler M, Sourander A. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2015;24. pii: peds.2015–1043.
- Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:E1–8.
- Leivonen S, Voutilainen A, Chudal R, Suominen A, Gissler M, Sourander A. Obstetric and neonatal adversities, parity and Tourette syndrome: A nationwide register-study. *J Pediatr*. J Pediatr. 2016;171:213–219.
- Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, Gissler M et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012;161:830–836.
- Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71:474–481.
- Polo-Kantola P, Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. *J Pediatr*. 2014;164:358–365.

16. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord*. 2014a;155:75–80.
17. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1080–92.
18. Saisto T, Salmela-Aro K, Nurmi JE, Halmesmäki E. Psychosocial characteristics of women and their partners fearing vaginal childbirth. *BJOG*. 2001;108:492–498.
19. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359:262–273.
20. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:361–367.
21. Chudal R, Gissler M, Sucksdorff D, Lehti V, Suominen A, Hinkka-Yli-Salomäki S et al. Parental Age and the Risk of Bipolar Disorders. *Bipolar Disord*. 2014b;16:624–632.
22. Chudal R, Joellson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Sourander A. Parental Age and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide, Population-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:487–494.
23. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 2011;20:4786–96.
24. Yauk C, Polyzos A, Rowan-Carroll A, Somers CM, Godschalk RW, Van Schooten FJ et al. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:605–610.
25. Hare EH, Moran PA. Raised parental age in psychiatric patients: evidence for the constitutional hypothesis. *Br J Psychiatry*. 1979;134:169–177.
26. Kaytor MD, Burright EN, Duvick LA, Zoghbi HY, Orr HT. Increased trinucleotide repeat instability with advanced maternal age. *Hum Mol Genet*. 1997;6:2135–139.
27. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med*. 1990;322:659–664.
28. Kiernan KE. Becoming a young parent: a longitudinal study of associated factors. *Br J Sociol*. 1997;48:406–428.
29. Lundström S, Haworth CM, Carlström E, Gillberg C, Mill J, Råstam M et al. Trajectories leading to autism spectrum disorders are affected by paternal age: findings from two nationally representative twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51:850–856.
30. Vuori E, Gissler M. Perinatal statistics: parturients, deliveries and newborns 2012. Tillgänglig på: http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110498/Tr24_13.pdf?sequence=4. Avläst 5.6.2014.
31. D'Ascoli PT, Alexander GR, Petersen DJ et al. Parental factors influencing patterns of prenatal care utilization. *J Perinatol*. 1997;17:283–287.
32. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005;57:359–371.
33. Obel C, Olsen J, Henriksen TB, Rodriguez A, Järvelin MR, Moilanen I, Parner E, Linnet KM, Taanila A, Ebeling H, Heiervang E, Gissler M. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for hyperkinetic disorder?—Findings from a sibling design. *Int J Epidemiol*. 2011;40:338–345.
34. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27:266–274.
35. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1178–85.
36. Browne HA, Modabbernia A, Buxbaum JD, Hansen SN, Schendel DE, Parner ET et al. Prenatal Maternal Smoking and Increased Risk for Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:784–791.
37. Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K et al. Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry*. 2016;173:799–806.
38. Huang LZ, Abbott LC, Winzer-Serhan UH. Effects of chronic neonatal nicotine exposure on nicotinic acetylcholine receptor binding, cell death and morphology in hippocampus and cerebellum. *Neuroscience*. 2007;146:1854–68.
39. Xiao D, Huang X, Yang S, Zhang L. Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322:180–185.
40. Ford RP, Tappin DM, Schluter PJ, Wild CJ. Smoking during pregnancy: how reliable are maternal self-reports in New Zealand? *J. Epidemiol. Community Health*. 1997;51:246–251.
41. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol*. 1999;93:622–628.
42. WHO. Health statistics and information systems. Tillgänglig på: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/. Hämtad 16.10.2014.
43. Eurostat. 2014. Tillgänglig på: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>. Hämtad 13.8.2014.
44. Davis LK, Yu D, Keenan CL, Gamazon ER, Konkashbaev AI et al. Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003864.
45. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet*. 2008;9:527–540.
46. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21:693–700.
47. Wiklund I, Edman G, Andolf E. Cesarean section on maternal request: reasons for the request, self-estimated health, expectations, experience of birth and signs of depression among first-time mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:451–456.
48. Saisto T, Toivanen R, Salmela-Aro K, Halmesmäki E. Therapeutic group psychoeducation and relaxation in treating fear of childbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:1315–19.
49. Anath CV, Sulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol*. 1999;93:622–628.

Summary

Prenatal risk factors for neuropsychiatric disorders

Among the leading causes of mortality and morbidity are neuropsychiatric disorders (NPDs). Their development has a strong genetic component; however, their concordance rates within monozygotic twins of less than 100% suggests a role for environmental factors. This review provides an overview of the existing literature, possible mechanisms, and the clinical and societal relevance of risk factors in relation to NPD. Prematurity, being born small for gestational age (SGA), and delivery by cesarean section have been associated with risk for NPDs. Finally, maternal smoking during pregnancy is one of the important preventable prenatal risk factors for NPDs.