

Hypotesen om schizofreni som »hjärnsjukdom« återstår att visa

Klassisk syn om psykogenetisk grund ännu inte vederlagd



HELGE MALMGREN, fil dr, leg läkare, professor i teoretisk filosofi, filosofiska institutionen, Göteborgs universitet
helge.malmgren@filosofi.gu.se

Under 1960-talet fördes en livlig debatt om schizofrenisjukdomens orsaker, både i vetenskapliga tidskrifter och i den allmänna kulturdebatten. Som filosofidoktorand och nybliven medicinstudent med intresse för psykiatri slogs jag av att kombatanterna i stor utsträckning talade förbi varandra, och det kändes motiverat att genomföra en liten metodologisk utredning [1].

Vid en summarisk genomgång av dagens forskning (dels inför ett föredrag för en forskarskola, dels i samband med ett projekt om volymmätning av hippocampus) kvarstår intrycket: det finns ett stort behov av begreppsliga klarlägganden på några viktiga punkter. Det rör sig främst om begreppen psykogen och psykisk orsak, men också om associerade begrepp som organiskt psykosyndrom.

Utän en grundläggande förståelse av dessa begrepp är det lätt att dra förhastade slutsatser av de många undersökningar som påvisat avvikelser i schizofrena patienters hjärnor.

Schizofrenibegreppet

Läkartidningens läsare vet givetvis att schizofreni är en heterogen sjukdomsgrupp. Eugen Bleuler definierade flera olika subtyper av schizofreni; hans indelning blev allmänt accepterad i psykiatri och torde i realiteten fortfarande vara det i de flesta länder, även om indelningen inte officiellt avspeglas i rubrikerna i den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM-IV [2]. Det finns exempelvis mycket stora skillnader i symtomatologi och förlopp mellan tidig hebefreni och sent debuterande paranoid schizofreni.

Vi måste därför vara beredda på möjligheten att schizofreni är flera sjukdomar, inte en enda. Denna komplikation kommer att vara underförstådd i det följande.

Man måste också ha i minnet att diagnostik enligt DSM-IV inte kan förväntas avgränsa naturliga sjukdomsenheter. De operationella kriterierna i DSM-manualerna är framtagna för att möjliggöra en snabb, reliabel och standardiserad diagnostik, inte för att exakt avbilda en underliggande patogenetisk verklighet [3]. Gränserna mellan de diagnostiska kategorierna är därför i många fall artificiella.

Vill vi upprätthålla den långsiktiga målsättningen att strikt kunna knyta schizofrenidiagnosen till någon form av naturligt

avgränsad, underliggande sjukdomsprocess i hjärnan (eller till en grupp av sådana processer), måste vi arbeta med ett mer teoretiskt orienterat schizofrenibegrepp än »schizophrenic disorder« enligt DSM-IV. Detta utesluter naturligtvis inte att man i gruppbase studier hittar höga korrelationer även mellan schizofreni i operationell mening och en specifik hjärnpatologi.

Jag överlämnar till läsaren att tolka diskussionen nedan i termer av det schizofrenibegrepp som läsaren själv föredrar.

Begreppet organiskt psykosyndrom

För en diskussion om huruvida schizofreni är en »hjärnsjukdom« eller inte är det relevant att först kasta en blick på en grupp tillstånd som mer självklart skulle förtjäna denna benämning, nämligen de psykiatriska tillstånd som i klassisk psykiatri (dvs före DSM-IV) brukar kallas »somatogena« eller »organiska« [4]. Denna rubricering av ett tillstånd innebär helt enkelt att det inte är psykogen (mer om detta begrepp nedan). Det handlar om sviter av traumatiska hjärnskador, hjärntumörer, CNS-infektioner, cerebral ischemi, primärdegenerativa tillstånd i hjärnan, endokrina och andra allmänmedicinska tillstånd som direkt påverkar CNS-funktionen etc.

Som exempel på typiska organiska tillstånd kan nämnas Korsakoffs amnestiska syndrom (»amnesic syndrome« i DSM-IV) och det som tidigare ofta kallades »frontallobsyndrom«, men som man hellre bör benämna emotionellt-motivationsmässigt förflackningssyndrom, eftersom det inte är bundet till frontalloberna. Etiologin till dessa två syndrom är alltid av organisk art, men kan inom denna ram variera avsevärt.

Ett tredje tillstånd, konfusionssyndrom (DSM-IV: »delirium«), är ofta sekundärt till en organisk faktor av typ infektion, feber eller skalltrauma, men kan ibland ha en psykisk orsak (emotionellt trauma, sensorisk deprivation). Konfusionssyndromet, som syndromtyp betraktat, är därför ett »organiskt syndrom« endast i den meningen att många fall av syndromet har en organisk genes.

Detsamma gäller för ett annat syndrom av särskilt intresse för schizofrenidiskussionen, nämligen hallucination-cenestopati-depersonalisationssyndromet. Vid detta syndrom finns det, liksom vid schizofreni (och konfusionssyndrom), ofta ett dominerande inslag av hallucinationer. Exotiska upplevelser av

SAMMANFATTAT

De senaste decenniernas forskning har påvisat många avvikelser i schizofrena patienters hjärnor jämfört med friska personer och patienter med andra psykiska sjukdomar. **Fynden** får inte utan vidare tolkas som att de icke-genetiska faktorerna i schizofreniernas etiologi är i traditionell mening »organiska«. Även psykogen tillstånd, t ex sorgereaktioner och inlärda kunskaper, ger förändringar i hjärnan. **Att beskriva** schizofreni som en »hjärnsjukdom« enbart på grund av påvisbara hjärnförändringar är därför ett felslut. **Symtomatologin** vid schizofreni har bara ytliga likheter med den vid psykosyndrom som vi säkert vet är somatogena.

Den samlade evidensen talar för att det finns samband mellan fetala och perinatale skadefaktorer och senare utveckling av schizofreni. Sambanden är dock generellt svaga, och det är inte klarlagt i vilken utsträckning de är kausala. **Substantiell** evidens saknas för att schizofrena patienter varit utsatta för fler hjärnskador, hjärnsjukdomar eller allmäninfektioner senare i livet. **Forskningsresultaten** talar därför mot hypotesen att schizofreni är en hjärnsjukdom (dvs ett uteslutande organiskt betingat syndrom); i stället är det troligt att många fall har en avsevärd psykogen komponent.

t ex utomkroppslig typ är inte sällsynta. Tillståndet är i sig godartat, i den meningen att det nästan alltid går i regress när den utlösande organiska faktorn (t ex en endokrin obalans eller en för patienten olämplig medicinerings) eliminerats.

Självfallet måste man också räkna med samverkan mellan å ena sidan psykiska och å andra sidan organiska faktorer – ett välkänt typfall är konfusionssyndrom hos en patient med lindrig alzheimersdemens som just bytt vårdmiljö. I många andra fall ser man en komplex psykisk pålagring sent i förloppet av ett primärt organiskt syndrom. Dessa psykogena komponenter kan kliniskt vara väl så viktiga som de primärt organiska symtomen, och de motiverar att man även i den organiska psykiatrin måste vara beredd att göra en noggrann psykologisk analys av sjukdomsförloppet.

Organiska syndrom och psykets biologiska bas

Vi måste nu diskutera en inte ovanlig missuppfattning av begreppet »organisk«. De flesta psykiatrer av idag (inklusive jag själv) tror på något som i filosofin brukar heta »superveniensten« [5, 6], också kallad »det biopsykiska grundpostulatet« [4]: Alla psykiska processer har sin tillräckliga grund i ett samtidigt hjärntillstånd. Ingenting sker med andra ord i psyket som inte har ett omedelbart biologiskt underlag i hjärnan. Detta gäller också de tillstånd som vi med rätta klassificerar som »psykogena«.

Ett exempel: En typisk sorgereaktion har enligt superveniensten ett cerebralt underlag, en tillräcklig grund i ett samtidigt hjärntillstånd. Men reaktionen uppstår genom att en normalt fungerande hjärna via sinnesorganen tar in stimuli av en speciell typ som, när de bearbetas av hjärnans normalt fungerande perceptuella och kognitiva mekanismer, ger upphov till det omedelbara cerebrala underlaget för upplevelsen av sorg.

Konfusionssyndrom på grund av sensorisk deprivation har också ett cerebralt underlag, men uppstår genom att de förut helt normala psykiska systemen inte klarar av att hantera den extrema stimulussituation som de normala sinnen utsätts för.

Exemplen kan tusenfaldigas, men poängen torde redan stå klar.

Man kan givetvis omformulera superveniensten som att alla psykiska tillstånd, och därmed alla psykiska störningar, är i vid mening »organiska« till sin natur. Men det följer alltså inte av detta, att alla psykiska störningar har en i klassisk mening organisk (icke-psykisk) etiologi i form av ett skalltrauma, en CNS-infektion, en tumör, en förgiftning eller något annat inflytande på hjärnan som inte äger rum via normala perceptuella och kognitiva system.

Det råder inget tvivel om att vi från såväl ett teoretiskt som ett kliniskt perspektiv har stort behov av ett begrepp som bland alla psykiska störningar med cerebralt underlag (dvs alla psykiska störningar) skiljer ut dem som har en icke-psykisk etiologi. »Organisk« är en etablerad term för de senare tillstånden, och det är ett missförstånd av ordets vanliga betydelse i psykiatrin om man låter det stå för alla psykiska störningar som har ett cerebralt underlag.

Finns det då någon som tolkar termen på det senare sättet? Ja, det gör det. I DSM-III, men inte i DSM-IV, finns »organic mental disorders« med som en övergripande kategori. Den huvudmotivering som författarkollektivet ger till att begreppet

»Det är därför inte att förringa betydelsen av de nämnda fynden om man säger att det återstår att bevisa att fetala och perinatale skadefaktorer är viktiga orsaker till schizofreni.«

»I den mycket tunna meningen att schizofreni har en grund i hjärnan är schizofreni alltså en 'hjärnsjukdom' – men det är också sorgereaktionen.«

kastades ut innebär just att man tolkat »organic« i den vidare meningen. Man säger nämligen att termen »organic« upprättar en falsk dikotomi mellan sådana psykiska tillstånd som har ett biologiskt underlag i hjärnan och sådana som inte har det [7]. Eftersom alla psykiska processer har ett biologiskt underlag i hjärnan, fortsätter argumentet, finns det inte rum för någon sådan dikotomi. Alltså skall vi inte använda termen »organic«!

I DSM-IV finns nu i stället ett begrepp, »due to a medical condition«, som fungerar som ett slags substitut för det gamla begreppet »organic«.

Detta resonemang bygger alltså på en mycket speciell tolkning av termen »organic«, en tolkning som man inte hade behövt göra. Jag är inte ensam om denna kritiska bedömning; flera ledande auktoriteter inom organisk psykiatri, t ex Lipowski [8], har opponerat sig kraftigt mot den föreslagna begreppsrevisionen utan att vinna gehör.

En annan motivering till förändringen mellan DSM-III och DSM-IV var förmodligen en medvetenhet om att många syndrom bara är »organiska« i den meningen att de ofta har en organisk genes (jämför ovan). Men denna lilla komplikation kan man ju lätt klara av utan att kasta ut termen »organisk«. Den läsare som föredrar att hålla sig till DSM-IV och inte vill använda ordet »organic« kan dock relativt enkelt översätta huvudtankarna i resonemangen nedan till »due to a medical condition«-terminologin.

Organiska skadefaktorer och schizofreni

Det är nu av stort intresse för schizofrenidiskussionen att de faktorer som ger de klassiska organiska psykosyndromen mycket sällan tycks (på kort sikt) orsaka schizofrena psykos. Det vill säga, man ser praktiskt taget aldrig en schizofren psykos som omedelbart resultat av en hjärntumör, en CNS-infektion, ett skalltrauma, en endokrin sjukdom med påverkan på hjärnan eller någon av alla de andra skadefaktorer som ofta ger Korsakoffs amnestiska syndrom eller emotionellt-motivationsmässigt förflackningssyndrom etc.

Visserligen finns det många rapporter om schizofreniliknande psykos efter hjärnskador, men begreppet »schizofreniliknande« är både vittomfattande och vagt, och helt visst har många patienter med konfusionssyndrom eller hallucination-cenestopati-depersonalisationssyndrom genom tiderna klassificerats på detta sätt. Inte minst det senare syndromet med florida hallucinationer kan lätt misstolkas som schizofreni om bedömarens kunskaper i organisk psykiatri är bristfälliga.

Faktum är alltså att schizofreni praktiskt taget aldrig är en uppenbar, omedelbar svit av organiska skadefaktorer. När det gäller traumatiska hjärnskador tidigare i livet (men efter neonaltiden) talar också en kritisk översiktsartikel för att det inte finns något sådant samband [9]. Studier om sambandet mellan infektioner i barndomen och senare schizofreni har inte givit konsistenta resultat; någon bra metaanalys har jag inte lyckats lokalisera. En mycket stor amerikansk kohortstudie 1999 visar dock exempelvis inget samband mellan genomgången influensa/mässling och schizofreni [10].

Däremot finns evidens för att skadefaktorer i fosterlivet eller kring födseln har betydelse för utveckling av schizofreni senare i livet. En metaanalys av obstetriska komplikationer [11] har så-

ledes visat på ett sådant samband med flera olika typer av skadefaktorer; jämför också med artikeln av Clarke och medarbetare [12]. Associationerna är dock generellt svaga, och i vilken utsträckning de verkligen avspeglar kausalsamband (och inte t ex effekter på den fetala/perinatale miljön av att en förälder bär på en genetisk disposition för schizofreni) är inte säkert klarlagt.

Det är därför inte att förringa betydelsen av de nämnda fynden om man säger att det återstår att bevisa att fetala och perinatale skadefaktorer är viktiga orsaker till schizofreni.

Frågan om vad som gör att konkordansen för schizofreni hos enæggtvillingar inte är 100-procentig skall således fortfarande betraktas som öppen. Vilka faktorer är det som tillsammans med (den otvetydiga) genetiska dispositionen leder till respektive skyddar mot en schizofren utveckling?

Något om arv och miljö

Det är här på sin plats att göra en liten filosofisk utveckling om förhållandet mellan begreppen hereditet och organisk. Många av läsarna skulle antagligen spontant klassificera det hereditära momentet som »organiskt«, och beteckningen är motiverad i så måtto att genetisk information uppenbarligen inte överförs »psykogen« i den mening jag definierat ovan. Den genetiska informationen tas ju inte upp genom barnets sinnesorgan för att bearbetas med dess kognitiva mekanismer, utan överförs genom biokemiska processer som leder från genomet till proteinsyntes i barnets hjärna.

Att självklart klassificera det hereditära momentet som organiskt kan å andra sidan skymma det förhållande att många hereditära dispositioner inte har någon större likhet med typiska organiska faktorer och syndrom av det slag jag räknat upp ovan. Visserligen finns det sådana likheter i många fall av svåra hereditära hjärnsjukdomar, men av detta får man inte dra slutsatsen att det alltid förhåller sig så. Det kan mycket väl tänkas att den psykologiska begreppsapparaten bättre än den neuropatologiska är ägnad för att beskriva den hereditära dispositionen för schizofreni. Antag att en viss personlighetsegenskap delas av många enæggtvillingar där en i paret har schizofreni, medan egenskapen är sällsynt i populationen i övrigt. Man skulle då kunna argumentera för att en del av den hereditära dispositionen för schizofreni är av psykisk natur.

En sådan töjning av begreppen är lite riskabel, eftersom den tenderar att skymma en viktig distinktion, nämligen den mellan å ena sidan ärftliga psykiska dispositioner av den antydda typen och å andra sidan »psykogena moment« i den vanliga mening som jag definierat ovan – dvs externa perceptuella stimuli som organismen inte klarar att bearbeta på ett adekvat sätt. Den gamla beteckningen »konstitutionella psykiska faktorer« kan kanske lösa det problemet, om dess betydelse avgränsas noggrant.

Men för att inte trassla in oss alltför mycket i denna problematik skall vi återgå till huvudspåret, alltså de icke-genetiska faktorerna.

Hjärnförändringarna vid schizofreni: orsak eller verkan?

Som antytts ovan har det inte minst under det senaste decenniet samlats en stor mängd data om avvikelser i fråga om hjärnstruktur eller hjärnfunktion hos schizofrena jämfört med icke-

»... att man gärna följer ett enkelt spår som ser ut så här: vi kan se förändringar i hjärnan både före och under sjukdomen, alltså har vi att göra med en hjärnsjukdom, alltså är det inte fråga om någon psykogenes.«

schizofrena. Dessa iakttagelser skall här främst få representeras av den minskning av volymen hos limbiska strukturer (hippocampus och amygdala) som iakttagits hos såväl patienter med kronisk schizofreni som nyinsjuknade patienter [13, 14]. Resonemangen är dock avsedda att ha en generell tillämpbarhet.

I diskussioner om sambandet mellan hjärna och psykisk sjukdom betonas ofta, och med all rätt, frågan huruvida de iaktagna hjärnförändringarna är orsak till sjukdomen, om de är effekter av den eller om förändringarna och sjukdomen båda är effekter av en gemensam orsaksfaktor.

Vi skall nedan se att det finns ytterligare en mycket viktig möjlighet, men låt oss först diskutera de två senare av de nämnda alternativen. Mycket talar för att hjärnförändringarna vid schizofreni åtminstone delvis är sekundära till antingen schizofrenin, den antipsykotiska medicinerings eller de faktorer som lett fram till schizofrenin. Volymminskning av hippocampus har konstaterats vid en rad psykiska sjukdomstillstånd, t ex depression, predemens, Cushings syndrom och – även om det fortfarande är kontroversiellt – posttraumatisk stress [15].

Det finns receptorer för »stresshormoner« i hippocampus, och en möjlig mekanism för hippocampusförändringarna vid schizofreni är att de i stor utsträckning är ospecifika effekter av den allmänna psykiska påfrestning som sjukdomen, dess förstadier eller de utlösande momenten för den innebär.

Ett flertal studier har också funnit hippocampusförändringar bland friska släktingar, särskilt enæggtvillingar, till schizofrena. Dessa förändringar avspeglar rimligtvis i första hand den genetiskt bestämda benägenheten för schizofreni, och inte någon exogen etiologisk faktor som avgör om en individ med denna benägenhet får schizofreni. Nya resultat från en longitudinell studie av högrisksubjekt antyder däremot att vissa förändringar i den grå substansen är specifika hos personer som senare utvecklar schizofreni [16]. Patologin kan dock lika väl tänkas vara resultatet av psykisk stress som av organiska skadefaktorer (se Cannon för en detaljerad diskussion om detta [17]).

Med det sagda vill jag inte alls utesluta att en del av de iaktagna premorbida eller med sjukdomen samtidiga förändringarna i limbiska strukturer både har sitt upphov i någon exogen, »organisk« faktor i strikt mening – t ex en perinatal skada – och orsakar schizofreni hos därtill genetiskt disponerade. Men den direkta evidensen för denna hypotes är, som nämnts ovan, långt ifrån konklusiv.

Kanske är det själva schizofrenin vi ser

Också när det gäller andra förändringar i hjärnan vid schizofreni, t ex »frontala« funktionsrubbnings [18], bör man naturligtvis fundera över om de inte skall hänföras till ospecifika effekter av sjukdomen eller till oberoende effekter av sjukdomens egna orsaker, snarare än till dess specifika »orsaker«. Men det finns ytterligare en möjlighet, nämligen att en iakttagen hjärnförändring utgör en del av det omedelbara cerebrala underlaget för schizofrenin. I så fall är den varken »orsak« till sjukdomen i den mening att den skulle förklara dess uppkomst, eller »verkan« i betydelsen av något senare, till sjukdomen sekundärt tillstånd. Snarare kan man säga att förändringen i detta fall är en aspekt av själva sjukdomstillståndet.

Låt mig förtydliga genom hänvisning till ett helt annat exempel. I studier av vad som händer i hjärnan vid inlärning har man upprepade gånger direkt kunnat påvisa att hjärnan är förändrad efter inlärningen. Den förändring man då ser är förmodligen en del av det omedelbara cerebrala underlaget för att rätten eller människan ifråga nu kan eller vet något som hon inte kunde eller visste tidigare. Men det skulle vara mycket vilseledande att formulera fyndet som så att hjärnförändringen är orsaken

till att råtta/människan kan eller vet detta! Orsaken till den nya kunskapen är ju de stimuli som förekom i inläringssituationen, i kombination med råtta/människans förmåga och beredskap att ta emot och bearbeta dessa stimuli. Vad vi ser med magnetresonanstomografi/funktionell magnetresonanstomografi efter inläringen är i stället den biologiska basen för, eller den cerebrala aspekten av, den nya kunskap som råtta eller människan har förvärvat genom inläringen – dvs på psykisk väg.

Vi kan också återvända till vårt exempel med sorgereaktionen. Högst sannolikt kommer man att med funktionell magnetresonanstomografi så småningom kunna iaktta förändringar i hjärnan vid sorgereaktioner; kända kommer man någon gång i framtiden att kunna se inte bara ospecifika effekter av sorg (på t ex hippocampus eller »frontala« funktioner) utan även ett mer specifikt, omedelbart cerebralt underlag för själva sorgereaktionen (kanske i form av funktionella amygdalaförändringar). Det säger sig självt att ett sådant framtida fynd inte skall tolkas som att sorgereaktioner har en organisk etiologi!

Inte heller skulle ett sådant fynd att få oss att överge våra beskrivningar av själva sorgereaktionen i psykologiska termer. En sådan beskrivning skulle fortfarande vara nödvändig för att vi skall uppfatta tillståndet i all dess specificitet. Enkelt uttryckt: vi kommer aldrig att med funktionell magnetresonanstomografi kunna se vem det är personen sörjer. Motsvarande gäller i inläringsexemplet: även om vi kunde iaktta en del av det cerebrala underlaget för en inlärd kunskap, måste vi använda psykologiska metoder för att få reda på vad det är som råtta/människan lärt sig.

Moralen av dessa exempel torde vara klar: vissa av de förändringar som man iakttagit i schizofrena patienters hjärnor kan vara en del av det omedelbara cerebrala underlaget för schizofrenin. Att ett sådant underlag existerar är inte ägnat att förvåna: det säger oss redan det biopsykiska grundpostulatet. I den mycket tunna meningen att schizofreni har en grund i hjärnan är schizofreni alltså en »hjärnsjukdom« – men det är också sorgereaktionen.

Av detta följer inte att schizofreni är en hjärnsjukdom i den

intressantare betydelsen av ett organiskt psykosyndrom. Parallellt med inläring och sorgereaktion säger oss att förekomsten av iakttagna hjärnförändringar vid ett psykiskt tillstånd inte på något sätt utesluter att tillståndets genes i betydande utsträckning är av psykologisk art. Inte heller medför dessa fynd att beskrivningar av schizofrena tillstånd i psykologiska termer blir överflödiga.

Den på sin höjd måttliga betydelse som tycks kunna tillskrivas icke-hereditära, organiska skadefaktorer gör det inte bara möjligt utan också troligt att många schizofrenier har en betydande psykogen komponent. Vad är då naturligare än att söka den psykiska delen av etiologin i barndomen, inte minst i de påfrestningar som möter i samband med könsmodnhet och inträde i vuxenvärlden. För den som har en medfödd benägenhet för schizofreni och som i sin tidiga socialisering förberetts dåligt för detta inträde, kan påfrestningen på hjärnan under puberteten och adolescens bli för stor, och en schizofren sjukdom kan utlösas.

Detta är en klassisk syn på schizofrenins etiologi, och de senaste 35 årens forskning – inklusive dagens forskning med hjärnabildningsmetoder – har inte på något sätt vederlagt den. Ändå diskuteras möjligheten av psykogenes sällan i nyare publikationer om schizofreni (för undantag se Reads och medarbetares litteraturöversikt [19]). Varför? En tänkbar förklaring är att man gärna följer ett enkelt spår som ser ut så här: vi kan se förändringar i hjärnan både före och under sjukdomen, alltså har vi att göra med en hjärnsjukdom, alltså är det inte fråga om någon psykogenes.

Men om detta är ett utbrett sätt att resonera i dagens psykiatri kan jag inte annat än beklaga den låga teoretiska nivån i disciplinen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Malmgren H. Familjedynamik och schizofreni: några metodproblem. Nord Med. 1970;84:1168-77.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Malmgren H, Lindqvist G. The semantic status of diagnostic criteria for organic mental syndromes and disorders in DSM-III and DSM-III-R. Acta Psychiatr Scand. 1993;88 Suppl 373:33-47.
- Lindqvist G, Malmgren H. Organisk psykiatri. Teoretiska och kliniska aspekter. Stockholm: Almqvist & Wiksell; 1990.
- Malmgren H. The theoretical basis of the biopsychosocial model. In: White PD, editor. Biopsychosocial medicine. An integrated approach to understanding illness. Oxford: Oxford UP; 2005.
- Kim J. Philosophy of mind. 2nd ed. Boulder, CO: Westview Press; 2006.
- Spitzer R, First M, Williams J, Kendler K, Pincus HA, Tucker G. Now is the time to retire the term »organic mental disorders«. Am J Psychiatry. 1992;149:240-4.
- Lipowski ZJ. Is »organic« obsolete? Psychosomatics. 1990;31:342-4.
- David AS, Prince M. Psychosis following head injury: a critical review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:53-60.
- Battle YL, Martin BC, Dorfman JH, Miller LS. Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited. J Psychiatr Res. 1999;33:501-9.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry. 2002;159:1080-92.
- Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32:3-8.
- Vita A, De Peri L, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophr Res. 2006;82:75-88.
- Aleman A, Kahn RS. Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? Prog Neurobiol. 2005;77:283-98.
- Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2005; 10:160-84.
- Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. Neuroimage. 2005;25:1023-30.
- Cannon TD. Clinical and genetic high-risk strategies in understanding vulnerability to psychosis. Schizophr Res. 2005;79:35-44.
- Laurie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. Biol Psychiatry. 2002;51:1008-11.
- Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. Acta Psychiatr Scand. 2005;112:330-50.