



UPPSALA
UNIVERSITET

Fetalt alkoholsyndrom

- alkoholroulett och de som vill spela

Catharina Jörgensen

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2010
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Fetalt alkoholsyndrom (FAS) är en sjukdom som ett barn får efter att mamman druckit alkohol under graviditeten. Diagnosen består av fyra delar; ansiktsavvikelser speciella för FAS, tillväxthämning före eller efter puberteten, skador på CNS och maternellt alkoholintag under graviditeten. Denna sjukdom drabbar 1-2 barn per 1000 födslar fast nya studier visar att det kan vara upp till 6-7 barn per 1000 födslar som har FAS. Ett helt team med läkare, psykologer och terapeuter krävs för att ge en FAS-diagnos och bygga upp en behandlingsplan. Det finns en ännu större mängd individer som drabbas av endast någon av alkoholskadorna. Skadorna förkortas FAE, fetala alkoholeffekter. De olika skadorna beroende på om det är neurologiskt eller annat kallas syndrom och samlas under termen FASD (fetal alcohol spectrum syndrome). Alkohol är ett teratogen, ett ämne som ger upphov till fosterskador. Alkohol ger upphov till fosterskador genom att inducera celledöd bl.a. genom att öka mängden fria radikaler, vilket ger upphov till oxidativ stress. Alkohol stör neuronvandringen genom att störa tillväxtfaktorer, gliaceller och neurotransmittorer. Detta leder bl.a. till en onormal hjärnutveckling med en mindre hjärna, en hjärna med strukturer på fel ställen och en obalans i hormoninsöndring som resultat. Risken för att födda ett barn med FAS ökar om modern är alkoholist, men det är inte bara alkoholiserade mödrar som får barn med FAS och FAE. Många studier tyder på att ett enstaka berusningstillfälle kan ge stora förödande konsekvenser. FAS är en relativt ny diagnos men att alkohol skall undvikas under graviditet har varit känt länge. FAS är ändå inte så känd av allmänheten. Olika länders myndigheter väljer att uppmana gravida olika kring alkoholintag under graviditeten, trots att det inte finns någon undre alkoholgräns som anses säker från att ge fosterskador. Det finns heller ingen säker tid under graviditeten då en gravid kvinna kan dricka alkohol. Då dessa fosterskador är 100 % förebyggingsbara så finns det ingen anledning att av något skäl ändå riskera att ge sitt barn dessa genom att dricka alkohol under graviditeten.

Inledning

Att man inte ska dricka alkohol under graviditeten har varit känt länge, men alla vet inte varför. För 37 år sedan upptäcktes effekterna av prenatalt alkoholintag (Jones och Smith, 1973). Man började känna igen barn med speciella fysiska, psykiska och beteendemässiga kännetecken och kallade sjukdomen fetalt alkoholsyndrom FAS. De fyra kriterierna som används är tillväxtproblem, FAS- ansiktsavvikelse, CNS-skada och alkoholexponering under fosterutvecklingen (Astley och Clarren, 2000). FASD (fetal alcohol spectrum syndrome) är ett sammanfattningsbegrepp för olika fetala alkoholskador, i svenska används ibland termen FAE (fetala alkoholeffekter) för alkoholrelaterade effekter som inte är tillräckligt svåra för att ge FAS. Teratogen är ett kemiskt ämne som kan ge upphov till fosterskador. Alkohol är ett teratogen. Feldiagnoser är vanliga och många har fått en diagnos för ett av symptomen för sjukdomen. Om barnet exempelvis uppvisar hyperaktivitet, som är ett symptom för både FAS och AD/HD, så får barnet ofta diagnosen AD/HD då man missat övriga FAS- symptom. Ett annat problem är att alkoholdosen som krävs för att barnet ska utveckla detta syndrom varierar. Oftast uteblir syndromet trots att mamman druckit alkohol under graviditeten. Att man inte säkert vet vilka som får fosterskadade barn bidrar till att man inte kan tvångsvårda missbrukande mammor (Hasselgren, 2009). Detta bidrar till försummandet hos gravida som trots råd att inte dricka ändå gör det. Livsmedelsverket har valt att helt avråda från alkohol under graviditeten p.g.a. att man helt enkelt inte vet vilka verkningar det har i olika doser och hos olika individer (Livsmedelsverket, 2010). En del tycker att vi i Sverige har en alldeles för strikt linje. Det är ju främst alkoholiserade kvinnors barn som får FAS. I denna rapport skall jag ta reda på vad FAS är, vilka orsaker som ligger bakom skadorna, hur detta kan förhindras, hur utbrett det är samt ifall gravida kvinnors inställning i frågan påverkar problemets omfattning.

Fosterskadande ämnen

Alkohol är en teratogen. En annan är talidomid, känt under flera namn bl.a. neurosedyn. Åren 1957-61 såldes mängder av sömnmedlet talidomid. Detta medel lyckades också ta bort illamående i samband med graviditeten. Testresultat som gjordes med medicinen uppvisade inga livshotande skador. Dock gjordes inga studier på teratogena effekter. Medicinen släpptes till allmänheten och omkring 10 000- 20 000 barn föddes med varierande fosterskador (avsaknad av armar, ben, öron och syn) beroende på under vilka veckor modern ätit medlet. Man relaterade fosterskadorna till moderns intag av medicinen och tog bort medlet från marknaden. Detta är bara ett exempel på ett teratogent ämne som hittats i modern tid. (Moghe et al 2008). Talidomid är ett racemat. Den innehåller lika mängder R- och S-enantiomerer. R-enantiomeren är effektiv mot illamående och S-enantiomeren är teratogen. Dessvärre så kan R-enantiomeren omvandlas till S-enantiomeren och vice versa i blodet (Teo et al, 2004). Man tror nu att talidomid binder till proteinet cereblon och inhiberar dess ubiquitinligasaktivitet, vilket hindrar cereblon att binda till tillväxtfaktorer som skapar lemningar. Detta tros vara en av anledningarna till fosterskadorna. (Ito et al, 2010). Läkemedlet används idag som medicin mot cancer och spetsälska (Moghe et al, 2008).

Alkohol som teratogen

Alkohol som fosterskadande har varit känt sedan biblisk och antik grekisk tid (Jones och Smith, 1973). I Bibeln (Domarboken 13:7) får en kvinna rådet att inte dricka ”vin eller andra starka

drycker”. I hundra år har man vetat att alkohol överförs genom moderkakan in i barnet. Den alkoholnivå som mamman har i blodet har alltså barnet också i blodet. Dr. William Sullivan, en fängelseläkare, noterade att 120 alkoholiserade fångar födde fler dödfödda barn än deras nyktra släktingar (Sullivan, 1899). Trots detta är det relativt nyligen som den medicinska termen fetalt alkoholsyndrom (FAS) myntades. Det var först 1973. Jones och Smith beskrev syndromet i en artikel där de hos barn till alkoholiserade mödrar upptäckte gemensamma drag som ansiktsmissbildningar, tillväxthämning och defekter på centrala nervsystemet (Jones och Smith, 1973). Dessa tre är de kriterier som än idag ger diagnosen FAS förutsatt alkoholexposition under graviditet (Astley och Clarren, 2000).

Fetala alkoholskador

Irreversibla skador

Det finns flera typer av sjukdomar som orsakas av prenatalt alkoholintag. Sjukdomarna definieras i en gradvis skala som går under paraplytermen FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders), ett sammanfattningsbegrepp för olika fetala alkoholskador. Detta är inte en medicinskt fastställd diagnos, endast FAS (fetalt alkoholsyndrom) är det. ARBD innebär alkoholrelaterade skador på organ och skelett och ARND alkoholrelaterade utvecklings-skador i nervsystemet. Fetalt alkoholsyndrom (FAS) är den allvarligaste alkoholrelaterade sjukdomen och är tillsammans med Downs syndrom och cerebral pares den främsta orsaken till utvecklingsstörning i USA (Nash *et al*, 2008). Det finns även en mildare form av FAS, partiell FAS samt en term för lättare alkoholskador FAE, fetala alkoholeffekter.

Skadorna som uppstår p.g.a. alkohol är irreversibla. FAS har kallats en ”livslång baksmälla” (Wittgard, 1999). Fetalt alkoholsyndrom är en medicinsk diagnos som fastställs på fyra kriterier: dokumenterad alkoholkonsumtion hos modern under graviditeten samt ansiktsavvikelse, försenad tillväxt och utvecklingsabnormaliteter i centrala nervsystemet hos barnet (Manning och Hoyne, 2007). Som tillväxtsvårigheter räknas längd under tionde percentilen,¹ vikt under tionde percentilen och ett huvudomfång under tionde percentilen. Typiska ansiktsmissbildningar är smala ögonspringor, tunn överläpp, slätt filtrum (den veckade huden som leder ned till läpparnas amorfbåge), veck i ögonvrån, liten uppnäsa samt bred näsrot. Dessa växer oftast bort i tonåren (Streissguth *et al*, 1991), vilket gör att det är svårare att diagnostisera syndromet vid en senare tidpunkt. Mindre skador på skelett och inre organ är också vanliga. Defekter i det centrala nervsystemet ger upphov till förseningar i utvecklingen av till exempel talet och till skador på ögon och hörselsystemet hos många. Barnen kan ha motoriska störningar som leder till att det tar längre tid för dem att lära sig gå. Försämringar i inlärning och minne, exekutiva funktioner och språk hos individer med alkoholrelaterade skador är vanliga, samt hyperaktivitet, impulsivitet, dålig kommunikationsförmåga, dålig förståelse för socialt och moraliskt resonande och psykopatologi (Nash *et al*, 2008).

Fosterskador orsakade av alkohol

Moderkakan hindrar vissa skadliga ämnen att passera över till fostret, men alkohol är en sådan liten molekyl att den går direkt genom moderkakan till barnet. Skadan alkohol gör på barnet

¹ Bland de 10 % som föds med lägst vikt.

inkluderar i värsta fall missbildningar och utvecklingsstörningar (Welch-Carre, 2005). Alkoholintag under graviditeten ökar också risken för missfall, förlossningskomplikationer, för tidig födsel samt låg födslovikt (Spak, 2007). Man har hittat samband mellan missfall och alkoholkonsumtion på 5 glas per vecka under första trimestern, men inte under senare trimestrar (Kesmodel, 2002). En annan studie visar att intag på fyra drinkar alkohol per vecka, och berusningsdrickande vid tre eller flera tillfällen under graviditeten ökar risken för spädbarnsdödlighet speciellt under barnets första levnadsår (Strandberg-Larsen et al, 2009). Ett alkoholintag på 10-14 drinkar per vecka ökade signifikant risken för tidig födsel hos kvinnorna (Kesmodel, 2000).

Diagnostisering

Det finns flera olika diagnostiska system som används för att utvärdera barn med potentiella alkoholskador. Tre av dem är Institute of Medicine (IOM)-kriterierna, Washingtonkriterierna, (Hoyme *et al*, 2005) och kanadensiska riktlinjer för sjukdomskontroll (Canadian guidelines for disease control (Chudley *et al*, 2005). Astley och Clarren (2000) utgick ifrån Washingtonkriterierna när de skapade den fyrsiffriga diagnostiseringskoden (4-Digit Diagnostic code) som tillsammans med IOM används i USA och Kanada. De fyra siffrorna motsvarar hur allvarligt de fyra FAS- kriterierna (se tabell 1 för FAS, partiell FAS och ARND) uttryckts. 1 motsvarar en total frånvaro av dragen och 4 det mest allvarliga uttrycket. Gruppen som diagnostiserar varierar i storlek men skall helst bestå av en gruppsamordnare (socialarbetare el. sjuksköterska), en läkare som är utbildad i alkoholskadediagnostik, en psykolog, en arbetsterapeut och en logoped. Andra som kan behövas är genetiker, neuropsykologer, familjeterapeuter, beroendeterapeuter, föräldrar, lärare, psykiatriker, mentalvårdsarbetare m.fl. (Chudley *et al*, 2005). De kanadensiska riktlinjerna är en harmonisering av IOM och den fyrsiffriga diagnostiseringskoden och består av fyra steg. 1. Screening. Gravida och nyförlösta kvinnors alkoholvanor undersöks med rådande metodik, och barnet undersöks avseende symptom på alkoholrelaterade skador. 2. Fysisk undersökning och differentialdiagnostik. Barnet undersöks för förekomst av alkoholrelaterade skador och möjliga andra orsaker utreds. 3. Neurologisk undersökning och beteendeundersökning. Barnets hjärna undersöks, och mental funktion testas. 4. Behandling och uppföljning. Här ingår vägledning till familjen som en väsentlig del. I tillägg till dessa fyra punkter omfattar de kanadensiska riktlinjerna kartläggning av moderns alkoholkonsumtion under graviditeten som ett väsentligt led i att etablera en korrekt diagnos, samt beskrivning av diagnostiska kriterier för olika typer av alkoholskador hos foster.

Tabell 1. Kriterier för att diagnostisera FAS, partiell FAS och ARND (Chudley *et al*, 2005).

Kriterium	Förekomst vid		
	FAS	Partiell FAS	ARND
Tillväxt	Vikt under 10e percentilen, vid födseln eller efter	Vikt över 10e percentilen vid eller efter födseln	Vikt över 10e percentilen vid eller efter födseln
Ansiktsmissbildningar – smala ögonspringor – tunn överläpp – slätt filtrum	Närvaro av alla tre ansiktsmissbildningar vid någon ålder	Två av tre ansiktsmissbildningar närvarande vid någon ålder	Inga av de listade ansiktsmissbildningarna
Hjärnskada	Försvagning av minst tre funktionella områden såsom kognition, akademiska prestationer, anpassningsförmåga etc.	Försvagning av minst tre funktionella områden såsom kognition, akademiska prestationer, anpassningsförmåga etc.	Försvagning av minst tre funktionella områden såsom kognition, akademiska prestationer, anpassningsförmåga etc.
Maternellt intag av alkohol under graviditet.	Okänt	Konfirmerat	Konfirmerat

Psykiska symptom

Alkoholrelaterade neurologiska störningar (ARND) är ett syndrom som ger försämringar i neurologiska funktioner men inte fysiskt utseende (tabell 1). De delas in i primära avvikelser och sekundära avvikelser. Till de primära hör hyperaktivitet, brister i uppmärksamhet såväl när det gäller att behålla uppmärksamhet och att fokusera, bristande kognitiv flexibilitet (Sarman, 2009) sömnproblem, försenad talförmåga, lägre IQ, svårigheter att förstå sociala koder, svårt för logistik och att uttrycka sig verbalt samt minnesproblem. Ungefär hälften av FAS patienterna är utvecklingsstörda. De har alltså en IQ under 70 (Streissguth *et al*, 1991). Bland de sekundära symptomen räknas sådana som kan tillkomma p.g.a. de primära problemen eller en komorbiditet (flera sjukdomar samtidigt). Sekundära symptom är svårigheter i skolan, avhopp från skolan, kriminalitet, drog- och alkoholproblem samt problem att kontrollera sexuella impulser. Ibland behandlas ett specifikt symptom som liknar en annan sjukdom då FAE är den riktiga orsaken. Bland dessa sjukdomar finns AD/HD, reaktiv anknytningspersonlighetsstörning,² schizofreni, depression, bipolär sjukdom och posttraumatiskt stress syndrom, samt ångest och självmordstankar. (Sarman, 2009 , O’Conner och Paley, 2009).

² Reaktiv anknytningspersonlighetsstörning utvecklas då ett barn inte lyckas bilda hälsosamma och stabila förhållanden till föräldrar eller vårdnadshavare p.g.a. att de negligerats och upplevt otrygghet i barndomen.

Fysiska symptom

Hjärnan

Hjärnan är det organ som lättast påverkas av alkohol. Många FAS- patienter lider av mikrocefali (litet huvud) (Streissguth *et al*, 1991). Olika delar av hjärnan kan påverkas av alkohol under olika perioder i fosterutvecklingen. Alkohol orsakar bl.a. celledöd och pressar samman blodkärlen i moderkakan vilket leder till att näringsämnen och syre inte kommer fram till fostret. Toxiska restprodukter av alkoholmetabolismen kan fastna i hjärnan och bidra till uppkomsten av FAE. Under första trimestern så påverkas migrationen och organiseringen av neuroner av alkohol. Detta kan leda till att synapserna mellan de olika strukturerna inte bildas på rätt sätt, att strukturer får fel storlek eller hamnar på fel ställen eller får fel funktion. (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA, 2000)). Under den tredje trimestern skadas hippocampus vilket leder till problem med att tolka visuell och audiell information (Coles *et al*, 1991).

Korsakoffpatienter³ uppvisar skador på hippocampus och problem med minnet (Goldstein, 2007). Alkohol är neurotoxiskt i höga doser så kan det skada eller döda neuroner. Vissa ämnen är endast neurotoxiska under vissa tidsintervall eller i vissa doser. Kroppen svarar på alkohol genom att utsöndra kortisol som skyddar neuroner. I hippocampus finns flest antal glukokortikoidreceptorer uttryckta. Om kortisol är närvarande i höga doser under långa tidsintervall kan det skapa irreversibla skador på hippocampus som ofta leder till att kognitiva förmågor blir lidande (Alfonso *et al*, 2004). En av hippocampus främsta funktioner är att skapa nya minnen. Alkohol leder till skador på nervfibrer och en reduktion i antal neuroner, vilket leder till att minnesbildning blir lidande hos vissa personer med FAE (Mattson *et al*, 2001). FAS- patienter uppvisar en asymmetri mellan vänstra och högra hippocampus, en större asymmetrisk skillnad än friska människor brukar ha (Riikonen *et al*, 1999).

Hjärnbalken

Även hjärnbalken (corpus callosum) kan vara skadad hos individer med alkoholrelaterade skador. Hjärnbalken är då tunnare än hos individer utan alkoholrelaterade skador och i vissa fall har den försvunnit helt. Den riskerar också att förtunnas tidigare än hos andra utvecklingsstörda. Hjärnbalken är bron mellan hjärnhalvorna och förmedlar information emellan dem. En förtunning av hjärnbalken har länkats till nedsatt uppmärksamhet, intelligens, läsförmåga, inlärningsförmåga, verbalt minne och exekutiva funktioner såsom att planera och organisera sitt beteende för att uppnå ett mål. Även psykosociala funktioner drabbas, som att inte förstå sociala koder. (Mattson *et al*, 2001). Anatomiskt sett så är det den främre delen av hjärnbalken (genu) och de bakre delarna (istmus och splenium) som är onormalt förminskade (Riley *et al*, 1995). En jämförelse mellan en grupp med barn med FAE och en kontrollgrupp friska barn visade att hjärnbalken dessutom var felplacerad tredimensionellt hos barnen med FAE. Barnen med störst förskjutning av hjärnbalken presterade sämre på ett verbalt inlärningsprov. (Mattson *et al*, 2001).

Basala ganglierna

De basala ganglierna, en samling nervcellkärnor som är involverade i initiering av rörelse och kognitiva förmågor, kan vid prenatalt alkoholintag bli mindre än hos individer utan FAE. Bland

³ Korsakoff är en neurologisk sjukdom orsakad av kronisk alkoholism eller svält.

de basala ganglierna är det svanskärnan (caudate nucleus) som drabbas mest. Den blir oproportionerligt mindre i storlek (Mattson *et al*, 2001). Svanskärnan utför funktioner som individer med FAE saknar kontroll över, som att kunna gå från en uppgift till en annan, att kunna hindra olämpliga impulser och ha ett fungerande spatialt minne. Svanskärnan har även nervförbindelser till pannloben. Pannloben utför exekutiva och högre kognitiva funktioner. Även dessa kan påverkas negativt av svanskärnans reducerade storlek. (Archibald *et al*, 2001).

Lillhjärnan

Lillhjärnan (cerebellum) sköter en del kognitiva förmågor och finjusteringar av rörelser. Det är vanligt att den skadas vid prenatalt alkoholintag. Den brukar vara mindre i storlek och personen drabbas av problem med inlärning och motoriska problem som problem med balans och koordination. Vid jämförelse med friska kontrollpersoner så är den oproportionerlig till den övriga hjärnan. (Mattson *et al*, 2001). Särskilt en del av främre lillhjärnan, cerebellar vermis, skadas vid alkohol intag före eller direkt efter födseln (Sowell *et al*, 1996).

Hjärnaktivitet

Med hjälp av EEG (elektroencefalografi), fMRI (funktionsmagnetresonansavbildning, functional magnetic resonance imaging) och hjärnkartläggningstekniker kan hjärnaktivitet hos personer med FAE avläsas. Resultaten från EEG visar en minskning i alfavågor som uttrycks då en person vilar. Detta resultat tyder på omogen hjärnaktivitet. (Mattson *et al*, 2001). En förlängd respons på visuella stimuli kan även avläsas. Efter att en person har sett ett objekt så dyker en så kallad p300-topp upp. Hos personer med FAE är denna fördröjd. Detta tyder på en nedsättning av informationsbehandlingen (Kaneko *et al*, 1996). I en studie gjord med fMRI på barn med FAS som löste räkneuppgifter upptäcktes en skillnad mellan de barn som hade missbildningar och de som inte hade det. Barnen med missbildningar hade färre rätta svar samt aktiverade inte områden som associeras med räkneprocesser. Dessa strukturer var bl.a. övre vänstra och nedre högra parietalregionen samt mediala frontalgyrus. Barnen utan missbildningar fick liknande resultat som kontrollgruppen (Santhanam *et al*, 2009).

I en studie gjord på svinmakaker (*Macaca nemestrina*) så hittades ett samband mellan alkoholdos och antalet Purkinjeceller (en speciell typ av neuroner som deltar i motoriska funktioner) i lillhjärnan. De svinmakaker som utsatts för en dos på 2.5 g alkohol per kilo kroppsvikt och högre hade i genomsnitt 11.8 % färre Purkinjeceller än kontrollgruppen. Längden på cellerna var dock inte påverkad. (Bonthius *et al*, 1996).

Övriga nervsystemet

De motoriska problem som uppkommer till följd av prenatalt alkoholintag behöver inte bara vara orsakade av problem i hjärnan. Alkohol skadar även det perifera nervsystemet och det vestibulära systemet i örat som upprätthåller balans (NIAAA, 2000). Många individer med FAE är extra känsliga för ljus, ljud och beröring. Detta tros vara kopplat till förstörda neurotransmittorbanor. Vissa studier pekar på en nedsatt serotoninutsöndring som kan vara orsak till vissa ovanliga humör- och aggressionsbeteenden, sexuell aktivitet och smärtekänslighet (NIAAA, 2000).

Inre organ

Skelettet och andra inre organ kan också drabbas. Skelettskador inkluderar allt från kortare

lillfingrar till fusion av två nackkotor och krökning av ryggraden. Det förekommer hjärtdefekter såsom abnormt stora kärl och också nedsatta njurfunktioner och abnormt stora njurar eller outvecklade njurar. Respiratoriska problem inkluderar utvecklade lungor p.g.a. cellväxtinhibering och en högre frekvens av infektioner i luftvägarna. Också syn- och hörselskador p.g.a. linsdefekter, hornhinnedefekter (Strömblad och Pinazo-Duran, 2002), hörselproblem och problem med att tolka hörselinformation förekommer (Church och Gerkin, 1988).

Alkohol bidrar till en obalans i hormonnivåerna hos modern och därmed också fostret genom blodet. Förklaringen till diverse organskador kan ligga i hur den prenatala miljön påverkar hormonutsöndringen (Zhang *et al*, 2005). Vissa skador i fostrets fysiologi påverkar inte det på en gång. En studie har visat att alkoholkonsumtion leder till permanenta förändringar i sköldkörteln hos barn med FAE i vuxen ålder. Hypotalamus insöndrar TRH (tyreotropinfrisättande hormon) som kontrollerar utsöndringen av TSH (tyreoideastimulerande hormon) från hypofysen som i sin tur reglerar utsöndring av T3 (trijodtyronin)- och T4 (tyroxin)hormoner från sköldkörteln. Dessa hormoner är viktiga i reglering av metabolismen. Då mamman dricker alkohol minskar mängden T3, T4 och TSH i blodet. En grupp forskare undersökte hur detta påverkade råttor. Tre veckor gamla råttor hade normal tonus på utsöndringen av sköldkörtelhormonerna; däremot så hade de alkoholexponerade råttorna i vuxen ålder minskade nivåer av T3 och ökade nivåer av TSH jämfört med kontrollgrupper. Moderns undertryckta sköldkörtelfunktion leder till hypotyreos hos det vuxna barnet. Hypotyreos är en sjukdom där sköldkörteln inte lyckas producera tillräckligt mycket T3 och T4 hormoner. Dessa hormoner är viktiga i reglering av metabolismen. (Wilcoxon och Redei, 2004).

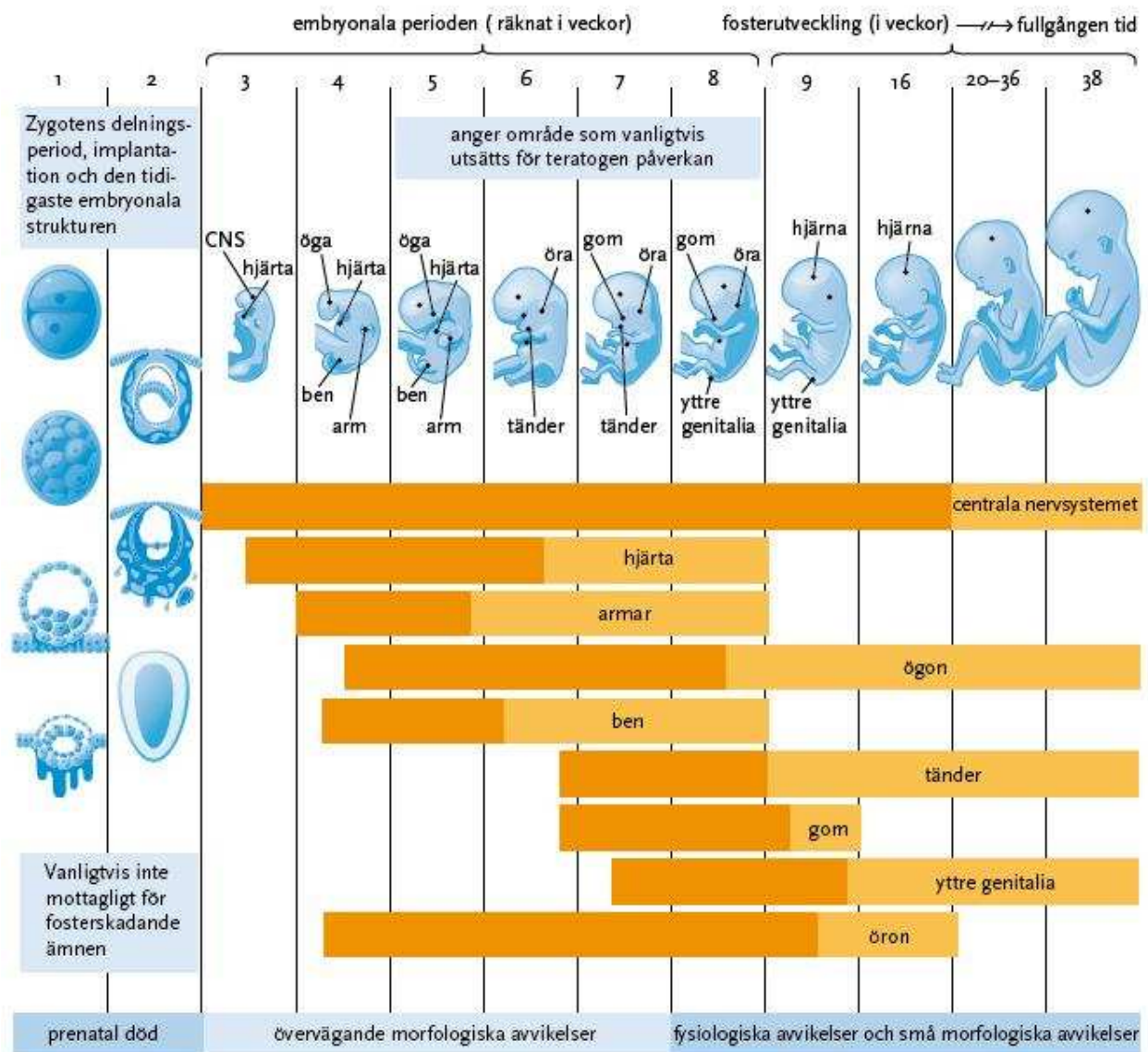
CRH (kortikotropinfrisättande hormon) utsöndras från hypotalamus och stimulerar ACTH (adenokortikotropiskt hormon) utsöndring från hypofysen, vilket påverkar binjurarnas utsöndring av glukokortikoider. Denna process är känslig och lättpåverkad under foster och neonatalperioden (Weinberg *et al*, 2008). En tidig exponering för alkohol kan omprogrammera hypotalamus-hypofys-binjureaxeln så att dess tonus blir permanent förhöjd (Zhang *et al*, 2005). En förhöjd nivå av glukokortikoider kan leda till en förändring i beteende och fysiologi och leda till ett mer sårbart immunförsvar och en förändring i beteende och kognitiva förmågor, vilket förklarar några av de problem som individer med FAE får (Zhang *et al*, 2005). En annan bieffekt av en ökad binjurehormonutsöndring är uppkomst av missbildningar på könsorganen (Weinberg *et al*, 2008) exempelvis klitorishypertrofi, som är en förstoring av klitoris till följd av en medfödd brist av 21-hydroxylasenzymet i kortisolreaktionsvägen och därmed förhöjda testosteronnivåer (Mustafa *et al*, 2008). Hypotalamus-hypofys-binjureaxeln påverkar då utsöndringen av gonadhormonerna (Weinberg *et al*, 2008).

Mekanismer bakom alkoholorsakade skador på nervsystemet

Fosterutvecklingens tre faser

Fosterutvecklingen brukar indelas i tre faser: zygotfasen, embryonalfasen och fosterfasen (Berk, 2008). Graviditeten indelas även i tre trimestrar bestående av tre månader vardera.

Fosterutvecklingen illustreras schematiskt i Fig. 1.



Schematisk illustration av känsliga och kritiska perioder i människofostrets utveckling.

Orange stapel markerar särskilt känsliga perioder. Gul stapel indikerar stadier som är mindre känsliga för fosterskadande ämnen.

Fig.1 Källa: Statens Folkhälsoinstitut "Barnmorskans guide till samtal om alkohol" sid. 15. Visad med tillstånd.

Zygotfasen. Vecka 1-2.

Fertiliseringen föregås av gametogenes i respektive förälder. När ägget och spermien förenas bildas den encelliga zygoten. Efter det sker klyvningen, då zygoten blir tvåcellig, och på fjärde dagen är den en multicellulär blastocyst. Blastocysten är en ihållig, vätskefylld boll av celler som planteras i livmoderväggen. (Schoenwolf och Larsen, 2009).

Embryonalfasen. Vecka 3-8.

Nästa steg är gastrulation då cellerna flyttar sig och går från att bilda två groddlager till att bilda

tre groddlager. Det börjar med att embryot blir asymmetriskt och bildar moderkakan och epiblasten. På embryots baksida bildas primärstrimman som ger riktningarna fram- bak och ventralt- dorsalt. Denna tillbakabildas senare. Celler från epiblasten ersätter hypoblastceller, som ligger under epiblasten, och bildar endodermet. Sedan migrerar celler mellan endo- och ektoderm och bildar mesoderm. (Schoenwolf och Larsen, 2009). Ektoderm bildar nervsystemet och huden, mesoderm bildar muskler, skelett, cirkulationssystem och inre organ, och endoderm bildar matsmältningssystemet, lungor, urinvägar och körtlar. (Berk, 2008). Efter gastrulation bildas ryggrängsträngen, som är en cylinder av mesodermala celler vid embryots mittlinje. Cellagret över den kallas neuroektoderm och härifrån härstammar hela nervsystemet. Ryggrängsträngen tillbakabildas så småningom, men en av dess funktioner är att sända induktiva signaler till neuroektodermala celler som differentieras till neurala prekursorceller. I mitten av ektodermet finns dessa prekursorceller som tjocknar och bildar neuralplattan. Ytterkanterna av denna veckas inåt och bildar neuralröret. (Purves, 2008) (se figur 1). Vid 3,5 veckas ålder sväller främre änden av neuralröret. Denna blir sedan hjärnan. Cellerna som härstammar från knutpunkten av veckan kallas neurallistceller. De frigör sig och migrerar till diverse ställen inom embryot för att bilda organ med olika funktioner. Dessa är väldigt känsliga för alkoholinducerad skada och celldöd. En speciell typ av neurallistceller är kraniala neurallistceller som bildar ansiktsbrosk och ben. Alkohols skadande effekter på dessa är antagligen anledningen till FAS personers säregna ansiktsdrag. (Goodlett och Horn, 2001) Neuronproduktionen börjar djupt inne i neuralröret med 250 000 neuroner/min. Förutom utveckling av nervsystemet så sker en tidig utveckling av organ som ögon, öron, näsa. Små knoppar bildar armar och ben. Även inre organ börjar bildas. Alkoholföräring under denna period ger främst upphov till fysiska missbildningar. (Berk, 2008).

Fosterfasen. Vecka 9-38.

I slutet av första trimestern är organ, muskler och nervsystem organiserade i kroppen, lungorna har expanderat och könsorganen har blivit välformade. Vid andra trimestern så är de flesta neuroner på plats. Gliaceller, som är stödceller till neuronerna och bl. a. bildar myelin och cerebrospinalvätska, fortsätter att öka till efter födseln. Fostret svarar på ljud- och ljusstimuli. Hjärnan kan inte kontrollera andning eller kroppstemperatur än. Under tredje trimestern så är hjärnans andningssystem moget. Barnet skulle kunna andas självt utanför magen. Storchjärnan (cerebrum) förstoras och vindlingar och fåror bildas, vilket ger en stor yta utan att huvudets storlek ökar. (Berk, 2008). Hjärnan genomgår en kritisk utvecklingsperiod från sjätte månaden fram till och med andra levnadsåret. Alkohol kan då överföras genom modersmjölken, men forskarna är osäkra på hur stor påverkan kan bli.

Hur alkohol stör normala cellfunktioner.

Celldöd och oxidativ stress

En mängd olika mekanismer är tillsammans orsakerna till alkoholens skador på det utvecklande nervsystemet. Många alkoholangrepp resulterar i celldöd, speciellt i hjärnan. Det finns flera orsaker till detta bl.a. dålig blodtillförsel till hjärnan, mitokondriedysfunktioner, obalans i normala kalciumnivåer i cellen och oxidativ stress. (Goodlett och Horn, 2001).

Fria radikaler är extremt reaktiva molekyler. De kan leda till oxidativ stress vilket kan inducera apoptos.

Apoptos är en reglerad form av celldöd, då cellen mottar en signal om att den skall förgöra sig själv och gör det på ett ordnat vis utan att störa omkringliggande celler med farliga läckage av

cellinnehåll. Det finns även celldöd i oreglerade former som leder till läckage och fara för andra celler.

En grupp av fria radikaler är reaktiva syreföreningar. Dessa kontrolleras av antioxidanter. Om nivån av reaktiva syreföreningar överstiger cellens förmåga att avlägsna dem, eller om antioxidantnivåerna reduceras genom en toxisk chock orsakad av alkohol, så kan oxidativ stress uppkomma. Oxidativ stress kan orsaka cellskador på membran, DNA och protein samt inducera celldöd genom att aktivera kaspaser. Alkohol inducerar oxidativ stress, delvis genom att skapa fria reaktiva syreföreningar genom vissa reaktionsvägar i alkoholnedbrytningen. Dessutom reduceras antalet antioxidanter av alkohol. (Goodlett och Horn, 2001). En behandling med antioxidanter reducerar alkoholinducerade skador på djur (Heaton *et al*, 2000). Skador på mitokondrier är extra dåligt eftersom de innehåller en stor mängd kalcium. Kalciumnivåerna måste hållas på en jämn nivå i neuroner för att dessa ska kunna upprätthålla en korrekt funktion. Kalciumsignaler är ett viktigt steg i skapandet av synapser. (Goodlett och Horn, 2001). För mycket kalcium kan dessutom vara skadligt för neuroner (Choi, 1995). Mitokondriedysfunktion kan också leda till en frisättning av cytokrom c som i sin tur leder till kaspasaktivering och därmed apoptos (Goodlett och Horn, 2001).

Tillväxtfaktorer

Alkohol kan skada hjärnan genom att den förändrar hastigheten i nybildningen av neuroner i storhjärnan (Miller, 1996). Alkohol stör även tillväxtfaktorer som reglerar cellprofilering och överlevnad. En av dessa faktorer är IGF-I (tillväxtfaktor med insulinliknande effekt)receptorn. IGF-I band normalt till receptorn men alkohol blockerade signalen så att IGF-I medierad celledelning inte stimulerades (Resnickoff *et al*, 1993). Ett stadium i neuronutvecklingen då cellerna har differentierats är apoptos. Detta sker för att ta bort skadade celler men även friska överflödiga celler. Kroppen producerar friska celler i överflöd. Alla behövs inte längre då de neurala nätverken skall bildas och därför är de flesta celler som genomgår apoptos friska. De celler som inte genomgår apoptos får en signal som förhindrar celldödsprogrammet att starta. Alkohol blockerar IGF-I receptorn även i denna funktion, och detta resulterar i celldöd för friska celler som skulle ha överlevt och skapat de neurala nätverken (Zhang *et al*, 1998).

Gliaceller

Gliaceller är ickeneuroner som finns i hjärnan. De har en stödjande funktion och skapar myelin och hjärnsubstansvätskan. Det finns olika typer av gliaceller. En nyckelspelare under neuronvandringen är radiala gliaceller. De vägleder neuroner under neuronmigrationen till deras rätta destinationer. Efter detta så ombildas de till astrocyter som är stjärnformade gliaceller vilka ger strukturellt stöd för neuronerna i hjärnan (Purves, 2006). Prenatalt alkoholintag kan dock få radiala gliaceller att omvandlas till astrocyter för tidigt (Miller och Robertson, 1993). Detta resulterar i att neuroner som skapats sent förlorar sin guide under neuronvandringen och hamnar på fel ställen (Goodlett och Horn, 2001).

Neurotransmittorer och excitotoxicitet

Neurotransmittorer är de kemiska ämnena som transporteras mellan två neuroners synapser och ger upphov till fortsatt signalering. De interagerar med specifika receptorer som ger upphov till fortsatta signaltransduktionsreaktioner. Glutamat och serotonin (neurotransmittorer) är viktiga under fosterutvecklingen och påverkas negativt av alkoholintag. Glutamat binder bland annat till NMDA receptorn. Ett tillfälle då dessa verkar binda speciellt till varandra är vid stabilisering av

synapser som skapats under sensoriska eller andra beteenderelaterade upplevelser. Prenatalt alkoholintag reducerar antalet och funktionen av NMDA receptorn både under utveckling och senare. Detta skulle kunna förklara de kognitiva och beteendemässiga problemen hos personer med FAE. Serotonerga neuroner i hjärnan frisläpper serotonin. Dessa serotoninssystem försenas och den normala interaktionen mellan serotonin och dess mål förändras av prenatalt alkoholintag under perioder som är viktiga för hjärnan att utvecklas. (Goodlett och Horn, 2001). En för hög aktivitet av exciterande neurotransmittorer (som neurotransmittorn glutamat och receptorena NMDA och kainat) kan också leda till neuronöd. Detta kallas excitotoxicitet. (Goodlett och Horn, 2001). Under vissa förhållanden så kan för mycket glutamatsignaler till NMDA- receptorn leda till att kalcium flödar in i det mottagande neuronet. En för hög NMDA- aktivering kan leda till farligt höga nivåer av kalcium i neuronerna. Detta kan leda till celldöd. (Choi, 1995). Excitotoxicitet kan inträda vid återhämtningsfasen efter att en person druckit stora mängder alkohol och kan på så vis leda till skador på fostrets hjärna.

Glukos

Alkohol reducerar glukosupptaget genom att reducera syntesen av GLUT1 (glukostransportprotein, vanligt i hjärnan). Glukos behövs för energi och som byggsten i DNA, neurotransmittorer och andra molekyler. Eftersom glukos har så många användningsområden så är det möjligt att detta har konsekvenser för både nedsatt tillväxt och andra CNS-skador relaterade till FAS. (Goodlett och Horn, 2001).

Celladhesionsproteiner

Alkohol stör hjärnutvecklingen också genom att störa celladhesionsprotein. Celladhesionsproteinerna hjälper neuroner att etablera cell-cellkontakt, vilket behövs för att de ska kunna överleva, migrera och skapa kontakt med närliggande neuroner. Ett av detta adhesionsprotein är ett CAM (celladhesionmolekyl)protein som heter L1. Defekter i L1 leder till onormal hjärnutveckling i människor, vilket visas genom utvecklingsstörning, avsaknad av hjärnbalken och onormal utveckling av cerebellum. Detta överensstämmer med FAS- symptom, vilket tyder på att ett ickefungerande L1-protein kan vara en orsak till FAS. (Goodlett och Horn, 2001)

Effekt på genuttryck

Studier på råttor har visat att en liten dos alkohol till modern under graviditeten kan förändra vilka gener som uttrycks hos avkomman och ge den en annan pälsfärg. Uttryck av pälsfärgsallelen hämmades även då modern drack före graviditeten. (Kaminen- Ahola, 2010). Troligtvis så förändras genuttrycket även hos gener som kontrollerar den normala hjärnutvecklingen. Det återstår att påvisa (Goodlett och Horn, 2001).

Uppkomst, förebyggande, diagnos och behandling

Relation till alkoholintag

Ju mer alkohol som intas desto svårare blir skadorna på barnet, och ju längre missbruket sker desto större blir omfattningen på skadorna. Samtidigt finns det alkoholiserade kvinnor vars barn inte får sjukdomen. Det finns också barn som skadats av att modern druckit en liten alkoholmängd. Att en del barn inte får skador medan andra får det beror bland annat på vilken

alkoholmängd som druckits under vilken period i fosterutvecklingen, fostrets och mammans allmäntillstånd och fostrets nedärvda motståndskraft mot gifter samt hur snabbt alkoholen överförs via moderkakan. Flera faktorer som samtidigt kan påfresta barnet och försvagar det är rökning, droger, näringsbrist, mediciner och miljögifter. (Sarman, 2009).

Ett sporadiskt intag av 10-20 g alkohol under graviditeten kan öka risken för ögonmissbildningar. För andra missbildningar krävs större mängder alkohol. Berusningsdrickande (binge drinking) verkar också leda till stora negativa effekter. (Martinez-Frias *et al*, 2004). Berusningsdrickande (här avses fem drinkar eller fler vid samma tillfälle) under första trimestern ger en tre gånger ökad risk för läpp- och gomspalt för barnet jämfört med när mamman inte druckit. Den kritiska perioden för spaltmissbildningar är kort, ca vecka 2. En del forskare tror att det kan räcka med ett berusningstillfälle för att ge upphov till spaltkada. (Deroo *et al*, 2008). Risken för ansiktsmissbildningar ökar med frekvensen och varigheten i moderns drickande samt med mängden alkohol som konsumerats (Martinez-Frias *et al*, 2004).

Förekomst i västvärlden

En undersökning gjord på en skola i Kroatien visade en högre FAS frekvens än väntat. 63 % av mödrarna till skolbarnen gick med på att intervjuas. Av dessa medgav 15.5 % att de hade druckit under graviditeten, 3 % hade berusningsdruckit och bland de 466 (51 %) barnen som undersöktes hade 19 stycken tecken på FAS eller partiell FAS enligt IOMs kriterier. (Petkovic och Barisic, 2010). FAE beräknas nuförtiden vara vanligare än man tidigare trott. 2-5 % bland unga skolbarn i USA tros ha det, och i en del västeuropeiska länder förekommer upp till 6-7 fall per 1000 födslar (May *et al*, 2009).

En självrapportstudie från Nya Zeeland visade att 28 % av 100 tillfrågade kvinnor fortsatte att dricka alkohol under sin graviditet, 7 % ändrade inte sitt dryckesmönster alls och 9 % rapporterade att de drack i berusningssyfte. 10 % drack mer än två alkoholenheter per dag och fler än sju alkoholenheter per vecka. Eftersom många fortsatte att dricka efter att de fått veta att de var gravida så finns stora risker för FAE i populationen. (Ho och Jacquemard, 2009). En undersökning bland ickegravida kvinnor från Nya Zeeland i åldern 16-40 visade att endast 44 % tyckte att total avhållsamhet krävdes för att undgå fosterskador medan åsikten bland dem som tenderade att berusningsdricka var att de kunde dricka mer än ett glas alkohol per dag utan risk för fosterskador under graviditet (Parackal *et al*, 2009).

Länderna i Östeuropa är hårdare drabbade av alkoholism och därmed också FAS. Mödravård och annan upplysning är sämre vilket också ökar frekvensen av barn födda med FAS jämfört med i västvärlden. Barn som omhändertagits från misära förhållanden i öst adopteras bort. Landgren *et al* (2010) fann att av 71 barn adopterade från öst hade 52 % FAE och 30 % FAS.

Risikfaktorer

Vissa faktorer verkar genomgående påverka vilken mamma som får ett barn med FAE, nämligen ålder, hälsa, dryckesvanor, socioekonomisk status, umgänge och psykologisk profil. De flesta av mödrarna är över 30 år, har flera barn sen tidigare de använder andra beroendeframkallande preparat som tobak och droger. De har låg ekonomisk status, många är arbetslösa, de har druckit länge, dricker ofta på helgerna, dricker ofta för att bli fulla och slutar inte dricka för att de blir gravida. De har ofta lågt självförtroende och lider av depression. Många har en familjemedlem

eller partner som dricker mycket. En del av dem har förlorat ett barn till fosterhem eller adopterat bort det. De bor ofta i ett samhälle eller kultur där man är tolerant till omfattande alkoholkonsumtion. (NIAAA, 2000). En förklaring till varför kvinnor över 30 är mer benägna att få barn med FAE tros ligga i att de har en sämre förmåga att bryta ned alkohol p.g.a. åldersrelaterade effekter som en ökning av fett i förhållande till vatten i deras kroppar jämfört med yngre kvinnors (Jacobson, 1996). Faderns genom kan bidra till att fostret får FAE. I en studie gjord på råttor framgick det att två olika råttstammars avkomma reagerade olika på alkoholintag (Sittig, 2010).

Diskussion

Alkohol är ett teratogent ämne som inducerar skador på hjärnan, inre organ, ansikte och tillväxtfunktionen. I hundratals år har alkohol misstänkts för att ge skador på barn under fosterutvecklingen. I ett hundra år har läkare vetat att alkohol tar sig lätt igenom moderkakan och sedan 1973 finns en term för alla de oskyldiga offer som fått lida av sin mammas alkoholintag de lider av fetalt alkoholsyndrom. Det finns studier som visar skadorna de fått på hjärnan, en minskad storlek och en felplacering och vitala hjärnområden vilket lett till att många av dem lider av en utvecklingsstörning. Fetalt alkoholsyndrom försvinner inte, men det kan förhindras. Gravida kvinnor bör absolut hålla sig borta från alkohol under hela graviditeten. Det finns ingen undre gräns för vad som är säkert att dricka utan att ge skador. Det finns ingen period under graviditeten som är säker heller. Hjärnan har visat sig vara otroligt känslig för alkohol, även hos vuxna. Hur känslig är den inte då när alla strukturer och celler skapas? En frisk cell som dör kanske inte verkar så mycket hos en vuxen, men en frisk cell i ett utvecklande foster som sedan skulle ge upphov till en hel rad efterkommande celler kan leda till synnedsättningar, en mindre lillhjärna och så vidare. Effekten alkohol har på det ofödda barnet är inte helt utredd fler hemska konsekvenser av teratogenen alkohol återstår att upptäckas. Med detta i åtanke är det upprörande att myndigheters råd till gravida i olika länder skiljer sig åt. I Sverige och USA finns nolltolerans, i Norge finns tvångsvård av gravida, i Australien uppfordras gravida att inte dricka, men om de absolut vill så ska de inte dricka mer än 7 glas i veckan. Då myndigheter inte tar detta problem på allvar så är det inte konstigt att kvinnor på Nya Zeeland tror att 2 glas med alkoholhaltig dryck om dagen är ok för en gravid kvinna att dricka.

Tack

Tack till Philip Lindner, Miriam Asgadome, Linda Elvingson, Emelie Gabrielsson, Daniel Ocampo Daza och Karin Carlson.

Referenser

- Alfonso J , Agüero F , Sanchez D , Flugge G , Fuchs E, Frasc A , Pollevick G. 2004. Gene expression analysis in the hippocampal formation of tree shrews chronically treated with cortisol. *Journal of Neuroscience Research*. 78:702-10.
- Archibald S, Fennema- Notestine C, Gamst A, Riley E, Mattson S, Jernigan T. 2001. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental Medicine & Child Neurology* 43: 148-154,.
- Astley S, Clarren S. 2000. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the four digit diagnostic code. *Alcohol and alcoholism* 35:400-410
- Berk, Laura E. 2008. *Child Development*. 8:e uppl. Pearson, Boston.
- Bonthius DJ, Bonthius NE, Napper RM, Astley SJ, Clarren SK, West JR.1996. Purkinje cell deficits in nonhuman primates following weekly exposure to ethanol during gestation. *Teratology* 4:230-36
- Choi S. 1995. Calcium: Still center stage in hypoxic ischemic neuronal death. *Trends in Neuroscience* 18: 58-60.
- Chudley A, Conry J, Cook J, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. 2005. Fetal alcohol medical disorders: Canadian guidelines for diagnosis. *Canadian Medical Association Journal* 172: 1-21.
- Church M, Gerkin K. 1988. Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: Findings from case reports. *Pediatrics* 82:147-154.
- Coles C, Brown R, Smith I, Platzman K, Erickson S, Falek A. 1991. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development. *Neurotoxicology and teratology*. 13:357-67.
- Coles C, Platzman K, Raskind-Hood R, Brown R, Falek A, Smith I. 1997. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 21:150-61
- Deroo L, Wilcox A, Drevon C, Lie R. 2008. First trimester maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of infant oral clefts in Norway: A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 168:638-46
- Goldstein, B. 2007. *Cognitive psychology: connecting mind, research and everyday experience* Belmont, London 2a uppl.
- Goodlett C, Horn K. 2001. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *NIAAA publications*. 25:175-184
- Hasselgren S. 2009 Symbolpolitik?. *Alkohol & Narkotika* 5: 4-5
- Heaton M, Mitchell J, Paiva M. 2000. Amelioration of ethanol-induced neurotoxicity in the neonatal rat central nervous system by antioxidant therapy. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24: 512-518.
- Ho R, Jacquemard R. 2009. Maternal alcohol use before and during pregnancy in Taranaki, New Zealand. *The New Zealand Medical Journal* 122:20-32.
- Hoyme H, May P, Kalberg W, Kodituwakku P, Gossage J, Trujillo P, Buckley D, Miller J, Aragon A, Khaole N, Viljoen D, Jones K, Robinson L. 2005. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 115:39-47.
- Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, Yamaguchi Y, Handa H. 2010. Identification of primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327: 1345-1350.

- Jacobson J, Jacobson S, Sokol R. 1996. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30. *Alcoholism. Clinical and Experimental Research* 20:359-63.
- Jones K, Smith, D. 1973. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 302:999-1001.
- Kaneko W, Phillips E, Riley E, Ehlers C. 1996. EEG findings in fetal alcohol syndrome and Down's syndrome children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 98: 20-28.
- Kaminen-Ahola N, Ahola N, Maga M, Malitt K, Fahey P, Cox T, Whitelaw E, Chong S. 2010. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. *PloS Genetics* e1000811.
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen F, Henriksen T, Secher N. 2002. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol and Alcoholism* 37: 87-92.
- Kesmodel U, Olsen S, Secher N. 2000. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 11: 512-8.
- Landgren M, Svensson L, Strömland K, Anderson Grönlund M. 2010. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from Eastern Europe. *Pediatrics* 125: 1178-85
- Livsmedelsverket. Råd om mat till dig som är gravid. <http://slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Kostrad/Gravida>. Hämtad 14 juni 2010
- Manning M, Hoyme H. 2007. "Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a Practical Clinical Approach to Diagnosis." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2: 230-38.
- Martinez- Frias M, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias J. 2004. Risk for congenital anomalies associated with sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Research* 70:194-200.
- Mattson S, Schoenfeld A, Riley E. 2001. Teratogenic effects of alcohol on brain and behaviour. *Alcohol Research & Health* 25:185-191.
- May P, Gossage J, Kalberg W, Robinson L, Buckley D, Manning M, Hoyme H. 2009. Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Developmental disabilities reviews* 15:176-92.
- Miller M. 1996. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20: 139-143.
- Miller M, Robertson S. 1993. Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial astrocytes in the cortex. *Journal of Comparative Neurology* 337: 253-266.
- Moghe V, Kulkarni U, Parmar U. 2008. Thalidomide. *Bombay Hospital Journal* 50:472-476.
- Mustafa R, Hashmi H, Ullah S. 2008. Congenital adrenal hyperplasia causing clitoromegaly. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan (JCPS)* 18: 378-9.
- Nash K, Sheard E, Rovet J, and Koren G. 2008. Understanding Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs): toward Identification of a Behavioral Phenotype. *The Scientific World Journal* 8: 873-82.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). 2000. Issues in Fetal Alcohol Syndrome Prevention. Tenth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. *Alcohol Research & Health* 24: 32-41.
- O'Conner M, Paley B. 2009. Psychiatric Conditions Associated with Prenatal Alcohol Exposure. *Developmental Disabilities Research Reviews* 3: 225-34.

- Parackal S, Parackal M, Harraway J, Ferguson E. 2009. Opinions of nonpregnant New Zealand women aged 16-40 about the safety of alcohol consumption during pregnancy. *Drug and alcohol review*.
- Petkovic G, Barisic I. 2010. FAS prevalence in a number of urban schoolchildren in Croatia. *Reproductive toxicology (Elmsford N.Y.)* 2:237-41
- Purves, D. 2006. *Neuroscience*. 4:e uppl. Sinauer, Sunderland Mass.
- Resnicoff, M, Sell C, Ambrose D, Baserga R, Rubin R. 1993. Ethanol inhibits the autophosphorylation of the insulin-like growth factor (IGF-I) receptor and the IGF-I mediated proliferation of 3T3 cells. *Journal of Biological Chemistry* 268: 21777-21782.
- Riikonen R, Salonen I, Partanen K, Verho S. 1999. Brain perfusion SPECT and MRI in fetal alcohol syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 41: 652-659
- Riley E, Mattson S, Sowell E, Jernigan T, Sobel D, Jones K. 1995. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19:1198-1202
- Santhanam P, Li H, Hu X, Lynch M, Coles C. 2009. Effects of prenatal alcohol exposure on brain activation during an arithmetic task: an fMRI study. *Alcohol, clinical and experimental research* 33:1901-08.
- Sarman I. 2009. Alkohol, graviditet och barns utveckling. Statens folkhälsoinstitut (fhi). <http://www.fhi.se/sv/Publikationer/Alla-publikationer/Alkohol-graviditet-och-barns-utveckling/> hämtad 28 juni
- Schoenwolf G, Larsen W. 2009. *Larsen's Human Embryology*. 4e uppl. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia.
- Sittig L, Redei E. 2010. Paternal Genetic Contribution Influences Fetal Vulnerability to Maternal Alcohol Consumption in a Rat Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *PLoS One* 4
- Sowell E, Jernigan T, Mattson S, Riley E, Sobel D, Jones K. 1996. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: Size reduction in lobules I-V. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20: 31-34.
- Spak F. 2007. Livsmedelsverket. Toxikologiska risker vid graviditet och amning. Sid. 2-5. http://www.slv.se/upload/dokument/mat/kostrad/gravida_ammande/toxikologiska_risker_graviditet_amning_2008.pdf hämtad 28 juni
- Statens folkhälsoinstitut (fhi) 2009. Barnmorskans guide för samtal om alkohol. Sid. 15. <http://www.fhi.se/sv/Publikationer/Alla-publikationer/Barnmorskans-guide-for-samtal-om-alkohol/> Hämtad 28 juni 2010.
- Strandberg-Larsen K, Grönboek M, Andersen A-M, Andersen P, Olsen J. 2009. Alcohol Drinking Pattern During Pregnancy and Risk of Infant Mortality. *Epidemiology* 20:884-891.
- Streissguth A, Aase J, Clarren S, Randels S, LaDue R, Smith D. 1991. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 265:1961-7.
- Strömmland K, Pinazo-Duran D. 2002. Ophthalmic involvement in the foetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol and Alcoholism* 37: 2-8
- Sullivan W. 1899. A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. *Journal of Mental Science* 45: 489-503.
- Teo S, Colburn W, Tracewell W, Kook K, Stirling D, Jaworsky M, Scheffler M, Thomas S, Laskin O. 2004. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clinical Pharmacokinetics* 43:311-327.
- Van Gelder M, van Rooij I, Miller R, Zielhuis G, de Jong van der Berg L, Roeleveld N. 2010. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Human Reproduction Update* 16: 378- 394.

- Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellemans KG. 2008. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of neuroendocrinology* 20:470-88
- Welch-Carre E. 2005. The Neurodevelopmental Consequences of Prenatal Alcohol Exposure. *Advances in Neonatal Care* 4: 217-29.
- Wilcoxon J, Redei E. 2004. Prenatal programming of adult thyroid function by alcohol and thyroid hormones. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 287: 318-26.
- Zhang X, Rubin R, Rooney T. 1998. Ethanol promotes apoptosis of rat cerebellar granule cells by interference with IGF-I signaling. *Journal of Neurochemistry* 71.196-204.
- Zhang X, Sliwowska J, Weinberg J. 2005. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. *Experimental biology and medicine.* 230:376-88.