



Notat vedrørende alkohol og graviditet

Katrine Strandberg-Larsen og Morten Grønbæk

Center for Alkoholforskning

Statens

Institut

for

Folkesundhed

Hvordan påvirker alkoholindtagelse fosteret?

Undersøgelser blandt såvel mennesker og dyr antyder at indvirkningen af alkohol på fosteret er dosis-afhængig og spænder fra strukturelle abnormaliteter ved højt indtag og mere hårfine neurologiske påvirkninger ved lavere indtagsniveauer. Alkohol passerer gennem moderkagen til fosteret og fosteret opnår derfor samme alkohol koncentration i blodet som moderen ¹. Koncentrationen af alkohol i blodet afhænger ikke udelukkende af hvilken mængde alkohol kvinden indtager, men også af hvor lang en tidsperiode alkoholen indtages over, hendes kropsstørrelse, tilstedeværelsen af føde i maven, og hastigheden hvorved alkohol nedbrydes. Nedbrydningen af alkohol afhænger delvis af genetiske faktorer og genetiske forskelle i omsætningshastigheden af alkohol. I kombination med de ovenfor nævnte faktorer er dette afgørende for hvilken alkoholkoncentration, der opnås i blodet ^{2;3}. De skadelige effekter af alkohol afhænger af alkoholkoncentrationen i blodet ⁴⁻⁶.

De skadelige effekter af alkohol kan sandsynligvis ikke tilskrives en enkelt virkningsmekanisme, snarere en række virkningsmekanismer, der tilsammen inducerer en specifik skadelig effekt. Det er uklart, om de skadelige virkninger af alkohol primært forårsages af alkohol (ethanol) i sig selv eller af dets primære nedbrydningsprodukt acetaldehyd. Det formodes, at alkoholindtagelse kan påvirke alle stadier af fosterets udvikling lige fra celledeling og formering til cellevækst og celledifferentiering samt cellevandring og adhæsion ⁷. Det er derfor sandsynligt at alkohol medfører forskellige skader afhængig af i hvilken fase af graviditeten moderen indtager alkohol ⁸. Det formodes, at alkoholindtagelse omkring tidspunktet for konceptionen og i de første uger herefter kan føre til spontane aborter og dødfødsler, idet det antages, at alkoholindtagelse i denne periode kan inducere celledød og kromosomdefekter ^{8;9}. Alkoholindtagelse i perioden, hvor organerne anlægges, dvs. perioden fra omkring tredje til ottende uge efter konceptionen, kan formodentligt inducere celledød og unormal cellevandring, hvilket kan forårsage en række medfødte misdannelser⁸. Der er dog mange andre mekanismer, som formodes at være årsag til, at alkohol kan inducere misdannelser og væksthæmning herunder manglende tilføring af næringsstoffer, hormonforstyrrelser og iltmangel ⁷. Ud fra viden om fosterets udvikling må det antages, at alkoholindtagelse i perioden fra niende til 38. uge efter konceptionen, potentielt kan influere på modningen og væksten af de enkelte organer samt fosterets vækst ¹⁰. Hjernen udvikles gennem hele

graviditeten og er specielt følsom overfor alkoholens indvirkning. Hjernen under udvikling er mest sårbar over for alkohol i løbet af første trimester, hvor de grundlæggende strukturer anlægges og i tredje trimester, hvor hjernen har sin vækstspurt^{11;12}. Kortvarige høje doser af alkohol i blodet i løbet af tredje trimester kan føre til tab af millioner af neuroner og reduktion af hjernemassen¹³. Tidspunkt for eksponering selv inden for tredje trimester kan medføre tab af forskellige grupper af neuroner, hvilket betyder, at kortvarige høje alkoholkoncentrationer i fosterets blod kan føre til et bredt spektrum af neuropsykiatriske forstyrrelser¹³, der varierer fra unormal struktur til varigt tab af hjerneceller i specifikke regioner af hjernen^{11;14}.

Forekomsten af føtale alkohol skader i Danmark

Mange af de skader, der forårsages af moderens alkoholindtagelse under graviditeten er ikke specifikke for alkohol, men kan derimod også forårsages af mange andre kendte som ukendte forhold under graviditeten. Alkohol er således ikke den eneste eksponering under graviditeten, der kan påvirke det ufødte barns neurologiske udvikling. Dette faktum vanskeliggør opgørelser af omfanget af føtale alkohol skader. Føtalt Alkohol Syndrom (FAS) er, fraset den øgede risiko for fosterdød, den mest alvorlige fosterskade, der forårsages af moderens alkoholindtagelse under graviditeten. Børn af mødre med alkoholafhængighed (indtag af minimum syv til otte genstande per dag) er under risiko for at udvikle FAS, der er karakteriseret ved væksthæmning før og efter fødslen, skader i centralnervesystemet og karakteristiske ansigtstræk¹⁵. Symptomer i alle tre kategorier er nødvendige for at stille diagnosen FAS, og i de mildere tilfælde forudsætter diagnosen desuden kendskab til moderens alkoholmisbrug. Der findes ingen officielle opgørelser af forekomsten af FAS per år i Danmark selvom diagnosen blev indført i 1994¹⁶. Opgørelser af forekomsten påkræver at de egentlige FAS tilfælde diagnosticeres, men karakteristikaene ved FAS er ikke nødvendigvis synlige ved fødslen og kan ændre sig i takt med barnets udvikling¹⁷. Den mest optimale periode at stille diagnosen er således, når barnet er mellem 3 og 12 år. Estimer for forekomsten af FAS varierer meget alt efter, hvilket land opgørelserne stammer fra og hvilke metoder man har brugt til at opgøre forekomsten. En udbredt metode til at opgøre forekomsten er baseret på opgørelser fra misdannelsesregistre eller tilsvarende kilder. Denne type af opgørelse er mulig i Danmark, men er endnu ikke opgjort. Der er i de forskellige amter/regioner i Danmark stor forskel på, hvor fokuseret de kliniske afdelinger er på emnet FAS, hvorfor det må forventes, at der vil være stor regional variation i en eventuel opgørelse over diagnosen, uden at dette nødvendigvis vil afspejle sande forskelle, men altså at nogen fokuserer for lidt og *andre* måske for meget på

problemet. En mere nøjagtig metode til at estimere forekomsten er dog at afgrænse en repræsentativ population og undersøge samtlige fødte børn for karakteristikaene ved FAS. Opgørelser af forekomsten baseret på denne metode fra USA anslår at forekomsten af FAS er 0,5-2 per 1000 levendefødt ¹⁸. Der er selvfølgelig mulighed for store forskelle de enkelte lande imellem, afhængig af antallet af alkoholstorforbrugende gravide.

Hvor meget drikker gravide og kvinder i den fertile alder?

De fleste kvinder, der indtager alkohol før de bliver gravide, stopper med at indtage alkohol eller reducerer deres alkoholindtagelse kraftigt, når de først har erkendt, at de er gravide. En undersøgelse fra Aarhus viste for eksempel, at knap 90% af de gravide reducerede deres indtag efter de havde erkendt at de var gravide ¹⁹. Det er vigtigt at være opmærksom på at "risikogruppen" for føtale alkohol skader ikke udelukkende omfatter kvinder, der har erkendt at de er gravide, men også kvinder, der endnu ikke har erkendt at de er gravide. Graviditeten erkendes som regel først ved udeblivelse af menstruation, dvs. to til tre uger efter konceptionen og på det tidspunkt kan alkoholindtagelse allerede have påført fosteret skader. Derfor er det ikke kun alkoholforbruget blandt gravide, der er centralt, men ligeledes alkoholforbruget blandt kvinder i den fertile alder.

Det gennemsnitlige alkoholforbrug i graviditeten er lavt, ca. en genstand om ugen ²⁰. Knap 30% af de gravide er totalt afholdende, mens kun 1% indtager >6 genstande om ugen. I andet trimester har hver fjerde gravid drukket mere end én genstand i døgnet minimum engang, mens i perioden siden konceptionen har ca. 40% af de gravide drukket fem genstande eller derover ved minimum én enkelt lejlighed ¹⁹. En opgørelse fra Sundheds- og Sygelighedsundersøgelsen 2005 foretaget af Statens Institut for Folkesundhed viser at 15% af kvinder i alderen 20-39 år har rapporteret, at de drak mere end 14 genstande i løbet af den sidste uge, dvs. overskred genstandsgrænserne og at 56% drak fire genstande eller derover i løbet af den sidste weekend. Tal fra samme undersøgelse viser, at 73% af kvinder i alderen 20-39 år drak fem eller flere genstande ved minimum én lejlighed i løbet af den sidste måned. Indtagelse af fem eller flere genstande ved enkelte lejligheder er hyppigst blandt unge kvinder, idet 86% af kvinder i alderen 20-24 år, 78% i alderen 25-29 år, 68% i alderen 30-34 år og 65% i alderen 35-39 år angav, at de havde haft et sådan alkoholkonsum mindst en gang i løbet af den sidste måned. I 2005 var gennemsnitsalderen for førstegangsfødende 28,9 år og gennemsnitsalderen for samtlige fødende kvinder var 30,7 år ²¹. Disse tal indikerer, at danske kvinder i den fødedygtige alder og som er under risiko for at blive gravide har et alkoholforbrug,

der potentielt kan påføre en ønsket såvel som uønsket graviditet skader inden graviditeten er erkendt.

Skader et lille alkoholforbrug under graviditeten det ufødte barn?

Det er usikkert om der findes en sikker nedre grænse for alkoholindtagelse under graviditeten. Dette spørgsmål er belyst i to nylige rapporter, hvor ekspertgrupper i hhv. Norge og Storbritannien har gennemgået litteraturen vedrørende skadelige effekter af et lavt til moderat alkoholindtag under graviditeten for at opnå et evidensbaseret grundlag for anbefalingerne til gravide. Trods det faktum at den gennemgæede litteratur i Norge og Storbritannien i alt væsentlighed er den samme, når de to rapporter til delvis forskellige konklusioner. Den norske rapport når til den overordnede konklusion: *der findes ikke nogen sikker nedre grænse for alkoholindtag under graviditeten. Alkohol kan skade fosteret i alle faser af svangerskabet, de skadelige virkninger er livsvarige og består af et bredt spektrum af effekter som kan forhindres fuldstændigt.* Denne konklusion specificeres yderligere og det gøres eksplicit at alkoholindtagelse på mindre end én genstand per dag muligvis mindsker et pars fertilitet og at indtag på mere end én genstand per dag øger sandsynligvis risikoen for foster død og forsinket psykomotorisk udvikling ²². Dette er i tråd med en ny dansk undersøgelse, der viser at risikoen for cryptorchidism forøges for hver genstand gravide indtager og at gravide, der indtog minimum fem genstande om ugen havde en signifikant forøget risiko ²³. Den overordnede konklusion i den britiske rapport er derimod at: *der eksisterer ikke konsistent evidens for, at alkoholindtagelse på mindre end én genstand per dag har skadelige virkninger på det ufødte barn.* Denne konklusion følges dog op med det forbehold, at evidensen sandsynligvis ikke er tilstrækkelig til at udelukke enhver risiko, og at stort alkoholforbrug ved enkelte lejligheder, oftest defineret som indtag på minimum fem genstande, formodentligt har skadelige virkninger på det ufødte barns neurologiske udvikling ¹⁷. I begge rapporter anvendes begrebet én genstand for at beskrive en mængde alkohol på 12 g, hvilket svarer til alkoholmængden i en almindelig øl, et glas vin og ca. 3 cl spiritus.

Forebyggelse af føtale alkohol skader

På baggrund af den evidens, der foreligger kan man basere sine anbefalinger på en risikovurdering eller en forsigtighedsbetragtning. Argumentet bag risikovurderingen er, at der ikke er påvist skadelige effekter af indtagelse af mindre end 1 genstand per døgn og man vælger derfor at stole på, at manglende evidens = ingen effekt. En anbefaling baseret på en risikovurdering vil derfor være, at

gravide uden problemer kan indtage små mængder af alkohol uden at det sandsynligvis påfører det ufødte barn skade. En sådan anbefaling er i overensstemmelse med den anbefaling Sundhedsstyrelsens indførte i 1999¹⁶ og den officielle engelske anbefaling, der blev indført i 1996²⁴⁴. Den britiske rapport fremhæver dog at vi med den nuværende evidens sandsynligvis ikke kan udelukke at små mængder af alkohol kan skade det ufødte barn. Samtidig har flere dyreforsøg vist, at selv lave alkoholkoncentrationer i blodet kan forårsage skader på hjernen og adfærdsmæssige forstyrrelser^{13;24;255}. En yderligere ulempe ved en anbefaling baseret på en risikovurdering er at den er baseret på hvad der i større grupper ser ud til at være risikofrit, hvilket ikke nødvendigvis er gældende for alle pga. store inter- og intra-individuelle variationer i nedbrydningen af alkohol.

Argumentet for en forsigtighedsbetragtning er, at vi ikke med sikkerhed kan udelukke, at indtagelse af små mængder af alkohol kan skade det ufødte barn, og at den mest sikre måde at forebygge føtale alkohol skader derfor er, at undgå indtagelse af alkohol under hele graviditeten også den uerkendte periode af graviditeten. Dette approach anvendes i mange lande, herunder USA, Norge, Sverige og Frankrig, hvor gravide tilrådes total afholdenhed. Af de amerikanske og norske anbefalinger fremgår det yderligere, at kvinder, der påtænker graviditet bør undgå indtagelse af alkohol.

Udover det at undlade at drikke under graviditeten er ensbetydende med fravær af risiko for føtale alkohol skader, er en yderligere fordel ved en anbefaling om total afholdenhed, at budskabet er enkelt og entydigt. Et sådan budskab er anvendeligt i oplysningskampagner og pjecer, som er effektive metoder til at forøge viden om et emne og påvirke holdninger, men derimod ikke til at ændre folks adfærd²⁶. En undersøgelse blandt danske gravide i 1998 har vist, at kvinder, der var af den holdning at gravide ikke bør drikke alkohol, var mere afholdende end kvinder, der anså det som acceptabelt at drikke små mængder af alkohol under graviditeten²⁷. Samme undersøgelse viste, at tre ud af fire kvinder var af den holdning, at det var i orden at drikke alkohol under graviditeten²⁷. Et budskab om at undgå alkoholindtagelse under graviditeten vil kunne føre til en holdningsændring, der igen formentlig vil kunne føre til at flere gravide ikke drikker alkohol under graviditeten.

En ulempe ved en anbefaling om totalt afholdenhed under graviditeten kan være, at en sådan anbefaling ikke på nuværende tidspunkt er i overensstemmelse med, hvad hovedparten af sundhedspersonalet opfatter som et acceptabelt alkoholindtag under graviditeten²⁷. Dette kan

medføre, at anbefalingerne enten ikke videreformidles eller måske fremstår som utroværdige. En yderligere ulempe er at en anbefaling om totalt afholdenhed kan påføre de kvinder, der allerede har indtaget alkohol under graviditeten skyld og angst. En angst, der måske er ubegrundet idet risikoen for at det ufødte barn tager skade ved indtagelse af små mængder alkohol som nævnt er lille. I mødet mellem sundhedspersonalet og gravide, der har drukket alkohol må der derfor foretages en balanceret risikovurdering som udgangspunkt for den rådgivning man yder kvinden. Det er dog vigtigt at sundhedspersonalet formidler, at man ikke ved hvilket niveau, der er uskadeligt for det ufødte barn. Det er ligeledes vigtigt, at kvinder, der har drukket alkohol under graviditeten, anbefales at undgå alkohol i den resterende del af graviditeten, idet undersøgelser blandt dyr har vist, at alkohol kan påføre det ufødte barn skade gennem hele svangerskabet og at selv udsættelse for meget små mængder af alkohol i tredje trimester kan påvirke hjernen ^{13:255}

Hvad mangler vi viden om?

Hensigtsmæssig forebyggelse af alkoholrelaterede fosterskader kræver, udover mere præcis viden om, hvorvidt meget små doser alkohol skader fostret og det nyfødte barns udvikling, kendskab til problemets omfang. På grund af den særdeles ringe misdannelsesregistrering i Danmark, har vi ingen gode estimater af forekomsten af FAS og endsige om mildere tilfælde af syndromet. Det vil være nødvendigt i fremtiden fortsat at monitorere gravides alkoholforbrug. Det er i forebyggelsesøjemed ligeledes særdeles vigtigt at få dokumenteret, hvordan alkohol håndteres som risikofaktor for fosterskader i de nye regioner, samt at udvikle standarder for, hvordan gravide med et storforbrug af alkohol identificeres og viderevisiteres til behandling. Det er oplagt, at en sådan afdækning ville kunne hjælpe til at fokusere forebyggelses/behandlingsindsatsen, idet man udmærket kan forestille sig, at en særdeles stor del af gravide danskere slet ikke drikker alkohol, og at fokus derfor kunne rettes mod de ganske få, der har et for stort forbrug. Udover spørgsmålet om betydningen af små mængder alkohol indtaget løbende under graviditeten, er et nyt forskningsfokus betydningen af et større alkoholindtag ved enkelte lejligheder (binge drinking). Et andet fokus i forebyggelsen bør desuden være unge kvinder, som påtænker at blive gravide. Disse kvinder kunne med fordel anbefales et ganske lavt eller slet intet alkoholforbrug i planlægnings- og graviditetsperioden. Endelig er det velkendt, at en række lægemidler påvirker omsætningen af alkohol, men det er ikke undersøgt, om de føtale alkoholskader er mere udtalte blandt gravide, der indtager specifikke typer medicin.

Referencer

1. Mann LI, Bhakthavathsalan A, Liu M, Makowski P. Placental transport of alcohol and its effect on maternal and fetal acid-base balance. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1975;**122**:847-44.
2. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 1986;**6**:502-10.
3. Warren KR, Li TK. Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth.Defects.Res.A Clin Mol.Teratol.* 2005;**73**:195-203.
4. West JR, Kelly SJ, Pierce DR. Severity of alcohol-induced deficits in rats during the third trimester equivalent is determined by the pattern of exposure. *Alcohol Alcohol* 1987;**Suppl 1**:461-5.
5. Pierce DR, West JR. Blood alcohol concentration: a critical factor for producing fetal alcohol effects. *Alcohol* 1986;**3**:269-72.
6. Bonthius DJ, Goodlett CR, West JR. Blood alcohol concentration and severity of microencephaly in neonatal rats depend on the pattern of alcohol administration. *Alcohol* 1988;**5**:209-14.
7. Michaelis EK, Michaelis ML. Cellular and Molecular Bases of Alcohol's Teratogenic Effects. *Alcohol Health and Research World* 1994;**18**:17-21.
8. Pratt OE. Introduction: what do we know of the mechanisms of alcohol damage in utero? *Ciba.Found.Symp.* 1984;**105**:1-7.
9. Kaufman MH. Ethanol-induced chromosomal abnormalities at conception. *Nature* 1983;**302**:258-60.
10. Alcohol, pregnancy and the developing child. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
11. Zajac CS, Abel EL. Animal models of prenatal alcohol exposure. *Int.J.Epidemiol.* 1992;**21 Suppl 1**:S24-S32.
12. Clarren SK, Astley SJ, Bowden DM. Physical anomalies and developmental delays in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation. *Teratology.* 1988;**37**:561-9.
13. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K *et al.* Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000;**287**:1056-60.
14. Maier SE, West JR. Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res.Health.* 2001;**25**:168-74.
15. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973;**2**:999-1001.

16. Sundhedsstyrelsen. Graviditet & alkohol - Forebyggelse og sundhedsfremme nr.15, 1999. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.
17. Gray R and Henderson J. Report to the Department of Health. Review of the Fetal Effects of Prenatal Alcohol Exposure. 2006. University of Oxford, National Perinatal Epidemiology Unit.
18. May PA, Gossage JP. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary. *Alcohol Res.Health* 2001;**25**:159-67.
19. Kesmodel U, Kesmodel PS, Larsen A, Secher NJ. Use of alcohol and illicit drugs among pregnant Danish women, 1998. *Scand J Public Health*. 2003;**31**:5-11.
20. Kesmodel U. [Alcohol during pregnancy: consumption, attitudes, information and tracing]. *Ugeskr.Laeger*. 2003;**165**:4540-3.
21. Sundhedsstyrelsen. Fødselsregisteret 2005 (foreløbig opgørelse). Nr. 3, marts 2006. 2006. København, Sundhedsstyrelsen. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen.
22. Sosial- og helsedirektoratet. Alkohol og graviditet. Hvad er farlig for fosteret? Hvordan forebygge og behandle? Rapport fra en ekspertgruppe. 2005. Oslo, Norge, Sosial- og helsedirektoratet.
23. Damgaard I.N., Jensen T.K., the Nordic Cryptorchidism Study Group, Petersen J.H., Skakkebak N.E., Toppari J, and Katharina M.M. Cryptorchidism and Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy. *Environmental Health Perspectives* publiceret online december 2006.
24. Guerri C, Riley E, Stromland K. Commentary on the recommendations of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists concerning alcohol consumption in pregnancy. *Alcohol* 1999;**34**:497-501.
25. Napper RM, West JR. Permanent neuronal cell loss in the cerebellum of rats exposed to continuous low blood alcohol levels during the brain growth spurt: a stereological investigation. *J.Comp Neurol*. 1995;**362**:283-92.
26. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005;**365**:519-30.
27. Kesmodel U, Schioler KP. Drinking during pregnancy: attitudes and knowledge among pregnant Danish women, 1998. *Alcohol Clin Exp.Res*. 2002;**26**:1553-60.