

Die schädlichen Auswirkungen eines hohen bzw. chronischen Alkoholkonsums in der Schwangerschaft sind allgemein bekannt. Unklar ist, welche Folgen ein regelmäßiger pränataler Alkoholkonsum im niedrigen Zufuhrbereich hat. In diesem Beitrag wurde untersucht, ob bereits ein als moderat bezeichneter Alkoholkonsum mit Störungen des Schwangerschaftsverlaufs bzw. der kindlichen Entwicklung assoziiert ist oder ob und gegebenenfalls in welcher Höhe eine Abweichung von der Empfehlung der DGE, in der Schwangerschaft auf Alkohol zu verzichten, gesundheitlich unbedenklich ist.

Auswirkungen eines moderaten Alkoholkonsums in der Schwangerschaft



Dr. Anja Brönstrup,
Deutsche Gesellschaft
für Ernährung e. V.
Godesberger Allee 18
53175 Bonn
E-Mail: broenstrup
@dge.de

weitere Autoren:
Prof. Dr. Christiane
Bode, Stuttgart,
Prof. Dr. Helmut
Heseker, Paderborn,
Prof. Dr. Peter Stehle,
Bonn,
Dr. Eva-Leschik-
Bonnet, Bonn

Einleitung

Ein hoher Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist ein bedeutsamer Risikofaktor für Embryo und Fetus und eine der häufigsten Ursachen einer geistigen und körperlichen Entwicklungsstörung, mit lebenslangen, irreversiblen Folgen für das geschädigte Kind. Die ausgeprägteste Form dieser Schädigung durch Alkohol stellt das fetale Alkoholsyndrom (FAS, Synonym: Alkoholembryopathie) mit Wachstumsverzögerungen, stigmatisierenden Gesichtsveränderungen und Störungen des Zentralnervensystems mit geistiger Retardierung dar. Bei Alkoholabusus der Mutter während der Schwangerschaft tritt das fetale Alkoholsyndrom bei ca. 30–45 % der Kinder auf. Ist die Organbildung beim Kind zum Zeitpunkt des mütterlichen Alkoholkonsums bereits abgeschlossen, entstehen meist keine oder nur geringe körperliche Fehlbildungen und das Kind zeigt keine oder nur geringfügige äußere Merkmale. Eine Schädigung des Zentralnervensystems, mitunter einhergehend mit kognitiven und verhaltensbezogenen Störungen, kann dennoch vorliegen. Diese abgeschwächte Form einer FAS-Symptomatik wird auch als Fetaler Alkoholeffekt (FAE) bezeichnet. Da die Grenzen zwischen FAS und FAE fließend sind, werden alle relevanten Diagnosen unter dem Sammelbegriff „Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorder“ (FASD) zusammengefasst.

Eine Schwellendosis, die zur Schädigung des ungeborenen Lebens führt, konnte bisher nicht eindeutig ermittelt werden. In vielen Ländern wird schwangeren Frauen zur Abstinenz geraten. Die in den nationalen Richtlinien bzw. Empfehlungen enthaltenen Aussagen sind aber oft komplexer und implizieren dadurch teilweise eine Toleranz niedriger Alkoholzufuhrmengen. Beispielsweise enthalten die britischen Richtlinien zum Umgang mit Alkohol die Aussage, dass Schwangere, die sich für Alkoholkonsum entscheiden, nicht mehr als ein bis zwei alkoholische „Drinks“ ein- oder zweimal pro Woche zu sich nehmen sollten [1]. Health Canada weist darauf hin, dass der Konsum geringerer Alkoholmengen mit einem minimalen Risiko für den Feten assoziiert ist. Nur in den USA und in Neuseeland gibt es eine konsistente Empfehlung für Schwangere zur Abstinenz einschließlich der Aussage, dass eine tolerierbare Alkoholmenge noch nicht abgeleitet werden konnte [2].

In dieser Analyse soll untersucht werden, ob bereits ein als moderat bezeichneter Alkoholkonsum mit Störungen des Schwangerschaftsverlaufs bzw. der fetalen oder kindlichen Entwicklung assoziiert ist oder ob und ggf. in welcher Höhe eine Abweichung von der Empfehlung der DGE, in der Schwangerschaft auf Alkohol zu verzichten [3], gesundheitlich unbedenklich ist.

Glossar:

Drink = international übliches Maß für den Alkoholkonsum, entspricht in Großbritannien 8 g reinem Alkohol, im restlichen Europa 10–12 g Alkohol, in den USA 14 g Alkohol, in Australien 10 g Alkohol

OR, Odds Ratio bzw. HR, Hazard Ratio = epidemiologische Kennzahlen, die zur Abschätzung des relativen Risikos dienen

CI = Konfidenzintervall; der Bereich um eine statistische Kennzahl, in dem bei einer festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit diese Kennzahl in der Grundgesamtheit vorliegt



Eine Schwellendosis an Alkohol, die zur Schädigung des ungeborenen Lebens führt, konnte bisher nicht eindeutig ermittelt werden.

Material und Methoden

Für die Beantwortung der Frage nach den gesundheitlichen Auswirkungen von moderatem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft wurden Meta-Analysen, Originalstudien und systematische Übersichtsarbeiten herangezogen. Es erfolgte eine Literatursuche mit PubMed für den Zeitraum 1980 bis 2007. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: *pregnancy, prenatal, maternal, gestation, moderate, alcohol, risk, abortion, miscarriage, malformation, anomaly, stillbirth, preterm, premature, birth weight, cognitive, development, behavio(u)r*.

Berücksichtigt wurden nur englisch- und deutschsprachige Artikel mit Ergebnissen von Humanstudien. Nach Durchsicht der Abstracts verblieben 51 für die Fragestellung relevante Artikel; die meisten Studien wurden ausgeschlossen, weil die in ihnen beschriebenen Alkoholmengen außerhalb des moderaten Zufuhrbereichs lagen.

Was ist moderater Alkoholkonsum?

Der Begriff „moderater Alkoholkonsum“ wird in der Literatur mit verschieden hohen Alkoholzufuhrmengen in Zusammenhang gebracht. Im medizinischen Kontext ist mit „moderatem Alkoholkonsum“ meist ein nicht schädlicher Konsum bzw. eine Zufuhrmenge gemeint, die mit dem niedrigsten Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko einhergeht [4].

In den D-A-CH Referenzwerten wird für gesunde, nicht schwangere Frauen ein Konsum von 10 g Alkohol pro Tag als „akzeptable Menge an Alkohol“ angegeben, wobei darauf hingewiesen wird, dass Alkohol nicht täglich getrunken werden sollte [3]. Sofern nicht anders angegeben, enthält ein „Drink“ eines alkoholhaltigen Getränks etwa 10–12 g reinen Alkohol. 10 g Alkohol entsprechen ca. 0,25 l Bier, 0,125 l Wein (10 %vol.) oder 0,04 l Spirituose (33 %vol., siehe ◆ Abbildung 1).

In dieser Ausarbeitung ist nach Möglichkeit die in der jeweiligen Literatur als moderat beschriebene Alkoholmenge in Form einer Gewichtseinheit als „Drink“ wiedergegeben. Alkoholmengen oberhalb von 24 g pro Tag werden hier jedoch nicht mehr dem moderaten Zufuhrbereich zugeordnet.

Ergebnisse

Moderater Alkoholkonsum und Schwangerschaftskomplikationen

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft kann den Gestationsverlauf in vielfältiger Weise beeinflussen. Im Zusammenhang mit einem moderaten Konsum sind Auswirkungen auf die fetale Entwicklung, den Schwangerschaftsverlauf und die Schwangerschaftsdauer beschrieben worden.

Fetale Fehlbildungen

Eine Meta-Analyse unter Einschluss von sieben geeigneten Veröffentlichungen (sechs Kohorten- und eine Fall-Kontrollstudie) zwischen 1966 und 1995 ergab kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen, wenn die schwangeren Frauen im ersten Trimester bis zu zwei alkoholische „Drinks“ (mit je 14 g reinem Alkohol)



Abb. 1: Menge verschiedener alkoholischer Getränke, die einem „Drink“ mit 10 g Alkohol entspricht

am Tag konsumiert hatten (OR=1,01; 95 % CI 0,94–1,08) [5].

Ein *sporadischer* Konsum von bis zu zwei Gläsern Bier oder Wein (mit je 10 g reinem Alkohol) während der Schwangerschaft war in einer spanischen Fall-Kontroll-Studie mit einem grenzwertig signifikant erhöhten Risiko für Anomalien des Auges verbunden (OR=1,62; 95 % CI 0,97–2,72; p=0,051). Ein täglicher Konsum von 16 bis 48 g reinem Alkohol während der gesamten Schwangerschaft war mit einem signifikant erhöhten Auftreten von flachen Gesichtsstrukturen assoziiert (OR=1,55; 95 % CI 1,17–2,06; p<0,001), wie sie auch beim FAS beobachtet werden [6].

SHAW und LAMMER [7] beobachteten in einer großen Fall-Kontroll-Studie, dass das Risiko für die Entstehung von Lippenpalten mit oder ohne Gaumenspalten erhöht war, wenn die Mütter perikonzeptionell (Zeitraum von einem Monat vor bis drei Monate nach Konzeption) ein- oder mehrmals pro Woche höhere Alkoholdosen, d. h. fünf oder mehr „Drinks“ pro Trinkgelegenheit („binge drinking“), konsumiert hatten. Wurden diese höheren Alkoholdosen weniger als einmal pro Woche aufgenommen, war das Risiko nicht erhöht. Auch bei Frauen mit täglichem Alkoholkonsum (ohne Angabe der Menge) war keine Risikoerhöhung feststellbar.

Die Aussagekraft der beiden letztgenannten Studien [6, 7] ist allerdings durch niedrige Fallzahlen in den einzelnen Gruppen sowie die typischen mit dieser Studienart einhergehenden Probleme (Erinnerungs-Verzerrung, Einfluss von Confoundern etc.) als gering einzuschätzen.

Spontaner Abort

Basierend auf einer Recherche von Veröffentlichungen der Jahre 1966 bis 1994 berechneten MAKARECHIAN et al. [8] in ihrer Meta-Analyse ein um 35 % erhöhtes Fehlgeburtsrisiko (OR=1,35; 95 % CI 1,09–1,67) für Frauen mit einer Alkoholfuhr zwischen mehr als zwei „Drinks“ pro Woche und bis zu zwei „Drinks“ pro Tag (mit je 10 g reinem Alkohol), im Vergleich zu Frauen mit einer Alkoholfuhr von bis zu zwei „Drinks“ pro Woche. Die Aussagekraft dieser Meta-Analyse ist allerdings eingeschränkt durch die vorhandene Heterogenität zwischen den *Odds Ratios* der eingeschlossenen vier Fall-Kontroll- und vier Kohortenstudien.

In einer prospektiven Studie mit über 24 000 dänischen Frauen, die im Zeitraum von 1989 bis 1996 an der Schwangerenvorsorge teilnahmen, fanden KESMODEL et al. [9] ein signifikant erhöhtes Risiko für einen spontanen Abort im ersten Trimester (bzw. vollendete siebte bis elfte

Schwangerschaftswoche) bei den Frauen, die fünf oder mehr „Drinks“ pro Woche zu sich genommen hatten (HR=3,7; 95 % CI 2,0–6,8). In einer weiteren prospektiven Studie mit über 5 000 Schwangeren errechneten WINDHAM et al. [10] ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko (OR=2,5; 95 % CI 1,2–5,3) für einen spontanen Abort im ersten Trimester bei den Frauen, die mehr als drei „Drinks“ pro Woche konsumiert hatten (diese Verzehrshöhe wurde als moderat bezeichnet, weil nur drei der 50 Frauen in dieser Gruppe 14 oder mehr „Drinks“ pro Woche getrunken hatten).

In anderen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen moderatem Alkoholkonsum und spontanem Abort errechnet [11–14]. Dies wurde in den Studien u. a. auf eine gegebenenfalls zu geringe Kohortengröße in prospektiven Studien bzw. auf mögliche, durch das retrospektive Studiendesign bedingte systematische Fehler in Fall-Kontroll-Studien zurückgeführt.

Zum Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und Abortgeschehen im zweiten Trimester gibt es sowohl Studien, die eine Assoziation beobachteten [15, 16] als auch solche, in denen kein entsprechender Zusammenhang gefunden wurde [9, 10].

HENDERSON et al. [17] führten eine systematische Recherche zu den Auswirkungen von niedrigem bis moderatem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft für die Jahre 1970 bis 2005 durch. Neben den drei oben bereits genannten Studien wurden von den Autoren fünf weitere Studien zu spontanem Abort und Alkoholkonsum ausgewertet. Von den insgesamt acht Studien deuteten fünf darauf hin, dass bereits der Konsum von weniger als 84 g Alkohol pro Woche (d. h. weniger als ein „Drink“ täglich) mit einem signifikant erhöhten Abortgeschehen assoziiert war. Die Autoren weisen auch darauf hin, dass die Qualität von zwei der fünf Studien eingeschränkt war und in einer dritten Studie das signifikante Ergebnis Frauen mit hohem Nikotinkonsum betraf sowie in zwei weiteren Studien das Ergebnis nur grenzwertig signifikant war.

Weitere Schwangerschaftskomplikationen

Nach retrospektiver Befragung von mehr als 12 000 Frauen berichteten MARBURY und Kollegen [18] über ein signifikant erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung (OR=2,8;



In vielen Ländern wird schwangeren Frauen zur Abstinenz geraten.

95 % CI 1,1–7,8) ab einem Konsum von 14 und mehr „Drinks“ pro Woche. Eine vorzeitige Ablösung der Plazenta von der Gebärmutterwand kann zu einer Frühgeburt, niedrigem Geburtsgewicht und erheblichem mütterlichem Blutverlust führen.

Totgeburt und Tod im ersten Lebensjahr

In einer großen prospektiven Studie untersuchten KESMODEL et al. [19] den Zusammenhang zwischen einer Alkoholfuhr während der Schwangerschaft und Totgeburt (Geburt eines toten Feten nach 28 oder mehr vollendeten Schwangerschaftswochen) sowie Tod im ersten Lebensjahr. Während in der Kategorie ein bis zwei sowie drei bis vier „Drinks“ pro Woche das Risiko für eine Totgeburt nur mäßig und nicht signifikant erhöht war, war eine Zufuhr von fünf und mehr „Drinks“ pro Woche mit einem mehr als doppelt so hohen Totgeburtsrisiko assoziiert (OR=2,65; 95 % CI 1,18–5,97) im Vergleich zur Referenzgruppe, die weniger als einen „Drink“ pro Woche konsumierte. Die Autoren halten sowohl eine Dosis-Wirkungsbeziehung als auch das Vorhandensein eines Schwellenwertes für möglich. Das erhöhte Totgeburtsrisiko war hauptsächlich auf ein erhöhtes Auftreten von fetoplazentarer Dysfunktion zurückzuführen. Hiermit verbunden sind beispielsweise placentare Infarkte, Probleme mit der Nabelschnur, vorgeburtlicher Erststickungstod und intrauterine Wachstumsverzögerung.

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Alkoholfuhr und Totgeburt ist jedoch nicht einheitlich; mehrere Studien fanden keinen Hinweis auf einen Zusammenhang, während andere eine positive Assoziation (bei mehr als drei „Drinks“ pro Tag bzw. sechs „Drinks“ pro Woche) oder auch ein erhöhtes Risiko für Abstinenzler beobachteten [Übersicht bei 17, 19]. KESMODEL und Kollegen [19] fanden keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen mütterlicher Alkoholfuhr und Tod des Kindes im ersten Lebensjahr.



Ein unterschiedlicher Einfluss verschiedener alkoholhaltiger Getränketypen auf das Frühgeburts-Risiko wurde bislang nicht gefunden.

Frühgeburt

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass Alkoholkonsum während der Schwangerschaft mit einem höheren Risiko für eine Frühgeburt (Schwangerschaftsdauer geringer als 37 vollendete Wochen) verbunden ist. Allerdings gibt es bezüglich des mit einer Risikoerhöhung assoziierten Konsums unterschiedliche Ergebnisse. Während LUNDSBERG et al. [20] bereits ab einem wöchentlichen Konsum von weniger als zwei „Drinks“ in der Spätschwangerschaft (nicht aber im ersten Schwangerschaftsmonat) ein erhöhtes Risiko beobachteten, war dies bei KESMODEL et al. [21] erst ab einer Zufuhr von zehn „Drinks“ pro Woche der Fall. JADDOE et al. [22] fanden Hinweise darauf, dass der Konsum von einem oder mehr „Drinks“ pro Tag bis zum Zeitpunkt der Kenntnis der Schwangerschaft das Risiko für ein Kind mit niedrigem Geburtsgewicht (OR=4,81; 95 % CI 1,10–21,08) bzw. tendenziell auch das für eine Frühgeburt (OR=2,51; 95 % CI 0,92–6,81) erhöht. In der größten bislang durchgeführten Studie zu diesem Aspekt wurde ebenfalls ein leicht (OR=1,15) bzw. moderat (OR=1,77) erhöhtes Risiko bei Alkoholfuhrmengen von vier bis 6,5 bzw. sieben und mehr

„Drinks“ pro Woche nachgewiesen [23]. Allerdings schloss das Konfidenzintervall in beiden Fällen die 1 mit ein, d. h., der Unterschied zur Referenzgruppe der Abstinenzler war nicht signifikant. Für die Untergruppe der erstgebärenden Frauen (n=18 349) ergab sich dagegen ein deutlich und signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (OR=2,91; 95 % CI 1,29–6,55) ab einer Alkoholfuhr von sieben und mehr „Drinks“ pro Woche. Untergruppenanalysen werden in beobachtenden Studien gemacht, um Einflüsse von Störgrößen zu messen. Hier wurde vermutet, dass die reproduktive Vorgeschichte und die während dieser Zeit gemachten Erfahrungen mit Alkoholkonsum bei erst- und mehrfach gebärenden Frauen zu einem unterschiedlichen Trinkverhalten während der aktuellen Schwangerschaft geführt haben könnten.

Ein unterschiedlicher Einfluss verschiedener alkoholhaltiger Getränketypen auf das Frühgeburts-Risiko wurde weder in dieser noch in zwei weiteren Studien gefunden [23].

Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und Frühgeburt einem J-förmigen Kurvenverlauf unterliegt

Zusammenfassung

Zur Frage, ob bereits ein moderater Alkoholkonsum während der Schwangerschaft mit Störungen des Schwangerschaftsverlaufs bzw. der kindlichen Entwicklung (Risiko für Früh- und Totgeburt, kindliche Fehlbildungen, Körpermaße, kognitive Entwicklung, kindliches Verhalten) assoziiert ist, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Zu nahezu allen betrachteten Parametern gibt es sowohl Studien, die im moderaten Zufuhrbereich bereits ungünstige Auswirkungen zeigen, als auch Studien ohne einen solchen Zusammenhang. Ausnahmen betreffen kindliche Fehlbildungen und kindliches Verhalten; Schwangere mit moderatem Alkoholkonsum bringen vermutlich nicht häufiger fehlgebildete Kinder zur Welt als Frauen ohne einen solchen Konsum. Zwischen moderatem mütterlichem Alkoholkonsum und Verhaltensauffälligkeiten des Kindes wurde ebenfalls kein Zusammenhang gefunden.

Schlussfolgerungen: Für einige der untersuchten Parameter fehlen eindeutige Hinweise auf einen negativen Einfluss moderater Alkoholzufuhren während der Schwangerschaft. Für die Parameter, die durch Alkoholkonsum negativ beeinflusst werden, konnte keine Dosis für eine sichere Zufuhr definiert werden. Es wird vermutet, dass methodische Probleme, v. a. bei der Erhebung des Alkoholkonsums, sowie Unterschiede im Konsummuster der betrachteten Kollektive zu den abweichenden Studienergebnissen beigetragen haben. Es gilt daher weiterhin, dass aus Sicherheitsgründen auf Alkoholkonsum in der Schwangerschaft verzichtet werden sollte.

Summary

Effects of moderate alcohol consumption on pregnancy

Anja Brönstrup, Bonn

A systematic literature search was performed to establish whether even moderate alcohol consumption during pregnancy is associated with disturbances in the course of the pregnancy or development of the child, namely increased risks of early death, stillbirth, congenital malformations, body measurements, cognitive development and child behaviour. For almost all these parameters, there are studies which show unfavourable effects after moderate consumption, as well as studies which have found no association. Exceptions are congenital malformation and child behaviour; the risk of child malformation seems to be not higher for pregnant women with moderate alcohol consumption than for those without alcohol consumption as well as no correlation was found between maternal alcohol consumption and child behavioural disturbances.

Conclusions: For some of these parameters, there is no clear evidence that moderate alcohol consumption during pregnancy has an unfavourable effect. For the parameters which were unfavourably affected by alcohol, no limiting dose for safe consumption could be defined. It is assumed that the inconsistency in the study results was linked to methodological problems, particularly in recording the alcohol consumption, as well as differences in the pattern of consumption in the groups examined. It therefore is still advisable not to drink alcohol during pregnancy for safety reasons.

Key words: pregnancy, moderate alcohol consumption, birth weight, pregnancy risks, foetal alcohol syndrome

Ernährungs Umschau 56 (2009) S. 10–15

[21, 23]. Danach ergab sich in der Studie von ALBERTSEN et al. [23] bei einer wöchentlichen Alkoholzufuhr von zwei bis 3,5 „Drinks“ sogar ein signifikanter protektiver Effekt in Bezug auf eine Frühgeburt (OR=0,80; 95 % CI 0,68–0,96). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen McDONALD et al. [24] bei der Analyse von Einflussfaktoren auf die Frühgeburtlichkeit bei 40 445 Schwangerschaften; hier war der Konsum von ein bis zwei „Drinks“ pro Woche mit einer signifikanten Verminderung des Risikos für geringes Geburtsgewicht und Frühgeburt (OR=0,86; 95% CI 0,77–0,96) verbunden. ALBERTSEN et al. [23] vermuten allerdings, dass es sich hierbei nicht um einen echten Effekt handelt, sondern um einen Einfluss, der aus der Nichtberücksichtigung von Störfaktoren resultiert.

Es gibt jedoch auch Studien, in denen der Konsum von Alkohol nicht [18, 24–26] oder erst ab Mengen von zwei „Drinks“ pro Tag [27] mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt assoziiert war.

Der Beitrag wird im nächsten Heft fortgesetzt mit der Untersuchung des Einflusses von mütterlichem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft auf die körperliche und kognitive Entwicklung des Kindes. Dargestellt wird auch die Datenlage zu den Auswirkungen von Alkoholkonsum zu einem sehr frühen Zeitpunkt der (oft noch nicht bekannten) Schwangerschaft.

Literatur

1. Directgov. Alcohol and smoking in pregnancy. URL: http://www.direct.gov.uk/en/Parents/HavingABaby/HealthInPregnancy/DG_171342, Zugriff: 12.11.2008
2. O'Leary CM, Heuzenroeder L, Elliott EJ, et al. (2007) A review of policies on alcohol use during pregnancy in Australia and other English-speaking countries, 2006. *MJA* 186: 466–471
3. D-A-CH (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hg) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 3. Nachdruck. Umschau/Braus, Frankfurt/M. (2008)
4. Burger M, Brönstrup A, Pietrzik K. Alkoholkonsum und Krankheiten: Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (Hg). Nomos-Verlag, Baden-Baden (2000)
5. Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, et al. (1998) Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol* 20: 61–67
6. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. (2004) Risk for congenital anomalies asso-

- ciated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res* 70: 194–200
7. Shaw GM, Lammer EJ (1999) Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 134: 298–303
 8. Makarechian N, Agro K, Devlin J, et al. (1998) Association between moderate alcohol consumption during pregnancy and spontaneous abortion, stillbirth and premature birth: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 5: 169–176
 9. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, et al. (2002) Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcoholism* 37: 87–92
 10. Windham GC, von Behren J, Fenster L, et al. (1997) Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 8: 509–514
 11. Cavallo F, Russo R, Zotti C, et al (1995) Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 30:195–201
 12. Halmesmaki E, Valimaki M, Roine R, et al. (1989) Maternal and paternal alcohol consumption and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 96:188–191
 13. Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al. (2007) Risk factors for first trimester miscarriage – results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 114: 170–186
 14. Parazzini F, Bocciolone L, La Vecchia C, et al. (1990) Maternal and paternal moderate daily alcohol consumption and unexplained miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 618–622
 15. Harlap S, Shiono PH (1980) Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 2: 173–176
 16. Windham GC, Fenster L, Swan SH (1992) Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 3: 364–370
 17. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P (2007) Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 114: 243–252
 18. Marbury MC, Linn S, Monson R, et al. (1983) The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 73: 1165–1168
 19. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, et al. (2002) Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 155: 305–312
 20. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF (1997) Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol* 7: 498–508
 21. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ (2000) Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiol* 11: 512–518
 22. Jaddoe VWV, Bakker R, Hofman A, et al. (2007) Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. *The Generation R Study. Ann Epidemiol* 17: 834–840
 23. Albertsen K, Nybo Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M (2004) Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 159: 155–161
 24. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M (1992) Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 82: 87–90
 25. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG (1986) Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 255: 82–84
 26. Verkerk PH, van Noord-Zaadstra BM, Florey CD, et al. (1993) The effect of moderate maternal alcohol consumption on birth weight and gestational age in a low risk population. *Early Hum Dev* 32: 121–129
 27. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL (1982) Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev* 7: 239–250