

## Alcol e donna: aspetti clinici

Mauro CECCANTI, Marina ROMEO e Daniela FIORENTINO

*Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

**Riassunto.** - Le problematiche e patologie alcol-correlate si manifestano con gravissime espressioni a livello clinico e sociale. La diffusa accettazione sociale dei comportamenti di consumo e di abuso, insieme alla mancanza di insegnamenti ad esso dedicati nei corsi di laurea interessati, contribuisce al mancato inquadramento del problema. Una sua giusta comprensione può realizzarsi solo attraverso un approccio olistico. La storia del consumo delle bevande alcoliche nei secoli ci rende un'immagine esaustiva delle problematiche connesse all'uso di alcol. Il consumo di alcol in gravidanza è un problema ancora sottovalutato e rappresenta un grave rischio per la salute del nascituro: i bambini esposti all'alcol in utero rischiano di sviluppare numerose patologie, fino ad arrivare alla sindrome fetoalcolica, che si manifesta con anomalie facciali tipiche, ritardo della crescita e danni cerebrali. Promuovere interventi che affrontino tale problematica rappresenta dunque un passo importante per aumentare lo stato di salute di tutti i cittadini.

*Parole chiave:* alcol, patologie alcol-correlate, sindrome fetoalcolica.

**Summary** (*Alcohol and women: clinical aspects*). - Alcohol-related pathologies lead to most serious expressions, both at clinical and social level. The diffused social acceptance of consumption and abuse behavior and the lack of alcohol education for professionals (physicians, psychologists, social workers etc.) make difficult to put in the right frame this issue. Just a multidimensional approach can make the problem understandable. The history of alcohol consumption during the time gives us an exhaustive picture of the negative consequences of alcohol consumption. Alcohol consumption during pregnancy is a problem still underestimated and represents a serious risk for the health of the newborns: children alcohol-exposed in uterus are at risk to develop many pathologies and even the fetal-alcohol syndrome (FAS) that leads to facial anomalies, growth deficiencies and neurological damages. Therefore interventions coping with this kind of issues are needed in order to enhance people's health.

*Key words:* alcohol, alcohol-related pathologies, fetal-alcohol syndrome.

### Premessa

Una delle più grandi difficoltà nel comprendere l'alcolismo è rappresentata dal fatto che le sue cause sono multifattoriali (biologiche, psicologiche, sociali) e le sue espressioni sono multidimensionali, andando da problemi prettamente di natura sociale (risse, separazioni, divorzi, ecc.) a manifestazioni cliniche di varia natura ed entità (patologie d'organo, tumori, ecc.). L'alcol rappresenta una vera e propria piaga sociale che si è radicata nei secoli e accompagna l'uomo nello svolgersi della vita quotidiana: rappresenta un compagno silenzioso che, senza troppo apparire, permea la nostra quotidianità, quasi con delicatezza, ma furtivamente, ed è presente in tutti i momenti che riteniamo importanti per la nostra vita.

Con queste modalità ha rappresentato e rappresenta uno dei problemi più gravi di salute pubblica dei nostri tempi, con risvolti sociali gravissimi.

Tra le cause del bere possiamo riconoscere diverse tipologie e modalità di assunzione che rendono difficile comprenderne la natura; inoltre, la diffusa accettazione sociale e l'abitudine al consumo quotidiano sotto forma di vino ostacolano una corretta percezione dei potenziali pericoli insiti nel consumo eccessivo. Difficoltà esistono anche nell'individuare quale sia il consumo da considerarsi tale: la scarsa conoscenza del problema e la mancanza d'informazioni sull'alcol nei corsi di laurea specialistica coinvolti (medicina, psicologia, sociologia) fa sì che anche gli operatori socio-sanitari abbiano le idee confuse su questo aspetto. Il fatto che nel determinismo di quelle che da ora chiameremo le problematiche e le patologie alcol-correlate (PPAC), entrino a far parte fattori politico-economici, sociali, culturali e biologici, aumenta a dismisura la confusione nell'inquadramento delle PPAC. Di volta in volta, medici, tossicologi, psicologi e quanti altri hanno definito il problema alcol secondo le loro conoscenze professionali e secondo i

loro paradigmi. In realtà l'alcolismo può essere compreso solo nel momento in cui ci si sforza di dare un'interpretazione olistica del suo divenire.

### Breve storia dell'alcol

Gran parte delle problematiche insite nell'affrontare il problema alcol possono essere comprese dando un breve sguardo alla storia dell'alcol.

L'idromele, un robusto cordiale ottenuto dalla fermentazione del miele, fu probabilmente la prima bevanda alcolica ad apparire sulla terra circa 20 000 anni fa nel corso del paleolitico superiore. ma fu nel periodo neolitico (ca. 8000 a.C.) che si realizzò l'ampia diffusione delle bevande alcoliche. Insieme ad altre sostanze psicoattive veniva utilizzato nei riti propiziatori che precedevano le battute di caccia o le battaglie che gli uomini primitivi dovevano combattere.

Poco dopo apparve la birra, prodotta a partire da cereali o graminacee selvatiche. Circa 3000 anni fa, a Sumer, si producevano decine di varietà di birra (*kash*) ed in Assiria la parola *shikaru* (birra) divenne il triste sinonimo di *sbronza*. In Egitto, la birra (*panace*) si otteneva facilmente a partire da pane d'orzo poco cotto ed era consumata a tutti i livelli sociali.

Nel Nord Europa l'uso di questa bevanda si diffuse rapidamente a partire dal II millennio a.C., apparentemente in concomitanza con la diffusione dell'uso dei vasi campaniformi.

Già da allora sono segnalati i primi problemi inerenti al consumo di alcol. Come si può leggere nella traduzione in inglese arcaico di un frammento di papiro, l'alcolismo rappresentava un problema sociale che coinvolgeva non solo l'alcolista, ma anche le persone che gli erano vicine (Fig. 1).

Solo molti anni dopo (circa 6000 anni fa) comparve il vino. Recentemente, sono state scoperte in Kurdistan, Romania, Bulgaria e nel meridione d'Italia (Abruzzo, Puglia, Sicilia) le prime aree di coltivazione della vite silvestre (*Vitis vinifera silvestris*), databili 4500 a.C. È probabile che il vino d'uva iniziò ad allietare le mense dei contadini del Caucaso, dell'Ucraina, della Romania e delle coste adriatiche nel tardo Neolitico.

Solo a partire dal XVII sec. d.C., i distillati, le bevande che oggi meglio conosciamo con il termine di super-alcolici, vennero introdotti dall'uomo. La patria di queste nuove tecniche di produzione fu l'Inghilterra proprio nel periodo della prima rivoluzione industriale. Fu in un periodo di gravi rivolgimenti sociali, travagliato dalle prime grandi ondate emigratorie dalle zone agricole alle città industrializzate, che il governo inglese emanò una serie di leggi nei riguardi dell'alcol. La prima azione che

intraprese fu quella di promuovere la produzione di gin che i chimici avevano, di recente, imparato a produrre.

L'effetto fu sconvolgente: l'alcolismo si diffuse rapidamente e incise profondamente nella realtà provocando dei risultati devastanti.

Scrittori, pittori dell'epoca diffusero pagine ed immagini terribili sull'alcolismo epidemico e sugli effetti degli *ardent spirits* sul popolo, sulle donne e bambini. Le stampe di Hogart *Beer Lane* e *Gin Lane* evocano degnamente lo spirito del tempo nel loro drammatico contrapporre l'atmosfera "idilliaca dei vicoli dei buoni bevitori di birra" a quella fosca dei "terribili vicoli del gin", un liquore che molti in Inghilterra cominciarono a temere come e più della peste, un vero flagello sociale.

La forte richiesta di un maggior controllo del fenomeno negli anni della rivoluzione industriale è ben espressa in un passo del libro di Thomas Wilson intitolato: *Liquori distillati, la rovina della nazione*, pubblicato nel 1736: "Chiunque si trovi a passare per le strade di questa grande metropoli e guardi nei negozi di distillati (...) non può non vedere (...) una folla di povera gente stracciona che impreca e si azzuffa (...) dopo aver consumato abbondanti quantità di questi liquori distruttivi". Nel 1788 il medico inglese Thomas Trotter in un suo libro espresse chiaramente il concetto che l'alcolismo era una malattia con effetti sulla psiche e sul fisico, concetto già descritto dall'americano Benjamin Rush che nel 1784 aveva pubblicato uno studio sugli effetti degli



Fig. 1. - Frammento di papiro.

*ardent spirits* sul corpo umano, in cui affermava che l'abitudine al bere smodato era una malattia.

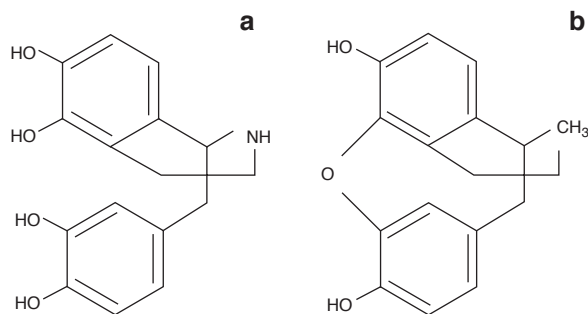
Non si parlava però ancora espressamente di "alcolismo". Per questa definizione bisognerà attendere degli anni, visto che il clinico Magnus Huss coniò nel 1849 questo termine, che divenne patrimonio comune di coloro che si occupano di problemi legati al consumo eccessivo di alcol. Definita la malattia, si sviluppò tutta una serie di tentativi di curarla attraverso pratiche disparate.

Partendo dalla teoria dell'origine infettiva l'alcolismo venne curato inizialmente con chemioterapici, poi si provò con le vaccinazioni (usando un siero iperimmune di cavallo - l'*equisina*), con le diete a base di arance, mele, uva, fichi, limoni e cipolle; poi fu la volta delle scariche elettriche, delle cabine ad aria calda, ecc.

Fece scalpore, nel 1880, la cura a base d'oro (biclorato) proposta dal Keeley, un imbonitore con il pallino degli affari che la "sperimentò" su 400 000 alcolisti (...) prima che fosse definitivamente abbandonata in quanto priva di supporto scientifico.

Il primo trattamento professionale dell'alcolismo, che ottenne qualche successo agli inizi degli anni '30 e che si basava su qualche presupposto scientifico, fu quello proposto da un uomo d'affari di Seattle (USA), Charles Shadel che, con un gastroenterologo (W. Voegtlin) ed uno psichiatra (F. Lemere), ebbe l'idea di fondare un ospedale dove veniva trattato l'alcolismo attraverso la tecnica dei riflessi condizionati scoperta dallo scienziato russo Pavlov alcuni anni prima.

Alla fine degli anni '60 la ricerca sulle cause dell'alcolismo subì un forte impulso grazie all'oscuro e poco compreso lavoro di due ricercatori americani (M. Walsh, V. Davies) che ipotizzarono che la dipendenza da alcol e da morfina condividessero lo stesso meccanismo biochimico. Infatti, osservarono, il metabolismo della dopamina avviene attraverso la trasformazione in aldeide della dopamina e quindi in acido dopaminico. La prima parte della reazione è mediata dall'acetaldeide-deidrogenasi, lo stesso enzima che catabolizza l'acetaldeide prodotta dall'alcol. Nei soggetti che consumano grandi quantità di alcol si verrebbe a produrre un eccesso di acetaldeide che, impegnando l'acetaldeide-deidrogenasi, impedirebbe il metabolismo dell'aldeide della dopamina. Questa, in eccesso ed estremamente reattiva, si condenserebbe a formare una nuova molecola a cui i due ricercatori diedero il nome di tetra-idropapaverolina (THP) (Fig. 2). Per dieci anni questa ipotesi venne rifiutata dal mondo scientifico sino a quando si scoprì che, non solo si formava la tetra-idropapaverolina, ma l'estrema reattività dell'acetaldeide portava alla formazione di altri prodotti di condensazione con vari neurotrasmettitori, dando luogo a nuovi mediatori dell'impulso con caratteristiche diverse dalle originali che andavano ad interferire con la normale funzione cerebrale.



**Fig. 2.** - Molecola di a) tetra-idropapaverolina (THP); b) morfina.

Da allora, la ricerca ha prodotto tutta una serie di conoscenze che ci hanno fatto comprendere l'importanza delle reazioni molecolari nel divenire delle emozioni e della dipendenza da sostanze. Molto si è appreso su questo aspetto ed oggi siamo in grado di valutare alcuni dei meccanismi biologici che sono alla base della dipendenza. Questi meccanismi, in genere, non differiscono tra uomo e donna: eppure alcuni aspetti sono peculiari di quest'ultima. Di tutte le possibili peculiarità del rapporto dell'alcol con la donna, negli ultimi anni appare sempre più interessante quanto sta emergendo riguardo uno dei momenti più attesi e desiderati dalla donna: il periodo della gravidanza.

### La sindrome fetoalcolica

Le prime segnalazioni degli effetti nocivi del consumo di alcol in gravidanza risalgono, nella letteratura medica moderna, alla fine degli anni '60 del secolo scorso e hanno permesso di conferire chiarezza scientifica a quanto già tramandato dall'antichità come raccomandazioni se non, addirittura, come credo religioso al fine di favorire la nascita di bambini sani.

La casistica di Lemoine del 1968, che riguardava l'osservazione di "anomalie in 121 figli di genitori alcolisti, ebbe poca diffusione e scarso impatto nel mondo scientifico [1].

Soltanto nel 1973 l'associazione fra consumo di alcol in gravidanza e una sindrome caratteristica nei figli nati da tali gravidanze fu ben evidenziata da Ken Jones *et al.* in una serie di lavori pubblicati su *Lancet* [2, 3]. Da allora le casistiche sono divenute sempre più frequenti ed hanno permesso di definire meglio la "sindrome fetoalcolica" (FAS) come caratterizzata da:

- pattern caratteristico di anomalie facciali;
- ritardo della crescita;
- danno cerebrale, che spesso si manifesta con difficoltà intellettuali o problemi comportamentali;
- consumo di alcol da parte della madre durante la gravidanza.

Con l'ampliarsi delle segnalazioni e con una maggior attenzione al problema è emerso che i casi di "piena espressione della FAS" sono solo la punta emergente di un iceberg costituito da tutti gli effetti dannosi che l'alcol come teratogeno può causare nel corso della gravidanza. E così, accanto alla sindrome fetoalcolica completa, ne sono state osservate delle forme a sintomatologia più sfumata, definite come "FAS parziali", ed è stata descritta tutta una serie di effetti (*alcohol related effects*) che si possono esplicitare come malformazioni congenite (*alcohol related birth defects* o ARBD) o come anomalie neurocomportamentali (*alcohol related neurodevelopmental defects* o ARND) [4].

I bambini colpiti da FAS spesso vengono riconosciuti come problematici solo nel momento del loro ingresso nella scuola dove, a causa del danno cerebrale riportato prima della nascita, non sono in grado di apprendere le nuove abilità che la scuola richiede loro [5]. Essi presentano infatti difficoltà nell'apprendimento verbale, nella memoria, nelle abilità visuo-spaziali, nell'attenzione, nelle abilità logico-matematiche, nella velocità di elaborazione delle informazioni, nelle funzioni esecutive ed in altre aree ancora [6, 9].

La conoscenza dei potenziali effetti nocivi dell'alcol sul prodotto del concepimento ha avuto una diffusione capillare negli USA, grazie anche all'interessamento dei "media", determinando una risposta emotiva forse esagerata, definita da taluni autori un *moral panic*, che nei suoi risvolti più pessimisti o eccessivi prendeva in considerazione che da parte dei sanitari venisse proposta l'interruzione della gravidanza in donne con problemi di alcolismo.

Tralasciando queste situazioni limite, che sicuramente possono essere prese in considerazione soltanto in gestanti con gravi problemi di alcol che hanno subito numerosi ricoveri per patologie direttamente o indirettamente correlate all'alcol, i numerosi studi di epidemiologia condotti in diverse popolazioni hanno permesso di evidenziare ormai alcuni fatti certi:

1) l'alcolismo materno in gravidanza è la più frequente causa prevenibile di ritardo mentale dell'infanzia [4];

2) l'alcol si comporta come un teratogeno. I reali meccanismi con cui l'alcol esplica la sua azione nociva non sono in realtà ben noti. Sono state prese in considerazione numerose ipotesi. Fra queste:

- un effetto tossico diretto dell'etanolo;
- la tossicità indotta da cataboliti dell'alcol, quali l'acetaldeide;
- la produzione di radicali liberi dell'ossigeno;
- l'inibizione delle molecole di adesione cellulare (LI) [10-13].

Così come non è noto il meccanismo patogenetico dell'alcol sul prodotto del concepimento, è poco chiaro quali siano le quantità di alcol da potersi ritenere sicure, né se prodotti alcolici diversi, quali vino, birra, superalcolici, possano esplicitare effetti nocivi diversi [14].

Si sa che l'assunzione di grandi quantità di alcol durante la gravidanza, come avviene nelle donne con dipendenza da alcol, provoca la nascita di bambini affetti da FAS nel 40% dei casi. Vi sono molte ipotesi per spiegare come mai non tutte le donne alcoliste possano dare alla luce bambini con FAS, tuttavia nessuna è ancora definitiva. Studi recenti hanno dimostrato che anche consumi di molto inferiori alla soglia oltre la quale si parla di abuso alcolico si correlano con deficit nel bambino e quindi con la presenza di forme incomplete di FAS: anche quantità moderate, quindi, possono essere pericolose per l'avvenire del bambino e per il suo sviluppo psicofisico [15]. La variabilità con cui tale sindrome si presenta è sicuramente correlata a differenze individuali che vanno da un diverso patrimonio genetico, per esempio enzimatico, alle diverse abitudini di vita, fino ai differenti stili di consumo [16].

Gli studi più attendibili condotti all'estero riportano dei tassi di prevalenza che variano dallo 0,3 al 3 ogni 1000 nati, con una variazione dovuta al metodo usato per stimare tale prevalenza [4]. Le conoscenze più aggiornate di cui oggi disponiamo sull'epidemiologia della FAS provengono dai numerosi studi effettuati negli Stati Uniti, molti dei quali nelle riserve indiane e nella Repubblica Sudafricana [17].

Uno dei maggiori fattori di rischio evidenziati dalla ricerca è costituito dal basso livello socio-economico in gruppi di popolazione che presentano alti livelli di consumo e l'abitudine a consumare grandi quantità di alcol in una sola occasione (*binge drinking*) con conseguenti forti intossicazioni [16]. Molti degli studi epidemiologici condotti nei vari paesi del mondo [18, 19] non sono però applicabili del tutto alla popolazione italiana. Gli studi effettuati in Sud Africa, per esempio, in regioni individuate perché gravate da elevati tassi di alcolismo nella popolazione generale, sono influenzati da notevoli fattori di disturbo, quali denutrizione, elevata prevalenza di malattie infettive e standard di vita non sovrapponibile a quello presente in Italia.

La situazione europea potrebbe essere diversa, inoltre, dal momento che nel Sud Europa la tendenza al *binge drinking* è meno frequente ed il livello socio-economico è generalmente più elevato. Tuttavia si deve considerare che i consumi medi sono sovrapponibili, se non superiori, ai paesi in cui la FAS mostra un'elevata incidenza; inoltre il consumo di alcolici è rappresentato prevalentemente dal vino, in cui sono presenti delle microcomponenti (resveratrolo, ecc.), i cui effetti potrebbero, in qualche modo, attenuare i danni prodotti dall'alcol. È per questo motivo che una

delle chiavi di volta per il progresso della conoscenza di tale sindrome è rappresentato dalla possibilità di comparare il suo manifestarsi nelle diverse popolazioni, portando avanti le ricerche in un ambito collaborativo internazionale.

I National Institutes of Health (NIH) statunitensi hanno affermato ufficialmente che il consumo di alcolici in gravidanza, in qualsiasi quantità, è altamente dannoso per il feto e va quindi assolutamente evitato.

In Italia, a differenza di altri paesi, non esistono dati sulla prevalenza di questa condizione patologica.

L'assenza di diagnosi di tale sindrome viene definita dalla comunità scientifica internazionale come "il paradosso italiano": in un paese come l'Italia, dove si contano circa 4 000 000 di persone, tra alcolisti e abusatori e solo il 40% delle donne non consuma alcolici, è sicuramente necessario ed indispensabile chiarire se davvero non esistano individui colpiti da questa sindrome.

Il Centro di Riferimento Alcolologico della Regione Lazio ha voluto effettuare una prima indagine pilota conoscitiva sui consumi alcolici delle donne in gravidanza [20]. Su 122 donne in gravidanza intervistate all'interno dell'Istituto di Ginecologia del Policlinico Umberto I a Roma, si è evidenziato che circa il 50% continua a bere bevande alcoliche anche durante la gravidanza (Tab. 1) ed il 10% beve quantità che possono essere considerate ad alto rischio di provocare danni sul bambino.

Infine, solo una piccola percentuale di donne cambia le proprie abitudini alcoliche durante la gravidanza (o, addirittura, inizia a consumare alcol), mentre la maggior parte smette di fumare (Tab. 2).

Di notevole importanza è che una piccola parte (2%) ha iniziato a bere alcolici durante la gravidanza, probabilmente per il persistere di stereotipi che

vengono continuamente riproposti in queste condizioni o per le cattive informazioni che vengono propagate attraverso i mezzi d'informazione. È chiaro, comunque, che questi dati giustificano il sospetto che anche in Italia i bambini possano riportare danni dovuti all'effetto nocivo dell'alcol, ma niente si sa sulla specificità con cui tali danni potrebbero presentarsi. È evidente il costo sanitario che può derivare da questa patologia, dal momento che l'alcol danneggia potenzialmente qualsiasi organo nei bambini che vi sono esposti. I bambini con FAS hanno quasi sempre bisogno di cure mediche a causa delle patologie conseguenti all'esposizione all'alcol in utero. Il tipo di patologia, inoltre, è tale da interferire con la capacità di adattamento del bambino all'ambiente per tutto l'arco della sua vita. I disturbi dell'apprendimento ostacolano la progressione negli studi con evidenti risvolti anche al momento del loro ingresso nel mondo del lavoro.

Gli adolescenti con FAS incorrono facilmente in problemi legali poiché i disturbi cognitivi e psicologici derivanti da questa condizione spesso si accompagnano, in adolescenza, a comportamenti devianti [21]. I costi di questa condizione si esprimono, dunque, in termini di spese mediche, necessità di un'assistenza speciale con insegnanti di sostegno a scuola, stato di disoccupazione con tutti i disagi che ne derivano, comportamenti antisociali.

In conclusione, riteniamo che questa sia una delle problematiche emergenti con cui il nostro paese è chiamato a confrontarsi nei prossimi anni per stabilire le linee di prevenzione, d'intervento e di programmazione sanitaria utili al miglioramento dello stato di salute del cittadino e del suo diritto ad un pieno inserimento nella vita sociale.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 30 luglio 2003.

**Tabella 1.** - Assunzione di bevande alcoliche prima e durante la gravidanza

Abitudini alcoliche (%)	Prima	Durante
<b>Bevono</b>	61,5	52,5
<b>Non bevono</b>	38,5	47,5

**Tabella 2.** - Modificazioni del consumo di alcol e tabacco rispetto al mese precedente la gravidanza

Modificazioni delle abitudini	Alcol	Tabacco
<b>Si</b>	22,3	70,4
<b>No</b>	77,7	29,6

## BIBLIOGRAFIA

1. Lemoine P, Harrousseau H, Borteyru JP. Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observees a propos de 127 cas. *Ouest Med* 1968;21:476-82.
2. Jones KL, Smith DW, Ullendland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offsprings of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1:1267-71.
3. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999-1001.
4. Stratton K, Howe C, Battaglia F (Eds). *Fetal Alcohol Syndrome*. Washington (DC): National Academy Press; 1996.
5. Aase JM. Clinical recognition of FAS: difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Health Res World* 1994;18(1):5-9.
6. Janzaen LA, Nanson JL, Block GW. Neuropsychological evaluation of preschoolers with fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratology* 1995;17(3):273-9.

7. Mattson SN, Riley EP, Delis DC, Stern C and Jones KL. Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(5):810-6.
8. Olson HC, Feldman JJ, Streissguth AP, Sampson PD, Bookstein FL. Neuropsychological deficits in children with fetal alcohol syndrome: Clinical findings. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(9):1998-2012.
9. Kodituwakku PW, Handmaker NS, Cutler SK, Weathersby EK, Handmaker SD. Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(6):1558-64.
10. Michaelis EK, Michaelis ML. Cellular and molecular bases of alcohol's teratogenic effects. *Alcohol Health Res World* 1994; 18(1):17-21.
11. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: Partial basis for the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(2):378-86.
12. Chen S, Sulik KK. Free radicals and ethanol induced cytotoxicity in neural crest cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(6):1071-6.
13. Maier SE, Chen W, West JR. The effects of timing and duration of alcohol exposure on development of the fetal brain. In: Abel EL (Ed.) *fetal alcohol syndrome: from mechanism to prevention*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1996. p. 27-50.
14. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol exposed children. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(6):1070-6.
15. Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal alcohol exposure and neurobehavioral development: where is the threshold? *Alcohol Health & Res World* 1994;18(1):30-6.
16. Abel EL & Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratology* 1995;17(4):445-62.
17. Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charness ME, Foroud TM, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR. Prenatal alcohol exposure: Advancing knowledge through international collaborations. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(1):118-35.
18. May PA, Brooke L, Gossage JP, Cruxford J, Adnams C, Jones KL, Robinson L, Viljoen D. The epidemiology of FAS in a South African Community in the Western Cape Province. *Am J Pub Health* 2000;90(12):1905-12.
19. May PA, McCloskey J, Gossage JP. Fetal Alcohol Syndrome among American Indians: Epidemiology, Issues and research, pp 321-369. In: Mail PD, Heurtin-Roberts S, Martin SE, Howard J (Ed.). *Alcohol use among American Indians: multiple perspectives on a complex problem*. Bethesda MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research; 2002. (NIAAA Monograph, 37).
20. Kodituwakku PW, Fiorentino D, Piccione MG, Coriale G, Deiana L, Furano S, Sabelli V, RomeoM, Ceccanti. Quantity and frequency of drinking during pregnancy in a sample of Italian women. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(5):32A.
21. Thomas SE, Kelly SJ, Mattson SN, Riley EP. Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(2):528-33.