

# State of the Art - Okulär teratologi

---

## Viktig information till läsarna:

Författarna till detta dokument, eventuella granskare och utgivaren av dokumentet har gjort stora ansträngningar för att försäkra sig om att behandlingar, läkemedel och doseringar som nämns i dokumentet är korrekta och att informationen i dokumentet ansluter sig till vetenskap och klinisk erfarenhet vid publikationstillfället. Kunskapen om olika sjukdomstillstånd och deras behandling förändras dock successivt. Kontinuerlig forskning, ökande klinisk erfarenhet, rimliga åsiktsskillnader mellan olika auktoriteter, unika aspekter på den enskilda kliniska situationen och möjligheten av felaktighet i dokumentet pga den mänskliga faktorn under framställandet av ett dokument, kräver dock att läsaren använder sitt eget individuella omdöme, när vederbörande fattar kliniska beslut, och att läsaren nödvändigt kontrollerar informationen i dokumentet via andra kunskapskällor. Läsaren uppmanas särskilt att noga genomläsa fabrikantens produktinformationen för varje läkemedel, innan det förskrivs eller administreras, speciellt om läkemedlet är obekant för läsaren eller om det användes sällan.

---

## Innehåll

[Definitioner och principer](#)

[Embryologi](#)

[Epidemiologi](#)

[Humana teratogener](#)

[Humana okulära teratogener](#)

[Utredning](#)

[Behandling? Prevention!](#)

[Framtiden](#)

[Handböcker](#)

[Referenser](#)

[Dokumentinformation](#)

Mer information finns i

[Kliniska riktlinjer - Okulär teratologi](#)

---

## Definitioner och principer

### Teratologi

Teratologi är läran om fosterskador. Denna vetenskapsgren behandlar orsaker till, mekanismer för och manifestationer av strukturella eller funktionella utvecklingsavvikelser. Ett teratogen kan vara en drog, ett läkemedel, ett kemiskt ämne, ett virus eller någon annan fosterskadande faktor eller brist, vars aktivering under den embryonala eller fetala perioden ändrar morfologin eller den efterföljande funktionen hos barnet i den postnatala perioden (Shepard 1979). Det kan också definieras genom sin förmåga att åstadkomma en kongenital defekt.

Teratologi är studiet av "teras". Ordet teras kommer från grekiskan och betyder "någonting som är utanför det normala". Det kan vara en gudomlig skönhet som en sjujungfru eller ett motbjudande monster som den enögda cyklopen i Odysseen.

Teratologiska principer

Några av de allmänna principer som finns inom teratologin följer nedan (Wilson & Fraser 1977).

### **1. Mottagligheten för ett teratogen beror på mottagarens genotyp och det sätt på vilket denna samverkar med miljöfaktorer.**

Det är välkänt att inte alla barn som exponeras för ett toxiskt ämne blir skadade. Fostrets genotyp, ämnets absorption, metabolism och avgiftningsförmåga samt hastigheten med vilken överföringen genom placenta sker, varierar hos mödrar och deras foster.

### **2. Mottagligheten för teratogener varierar med utvecklingsstadiet vid tiden för exponering.**

Embryot eller fostret är mer känsligt för teratogena ämnen under vissa perioder i utvecklingen. Påverkan under preimplantationsperioden orsakar mycket sällan morfologiska skador beroende på att ägget vanligen dör. Under organogenesen däremot är embryot mycket känsligt och en exponering kan förorsaka mycket stora morfologiska förändringar. Den känsligaste perioden föreligger under ett relativt kort skede mellan groddbladsdifferentieringen (gastrulering) och bildandet av de större organen. Allteftersom organogenesen fortsätter under den senare delen av den embryologiska perioden minskar både teratogeniciteten och letaliteten. Under den följande fetala perioden genomgår fostret snabb tillväxt, differentiering och mognad av vävnader och organfunktioner och är mindre känsligt för morfologiska förändringar.

### **3. Teratogena ämnen verkar på specifika sätt (mekanismer) på celler och vävnader som är i utveckling, då de initierar onormal embryogenes (patogenes).**

Skadliga ämnen kan verka på olika sätt och, motsatt, olika etiologiska ämnen kan förorsaka förändringar genom samma mekanism. De tidigaste förändringarna under embryologitiden är ofta svåra att upptäcka, och för att bli manifesterade måste mekanismerna leda till uppenbara förändringar av celler och vävnader. Celler i utveckling kan ändras på flera sätt såsom genom mutation, kromosombrott, mitotisk interferens, ändrad nukleinsyreintegritet eller funktion, avsaknad av normala prekursorer eller substrat, ändrade energikällor, ändrade membrankarakteristika, osmolär obalans eller enzymhämmning. Konsekvenserna kan bli reducerad celledöd, ändrade cellinteraktioner, reducerad biosyntes, hämmad morfogenetisk rörelse eller mekanisk disruption av vävnader.

### **4. De slutliga manifestationerna av störd utveckling är död, missbildningar, tillväxthämning och funktionsstörning.**

Reaktionen mot ett toxiskt ämne hos det tidiga embryot före dess differentiering är död. Under den embryologiska perioden reagerar embryot med missbildning och under den fetala perioden med tillväxthämning och funktionsstörning.

## Okulär teratologi

Många teratogener har effekt på ögonen. Oftalmologer kan vara till stor hjälp i diagnosticerandet av teratogena syndrom, därför att vi har möjlighet att observera små anomalier som har uppstått under en specifik, kort period i den prenatala utvecklingen. Dessa skador ger symtom som kan mätas med enkla, ganska exakta metoder, som varken är smärtsamma, invasiva eller farliga för barnet. Vidare är den humana embryonala ögonutvecklingen känd i detalj och är tämligen lika för de flesta däggdjur. Den lämpar sig därför väl för jämförande studier genom djurförsök. Djurmodeller kan bli en god information om känsliga perioder för missbildningarnas tillkomst och etiologiska orsaker till defekterna.



## Embryologi

En graviditet sträcker sig över 266 dagar (38 veckor) från befruktningen eller 280 dagar (40 veckor) räknat från början av den sista menstruationen (gestationsåldern). Det befruktade ägget implanteras i uterus under andra veckan (dag 7 till dag 12-14 efter befruktning). Gastrulationen sker under tredje veckan då primitivstrimman och det embryonala ektodermet börjar bildas. Neuroektodermet med neuralröret och Crista neuralis blir synliga och hjärtat, blodkärlen och förstadierna till ögon och öron börjar utvecklas. Den embryologiska perioden sträcker sig från fjärde till

åttonde veckan (dag 18-20 tom dag 55-60). Detta är de fem viktigaste veckorna i utvecklingen eftersom alla större organ börjar utvecklas under denna period. De tre groddbladen differentieras till olika vävnader och organ. I slutet av embryonalperioden börjar embryot likna en människa med hjärna, hjärta, lever, extremiteter, öron, näsa och ögon.

Fetalperioden (vecka 9 tom 38) kännetecknas av kroppstillväxt och differentiering av organsystemen. En snabb kroppstillväxt sker under denna period, särskilt under vecka 9-20, och viktökningen är mycket stor under de allra sista graviditetsveckorna, samtidigt som huvudtillväxten saktar av. Fram till denna tidsperiod är fostret oförmöget till extrauterin existens, huvudsakligen beroende på immaturitet hos andningsorganen. Detaljerade data beträffande människans utveckling finns i t ex Moores "The developing human" (Moore 1993) och "Langman's Medical embryology" (Sadler 1995). En kort tabell som visar ögonens utveckling finns nedan och i en översikt om okulär teratologi (Strömland et al 1991).

**Tabell 1:** Ögonutveckling hos människan (från Strömland K, Miller M. Ocular teratology. Tasman W, Jaeger EA (ed) i Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, 1993, kap 39, s 4).

Ungefärlig ålder efter befruktning			Crown Rump	
mån	vecka	dag	längd (mm)	Utveckling
1	3	22	2-3,5	Sulcus opticus synlig i framhjärnan
		24	2,4-4,5	Sulcus opticus omvandlad till blåsa Ögonblåsan får kontakt med ytektodermet Linsplakoden börjar förtjockas
	26	3-5	Ögonblåsan omgiven av mesenkym från Crista neuralis	
2	5	28	4-6	Ögonblåsan börjar invagineras och bilda ögonbägaren Linsgropen bildas genom att linsplakoden invagineras Retinalanlaget förtjockas, marginalzon bildad
		32	5-7	Ögonblåsan invaginerad och ögonbägarna bildade Fissura optica avgränsad Retinalanlaget består av: Membrana limitans externa, proliferativ, primitiv och marginal zon och Membrana limitans interna Nervus oculomotorius bildad
	33	7-9	Pigment i yttre lagret av ögonbägaren Arteria hyaloidea växer genom Fissura optica Linsgropen slutas till en linsblåsa omgiven av intakt linskapsel Ytektodermet basalmembran helt bildad Primära linsfibrer bildas Nervi trochlearis och abducens synliga	
6	37	8-11	Kanterna av Fissura optica i kontakt Tunica vasculosa lentis bildad Ganglion ciliare bildat	

	41		11-14	Ögonlocksveckan bildade Retina består av: inre neuroblastlager, Chevitz fiberlager, proliferativ zon, yttre neuroblastlager
	7	44	13-17	Sekundära linsfibrer bildade Linsblåsans kavitet utfylles Främre kammaren börjar bildas
		48	16-18	Ganglioceller ger upphov till nervfiberlager
	8	51	18-22	Kornealendotelet differentierat Ögonbägaren är 1 mm Fibrer från synnerven når hjärnan Kaviteten i optikusstjälken utfylles Linskaviteten utfylles, sutur synlig Acellullärt kornealstroma bildat
3	9	(54) (57)	23-28 27-31	Kondensering av sklera finns Sekundär glaskropp formas Första tecknet på ciliarutskott och iris
	10			Ögonlocken slutas
	12			Rudimentära tappar och stavar synliga Arteria hyaloidea börjar atrofiera mot synnervshuvudet; grenar av Arteria centralis retinae bildas Ciliarmuskeln synlig Ögonaxeln riktad framåt
4				Sfincter pupillae differentieras Tunica vasculosa lentis börjar atrofiera
	5		320	Ögonfransar synliga Korioideas lager fullständiga
	6		385	Ögonlocken börjar öppnas, ljusperception
	7		435	Pupillarmembranen börjar atrofiera
	8		475	Retinas lager utvecklade utom i makula
	9		500	Fullständig återbildning av pupillarmembran och Arteria hyaloidea har skett Tårkanalen kanaliserad



## Epidemiologi

Teratologi kräver ett multidisciplinärt samarbete med skilda specialiteter såsom epidemiologi, pediatrik, genetik, obstetrik, toxikologi, oftalmologi, kardiologi, odontologi, biokemi och många andra. Allmänheten har också blivit intresserad av möjliga etiologiska orsaker till fosterskador.

Upptäckten av ett nytt teratogen har ofta börjat med att uppmärksamma läkare iakttagit ovanliga symtom hos några få barn. Detta skedde bl a då rubellaembryopati upptäcktes av Gregg (Gregg 1941). Följden blir en insamling av fler fall. En retrospektiv studie av barn med liknande fynd genomförs och, om möjligt, även en prospektiv studie. Både framåtblickande, prospektiva, kohortstudier och bakåtblickande, retrospektiva, fall-kontroll-studier används, ibland även kombinerade.

En kohortstudie börjar vanligen med att studera dels ett antal individer exponerade för att studera dels misstänkt toxiskt ämne och dels en kontrollgrupp. Båda grupperna följs sedan upp. Nackdelen med kohortstudier är den höga kostnaden och att de kräver lång uppföljning. Eftersom många utvecklingsanomalier är sällsynta krävs ett stort antal individer för att säkerställa även några få fall.

I fall-kontroll-studier insamlas en grupp fall och en kontrollgrupp och deras uppgifter om exponering för det misstänkta toxiska ämnet jämförs. Ett stort problem är svårigheten att värdera tillförlitligheten i uppgifterna om tidigare exponeringar.

Även registersystem av olika slag används inom teratologin. Ett "surveillance system" används för att upptäcka plötsliga eller gradvisa förändringar i incidensen av specifika malformationer. I Sverige har Socialstyrelsen inrättat ett missbildningsregister och sådana register finns runt om i världen. En nackdel är att mycket få ögonmissbildningar rapporteras eftersom ögonläkare troligen inte känner till existensen av missbildningsregistret. Detta gör att vi inte har ett säkert antal ögonmissbildningar registrerade i Sverige, vilket försvårar bl a teratologiska undersökningar.



## Humana teratogener

Ungefär 3% av alla nyfödda upptäcks ha någon form av medfödd avvikelse som kräver medicinsk intervention. Med stigande ålder hos barnet fördubblas antalet. För tidigt födda och dödfödda barn har signifikant högre frekvens av medfödda missbildningar. Bland spontant aborterade embryon och foster varierar frekvensen av strukturella avvikelser mellan 7 och 24%. Man har uppskattat att orsakerna till kongenitala defekter är specifikt teratogena ämnen i 8-10%, monogena i 15-25%, kromosomala i 15-28% och okända (inkl multifaktoriella) i 40-60% av fallen (Shepard 1986).

De tre största teratogena katastroferna under 1900-talet är rubellaembryopati, talidomidembryopati och fetalt alkoholsyndrom.

**Tabell 2:** Ämnen och faktorer som har fosterskadande verkan hos människan. Från: Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents. 8 ed. 1995, xxv*

### Säkerställda teratogener

Strålning	Metabolisk obalans hos modern
Atomvapen	Alkoholism
Radiojod	Korionvilliprov (före dag 60)
Terapeutisk	Kretinism, endemisk
.	Diabetes
Infektioner	Folsyrebrist
Cytomegalvirus (CMV)	Feber
Herpes virus hominis I och II?	Fenylketonuri och Sjögrens syndrom
Parvovirus B-19 (Erytema infectiosum)	Reumatisk sjukdom och medfött hjärtblock
Rubellavirus	Viriliserande tumörer
Syfilis	.
Toxoplasmos	.
Varicella virus	.
Venezuelan equine encephalit virus	.
Läkemedel och kemikalier	.

Aminopterin och metylaminopterin	Litium
Androgener	Kvicksilver, organiskt
Busulfan	Metylenblått via intraamniotisk
Kaptopril	injektion
Klorobifenyl	Metimazol
Kokain	Penicillamin
Antikoagulantia av kumarintyp	13-cis-Retinoinsyra (Isotretinoin)
Cyklofosamid	Tetracycliner
Dietylstilbestrol	Talidomid
Difenylhydantoin	Toluenmissbruk
Enalapril	Trimetadion
Etretinat	Valproinsyra
Jodider och struma	.
<b>Möjliga teratogener</b>	Föga sannolika teratogener
Tillfällighetsdrinkande	Agent Orange
Karbamazepin	Bedövningsmedel
Rökning	Aspartam
Kolchicin	Aspirin (men aspirin under graviditetens andra hälft kan öka risken för hjärnblödning under förlossningen)
Disulfiram	Bendectin (medel mot illamående)
Ergotamin	Droger (marijuana, LSD)
Högt vitamin A	Metronidazol (Flagyl)
Bly	Orala antikonceptionsmedel
Primidon	Progesterogener (Hydroprogesteron och Medroxiprogesteron)
Kinin, suiciddoser	Rubellavaccin
Streptomycin	Spermiedödande medel
Zinkbrist	Videobandspelare och elektromagnetiska vågor
.	Ultraljud



## Humana okulära teratogener

Denna översikt fokuseras på teratogener med säkerställda effekter på ögonen. Inga rapporter om enstaka eller ett fåtal exponeringar har tagits med. För utförligare beskrivning hänvisas till Strömmland K, Miller M: Ocular teratology; Tasman W, Jaeger EA (ed) i: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, 1993, kap 39.



## Utredning

När man står inför ett barn med medfödd missbildning bör en särskild utredning beträffande möjlig etiologi göras. En noggrann anamnes görs där det bör ingå uppgifter om ärftlighet hos båda föräldrarna, syskonen och de närmaste släktingarna, beträffande medfödda sjukdomar och missbildningar samt om sjukdom hos modern, särskilt diabetes. Moderns ålder, tidigare graviditeter samt komplikationer och eventuella spontanaborter noteras. Moderns hälsotillstånd under graviditeten, särskilt den tidiga,

penetreras rörande intag av särskilda födoämnen, läkemedel eller alkohol, förekomst av kraftigt illamående, blödning, infektion eller annan sjukdom samt form av arbete under graviditeten. Även uppgifter om faderns arbete noteras. Problem vid förlossningen efterfrågas. Barnets födelsevikt och -längd, huvudomfång, Apgarscore, liksom eventuella stigmata och större och mindre missbildningar noteras. Ansiktet och kroppen inspekteras beträffande större och mindre missbildningar och avvikelser fotograferas. Förändringar i ögonlock som ptos och små ögonspringor, ögonens storlek, förändringar som kolobom i iris, uvea och synnerv, katarakt och förändringar i ögonbottnar inklusive synnerver noteras. Ansiktutseendet och övriga tecken på om de överensstämmer med något känt syndrom bedöms. Den tidiga utvecklingen under nyföddhetsperioden och de första levnadsåren penetreras.

Beträffande ögon- och synutveckling hos barnet noteras tidpunkten för säker blickkontakt, nystagmus, skelning och synliga förändringar i ögonen. En noggrann ögonundersökning, som omfattar synprovning med metoder anpassade till barnets ålder och utvecklingsnivå, refraktionsbestämning, undersökning av motilitet, främre och bakre segment och ögonbottnar inklusive fotografering genomförs. Om möjligt görs en synfältsundersökning. Eventuellt utförs en elektrofysiologisk undersökning som ERG och VEP. Ibland måste undersökningarna göras i narkos om man eljest inte kan få tillförlitliga undersökningsresultat.

En pediatrik undersökning genomförs, där särskild hänsyn tas till missbildningar, psykisk och somatisk utveckling samt eventuell intrauterin infektion. Ytterligare undersökningar behöver ofta utföras, t ex röntgen med hjälp av datortomografi eller magnetkameraundersökning. Utvecklingsbedömning av psykolog är ofta nödvändig.

## 1. Teratogener verkande genom modern

### Intrauterina infektioner

#### Rubella

1941 upptäckte Norman Gregg ögonläkaren ett ovanligt stort antal fall av kongenital katarakt i Australien (Gregg 1941). Han konstaterade att en tidig period i graviditeten hos dessa barns mödrar sammanföll med en period med svår epidemisk rubella 1940. Man fann att alla mödrarna hade haft röda hund tidigt i graviditeten, ofta under första eller andra graviditetsmånaden (Alford & Griffiths 1983). Barnen hade en kombination av kongenitala hjärtfel och missbildningar av ögon, öron och andra organ. Greggs rapport är en handledning i hur man genomför en teratologisk undersökning. Han observerade några få egna fall med likartad patologi, samlade ytterligare fall från kolleger och frågade ut mödrarna. Han drog sedan slutsatsen att en enda gemensam faktor fanns under en kort och definierad period under graviditeten, vilket gjorde att han kunde ge en säker och detaljerad beskrivning av de kliniska manifestationerna av kongenital rubella.

Infektionen kan antingen gå spårlöst förbi, varvid barnet föds normalt, eller i den andra extrema situationen orsaka abort eller dödföddhet eller ge multipla fosterskador. En vidare komplikation är att moderns infektion ofta är subklinisk och ändå kan resultera i ett allvarligt skadat barn.

De ögonskador som är aktuella är katarakt (80% bilateralt), mikroftalmus, pigmentretinopati, kornealopaciteter, glaukom, irishypoplasi och minskad reaktion för atropin. De viktigaste somatiska manifestationerna är intrauterin tillväxthämning, hjärtfel, anomalier i det centrala nervsystemet, hörsel- och språksvårigheter. Katarakt och hjärtfel härrör från infektion under de första åtta graviditetsveckorna och dövhet från infektion under de första 16 veckorna. Katarakt anses uppstå från 26 till 57 dagars gestation (12-43 dagar efter befruktning). Retinopatin orsakas i perioden 16-131 dagar och kolobom efter 32-50 dagars gestation (Miller E et al 1982). Inga defekter anses uppstå efter 16 veckors graviditet. Frekvensen av kongenital infektion är mycket hög (91%) när symtomatisk rubella uppträder under första trimestern (Thompson & Tobin 1970) men sjunker snabbt under den andra trimestern, möjligen pga att placenta då är fullt utvecklad.

Rubellaretinit är en av de vanligaste ögonförändringarna hos barn med kongenital rubella (Krill 1967). Ett typiskt fynd är spridda pigmentdepositioner, vanligen med den största tätheten i makula. Ibland är pigmentet spiculaformat liknande det som förekommer vid retinitis pigmentosa, vilket därför är en differentialdiagnos till rubellaretinit. Här är elektrofysiologi ett hjälpmedel när man ställer diagnos.

Pigmentretinopati är också ett vanligt tecken på andra kongenitala infektioner av toxoplasma, cytomegalvirus, herpes- och varicella-zostervirus.

Rubella är numera en sällsynt sjukdom tack vare vaccinationen av flickor före deras fertilitetsperiod (Herrman 1991).

## Toxoplasmos

Toxoplasmos orsakas av *Toxoplasma gondii*, en parasit med komplicerad livscykel. Infektionen kan vara medfödd eller förvärvad. Om modern infekteras tidigt i graviditeten resulterar det i fosterdöd, medan infektion i mitten av graviditeten ger en utbredd sjukdom hos fostret, som resulterar i abort eller svår skada. Infektion sent i graviditeten ger akuta tecken på toxoplasmos hos barnet med encefalomyelit, korioretinit, synnedsättning. Den gravida modern kan ha lätta symtom eller vara helt symtomfri och ändå kan barnet få svåra fosterskador. Majoriteten av barnen är symtomfria vid födseln, men följer av den kongenitala infektionen upptäcks eller utvecklas senare i livet.

De huvudsakliga kliniska manifestationerna av den symtomatiska formen av toxoplasmos är mikrocefalus eller hydrocefalus, cerebral pares, epilepsi, mental retardation, cerebrala förkalkningar och korioretinit. (Koch et al 1943, Remington & Desmots 1983, Sever et al 1988, Rothova 1993, Meenken 1995). De viktigaste diagnostecknen är kramper, intrakraniala förkalkningar och korioretinit. Toxoplasmos anses vara en av de vanligaste orsakerna till korioretinit, som förekommer hos 80% av barnen med kongenital toxoplasmos och oftast är bilateral. Bakre polen och makula är predisponerade för skada. Sekundära förändringar i andra delar av ögat, som iridocyclit och katarakt, utgör komplikationer till korioretiniten. Mikroftalmus, mikrokornea, anisometri, strabism och nystagmus har också rapporterats (Remington & Desmots 1983). Synnerven kan vara primärt påverkad eller sekundärt pga papillödem.

Utmärkande tecken på intraokulära lesioner på grund av kongenital toxoplasmos hos spädbarn är bilateral påverkan på makularegionen i en väsentligen normal retina, med ett normalt kärlträd som omger härdarna i alla stadier av infektion, snabb utveckling av synnervsatrofi och ofta klara medier även vid allvarlig korioretinit.

Differentialdiagnoser är andra infektiösa kongenitala skador och kongenitala missbildningar som kolobom. Samtidig förekomst av okulära, somatiska och serologiska förändringar vid toxoplasmos brukar emellertid vanligen utesluta en medfödd missbildning.

Det är svårt att göra en prognos vid nya graviditeter hos mödrar med toxoplasma retinokorioidit. Den viktigaste faktorn vid rådgivning är snarare om antikroppstitern ökar under graviditeten än det absoluta värdet på antikroppstitern (Oniki 1983). Man brukar rekommendera återkommande titrering av antitoxoplasma-antikroppar under graviditeten som ett preventivt mått på risken för kongenital toxoplasmos. Graviditeten kan fortsättas om antikroppstitern inte ökar under graviditeten.

## Cytomegalvirus (CMV) infektion

Sjukdomen karakteriseras av att det bildas stora celler som innehåller inklusionskroppar, vilka kan uppstå i alla visceral organ och hjärnan. Den orsakande faktorn är ett stort DNA-virus som är nära besläktat med herpes simplex, varicella-zoster och Epstein-Barr-virus. Många organ infekteras, t ex ögon, lungor, njurar, mag-tarmkanal och det retikuloendoteliala systemet. Aktiv CMV-infektion förekommer hos patienter med AIDS, mottagare av benmärgs- och organtransplantat och hos nyfödda, vilket gör den till en antingen medfödd eller förvärvad sjukdom.

Cytomegalvirus är den vanligaste av alla intrauterina infektioner och finns hos uppskattningsvis 0,5-2% av alla nyfödda barn i USA och andra industrialiserade länder (Kinney et al 1985, Alford et al 1990).

Den mest typiska okulära manifestationen är korioretinit som orsakar allvarlig synnedsättning. Synnervsatrofi, anoftalmus, mikroftalmus, hypoplasi och kolobom av synnerven, katarakt, retinal nekros, myopi och Peters anomali kan också förekomma (Kinney et al 1985, Burns 1959, McCarty et al 1980, Tarkkanen et al 1972, Hittner et al 1976, Christensen 1957, Hennis 1989, Alford 1982, Frenkel et al 1980). Korioretinit orsakad av cytomegalvirus kan inte differentieras från skador orsakade av andra intrauterina infektioner på grundval av sin lokalisering eller sitt utseende. Toxoplasmos är den svåraste



differentialdiagnosen därför att symtomen med cerebral förkalkning, hepatosplenomegali och anemi är typiska för både toxoplasmos och cytomegalvirusinfektion.

## Herpes

Herpes simplex-virus hör till en stor grupp DNA-virus bestående av CMV, varicella zoster-virus och Epstein-Barr-virus. Dessa virus har gemensamma morfologiska tecken och många gemensamma egenskaper, inklusive förmågan att kvarstå livet ut hos den infekterade värden liksom bildandet av intranukleära inklusionskroppar i de infekterade cellerna.

Nyfödda med herpes simplex-infektion kan få ögonpåverkan i form av keratokonjunktivit, korioretinit, mikroftalmus och retinal dysplasi (Nahmias et al 1976). Korioretinit och katarakt, återkommande herpeskeratit och kvarstående kornealsår utgör sekundärkomplikationer efter keratokonjunktivit.

## Varicella-zoster

Karakteristiskt för fetalt varicellasyndrom är hudlesioner som uppträder i form av ärr, motsvarande dermatomens utbredning, atrofiska extremiteter, cerebral atrofi, kramper, låg födelsevikt och skador på skelettet, mag-tarmkanalen och urogenitalia (Laforet & Lynch 1947). En varierande mängd ögonanomalier har också rapporterats som korioretinit (vanligast), anisokori, nystagmus, mikroftalmus, katarakt, kornealopacitet, atrofi och hypoplasi av synnerverna, heterokromi och Horners syndrom (Scrabstein et al 1974, Charles et al 1977, Borzyskowski et al 1981, Cotlier 1978, Brice 1976, Frey et al 1977, Webster & Smith 1977, Savage et al 1973, Lambert et al 1989).

## Syfilis

Kongenital syfilis som tidigare var en vanlig sjukdom förekommer numera sällan i Sverige. Man har emellertid sett en ökning av kongenital syfilis hos barn till unga mödrar med låg socio-ekonomisk ställning och med bristande hälsovård under graviditeten (Mascola et al 1984). Läsaren hänvisas till allmänna läroböcker för beskrivning av medfödd lues.

## Diabetes

Incidensen av större kongenitala missbildningar hos barn till mödrar med diabetes är två till tre gånger högre än för friska populationen (Pedersen et al 1964, Karlsson & Kjellmer 1972, Reece & Hobbins 1986, Diamond et al 1987). Risken är begränsad till patienter med diabetes som uppstått före graviditeten och förekommer inte hos patienter med graviditetsdiabetes. En ökad frekvens spontanaborter och medfödda missbildningar förekommer hos barn till mödrar med vaskulära komplikationer av sin diabetes och dessa tenderar att öka med komplikationernas svårighetsgrad, liksom vid dåligt kontrollerad diabetes under första trimestern (Pedersen et al 1964, Kitzmiller et al 1991, Greene et al 1989, Mills et al 1988a, Mills et al 1988b, Hanson et al 1990).

Kongenitala anomalier hos barn till mödrar med diabetes inkluderar neuralrörs-anomalier, anencefali och missbildningar av hjärta, skelett, njurar, mag-tarmkanal och lungor (Milunsky et al 1982, Soler et al 1976, Cousins 1983). Kaudalt regressionssyndrom (sjöjungfrusyndromet) har beskrivits men detta är mycket sällsynt (Kucera 1971). Det förefaller emellertid inte finnas någon tydlig fenotyp för diabetesembryopati. Alla missbildningar uppkommer p.g.a störd utveckling tidigt i graviditeten.

Beträffande ögonanomalier har en kombination av segmentell hypoplasi av synnerven, synfältsdefekter och normal synskärpa rapporterats hos 17 barn till diabetesmödrar (Peterson & Walton 1977, Kim et al 1989). Författarna drog slutsatsen att förekomst av övre segmentell optikushypoplasi gör maternell diabetes mycket misstänkt. Ptos och ögonlocksokolobom har också beskrivits (Khoury et al 1989).

## Alkohol

### Fetalt alkoholsyndrom

I slutet av 1960-talet rapporterade forskare från Frankrike ett samband mellan alkoholmissbruk hos modern under graviditeten och fosterskador (Lamache 1967, Lemoine et al 1968). Samtidigt gjordes liknande observationer i USA där man gav tillståndet namnet fetalt alkoholsyndrom, FAS (Jones & Smith 1973). Därefter har FAS uppmärksammats i de flesta industrialiserade länder och är idag troligen det vanligaste teratogena syndromet.

Diagnosen FAS ställs, förutom genom anamnesen, enbart på kliniska fynd, vilket gör att man måste vara väl förtrogen med den kliniska bilden. Man har sammanställt diagnoskriterier (Sokol & Clarren 1989), som går ut på att, barnet skall uppvisa tecken från vardera av följande tre kategorier förutom att modern skall ha ett väl dokumenterat alkoholmissbruk under graviditeten:

1. Prenatal och/eller postnatal tillväxthämning (vikt och/eller längd under den tionde percentilen korrigerad för gestationsålder).
2. Manifestationer från centrala nervsystemet (neurologisk skada, utvecklingsförsening, beteendestörningar, intellektuell störning och/eller strukturella avvikelser som mikrocefali eller hjärnmissbildningar).
3. Mindre uttalade missbildningar av skilda organ, t ex hjärta, skelett, genitalia, ögon, öron och ett karakteristiskt ansiktsutseende med korta ögonspringor, bred platt näsrot, förlängt mittansikte, outvecklad maxilla, lång överläpp med otydligt filtrum och tunt läpprött. ([Bild 1](#)). Fetal alcohol effects, FAE, beskriver barn med mindre uttalade skador.

Det är inte troligt att de förändringarna vid fetalt alkoholsyndrom är specifika enbart för påverkan av alkohol utan de kan sannolikt förekomma även vid andra tillstånd. Det är kombinationen av alla symtom och tecken enligt de uppställda diagnoskriterierna och de säkerställda uppgifterna om att modern druckit stora mängder alkohol under graviditeten som avgör om diagnosen FAS/FAE skall ställas.

Mental retardation ingår som ett av diagnoskriterierna vid FAS och är ett mycket allvarligt inslag i barnens skadebild. Alkoholmissbruk under graviditeten anses vara den tredje vanligaste orsaken till psykisk utvecklingsstörning i USA, och FAS anses nu i hela västvärlden vara en av de viktigaste orsakerna till mental retardation (Abel & Sokol 1986). Utvecklingsstörningen är av varierande svårighetsgrad men vanligen lätt eller måttlig. I en undersökning av en grupp svenska barn med lätt mental retardation (IQ 50-70) konstaterades att minst 10% av barnen hade fetalt alkoholsyndrom (Strömmland 1990). De typiska neuropsykologiska störningarna med hyperaktivitet samt koncentrations- och inlärningssvårigheter (Streissguth et al 1994) är ett stort problem under skoltiden (Aronson et al 1985). Man har konstaterat flera slags hjärnmissbildningar som följd av migrationsstörning av nervceller hos barn, som exponerats för alkohol intrauterint (Clarren et al 1978). En mängd organ som hjärta, skelett, neuralrör och njurar kan skadas av alkohol (Smith et al 1981, Goldstein & Arulanantham 1978).

### Ögonförändringar vid FAS

Det vanligaste och tydligaste fyndet i ansiktet vid FAS är korta ögonspringor. Telekantus (ökning av avståndet mellan inre kanti) och kvarstående epikantus förekommer också ofta. Unilateral eller bilateral, vanligen lätt uttalad, ptos förekommer liksom skelning, då oftast esotropi, vilket rapporterats i upp till hälften av fallen (Altman 1976, Miller et al 1981, Strömmland 1985). Mikroftalmus kan förekomma men kan vara svår att identifiera utan biometri, om den inte är unilateral eller mycket uttalad. Refraktionsfel finns också hos dessa barn. Allt från grav myopi till måttlig hyperopi och synnedsättning är vanlig (Miller et al 1981, Strömmland 1985, Chan et al 1991). En mängd förändringar i främre segmentet och media förekommer, exempelvis mikrokornea och kornealopaciteter, främre kammarvinkelanomalier, irisdefekter och kombinationer av dessa missbildningar, som Peters och Axenfeldts anomali, glaukom, katarakt och persisterande hyaloid (Altman 1976, Miller et al 1981, Strömmland 1985, Chan et al 1991, Miller et al 1984). En ökning av kornealkurvaturen har också beskrivits (Garber 1984). Många fundusanomalier har observerats, vanligen bestående av unilateral eller bilateral opticushypoplasi, som finns hos upp till hälften av de skadade barnen (Strömmland 1985, Chan et al 1991, Miller et al 1984, Hinzpeter 1992). ([Bild 2](#)). Nystagmus och grav synnedsättning förekommer i de mest uttalade fallen av opticushypoplasi. Retinalkärlen, främst artärerna, är ofta slingriga och har onormal vidd samt löper på avvikande sätt över retinalytan.

I korthet är typiska barn med FAS små, lätt mentalt retarderade och hyperaktiva. De har mikrocefalus och ett karakteristiskt ansiktsutseende med korta ögonspringor, en bred platt näsrot, en liten uppnäsa

och en lång överläpp med dåligt utvecklat filtrum. De vanligaste ögonförändringarna är esotropi, dålig syn, optikushypoplasi och slingriga retinalkärl (Strömmland 1987).

## Incidens

FAS upptäcktes ursprungligen i Frankrike, ett land med hög alkoholkonsumtion, och har därefter rapporterats från många länder (Mena et al 1987, Véghelyi 1978, Vitéz et al 1984, Majewski & Majewski 1988, Chan et al 1991). Incidensen i Frankrike är omkring 1 på 700 nyfödda barn (Dehaene et al 1981), vilket liknar förhållandet i Sverige, där 1 av 300 levande födda barn beräknats uppvisa någon form av defekter och ungefär 1 av 600 har det fullständiga syndromet (Olegård et al 1979). I USA är incidensen 1 på 750 barn (Hanson et al 1978). Högsta frekvensen har beskrivits bland amerikanska indianer. Prevalensen av alkoholfetopati bland barn i ett visst indianskt samhälle i British Columbia uppskattades till 190 per 1000 barn; 64% av barnen var mentalt retarderade (Robinson et al 1987).

FAS karaktäriseras av både somatiska och psykiska störningar. Modern behöver inte vara alkoholist i egentlig mening - det kan räcka med att hon missbrukat alkohol under delar av graviditeten. Det finns rapporter som visar kognitiva störningar och beteendestörningar hos barn födda av "social drinkers" (Streissguth 1990). Ungefär en tredjedel av barnen till alkoholiserade mödrar har fullständigt FAS (Jones et al 1974, Majewski & Majewski 1988). Påverkan på embryot och fostret beror på många faktorer, t ex de tidpunkter under graviditeten som kvinnan drack, storleken på alkoholintaget samt biologiska och genetiska egenskaper hos fostret och modern. Många kvinnor dricker alkohol och röker samtidigt, något som anses kunna öka skadeeffekten (Plant & Plant 1988). Ytterligare faktorer, som kan vara svåra att värdera, är minskat näringsintag och användning av droger och läkemedel.

## Långtidseffekter

Flera studier med långtidsuppföljning av alkoholskadade barn har gjorts. Samstämmiga resultat visar att mikrocefali, kortvuxenhet, mental retardation och det karaktäristiska svåra beteendemönstret kvarstår trots intensiva insatser från samhället (Streissguth et al, 1985, 1991, Lemoine & Lemoine 1992, Aronson & Hagberg 1993, Spohr et al 1993, 1994). En uppföljning av 25 svenska barn med FAS gav mycket nedslående resultat (Strömmland & Hellström 1996). De flesta gick i särskola och endast tre barn hade en normal skolutbildning utan extra stödinsatser. Tio av mödrarna hade dött i förtid pga alkoholrelaterade sjukdomar. De flesta barn växte upp i fosterhem - endast fyra barn togs om hand av sina mödrar.

Ju tidigare i graviditeten en kvinna slutar att dricka desto mindre skadat blir barnet. I en studie av alkoholmissbrukande mödrar och deras barn (Strömmland & Sundelin in press) visade det sig att ju mer alkoholmissbruket tilltog desto mer skadade blev de barn som föddes. Å andra sidan kunde man konstatera att de mödrar som försökt att avhålla sig från alkohol under graviditeten födde friska barn. Detta visar att det inte är alkoholismen i sig som orsakar skador utan ett missbruk under den aktuella graviditeten.

Komparativa studier av djur och människor visar att det finns risk för defekt ögonutveckling så tidigt som från tredje veckan efter befruktning och sedan fortsatt genom hela graviditeten. I början av graviditeten bildas ansiktsstrukturer och de flesta ögonstrukturer, medan hjärnan har sin största tillväxtperiod i tredje trimestern. Man anser att det är under denna sista period som intelligensstörningar och beteendestörningar uppstår.

## Läkemedel

### Talidomid

Talidomid syntetiserades samtidigt i mitten på 50-talet i flera länder, bl a Tyskland, Storbritannien och Japan, och marknadsfördes som ett effektivt medel mot sömnsvårigheter, ångestneuroser och illamående under graviditeten, utan akuta toxiska effekter även i höga doser. 1961 drogs preparatet tillbaka då man upptäckte att medlet gav fosterskador med olika grader av extremitetsmissbildningar. Dessutom förekom kongenitala hjärtfel, missbildningar av ögon, tarmkanal och njurar och deformerade ytteröron (Wiedeman 1961, Kosenow & Pfeiffer 1961, Lenz 1961, Smithells 1962). Skador rapporterades från

Tyskland, Japan, Storbritannien och ytterligare 26 länder inklusive Sverige (Kida 1987). Cirka en tredjedel av barnen dog tidigt i barndomen pga allvarliga missbildningar av vitala organ. I Sverige beräknas ungefär 150 barn ha fötts med talidomidembryopati (Winberg 1964). Noggrann utfrågning av mödrarna om tidpunkten för och storleken på konsumtionen av talidomid gjorde att den för talidomid känsliga teratogena perioden kunde bestämmas till ungefär dag 20-36 efter befruktning (dag 35-50 räknat från den sista menstruela perioden) (Lenz & Knapp 1962, Nowak 1965).

Ögonmissbildningar som mikroftalmus, iris- och uveakolobom, sammanväxning mellan lins och kornea, synnervsanomalier, pares av N. VI och VII, strabism och nystagmus rapporterades (Schott 1963, Gilkes & Strode 1963, Papst 1964, d'Avignon & Barr 1964, Zetterström 1966). I en studie av de svenskar med talidomidembryopati som nu nått vuxen ålder hade hälften av patienterna störningar av ögonmotiliteten, oftast bestående av inkomitant strabism. Duanes syndrom förekom i en tredjedel av fallen (Miller & Strömland 1991, Strömland & Miller 1993) och facialis pares och störd tårsekretion (s k krokodiltårar) var associerade med störningarna av ögonmotiliteten. Enstaka fall av mikroftalmus och kolobom noterades. Många av patienterna hade en axellängd som var större än normalt, stora refraktionsfel och korneal astigmatism (Strömland & Miller 1992). Bland patienterna med mental retardation förekom klassisk autism i hög andel av fallen, kombinerad med skador orsakade tidigt i graviditeten, troligen redan under dag 20-24 efter befruktning (Strömland et al 1994).

### Antiepileptika

Epilepsi är den vanligaste neurologiska sjukdomen hos gravida kvinnor. Sambandet mellan epilepsi hos modern, antiepileptisk medicinerings och en ökning av antalet medfödda missbildningar har varit känd sedan mer än 25 år (Meadow 1968, Speidel & Meadow 1972). Fenytoin (hydantoin), trimetadion och valproat betraktas nu som humana teratogener (Shepard 1995). Man har beräknat att antalet medfödda missbildningar hos barn till mödrar med epilepsi som använt antiepileptisk medicin under graviditeten är dubbelt så stort som hos barn till epileptiska mödrar som inte använt sådana läkemedel (Speidel & Meadow 1972, Bertolini 1987). Risken att ett barn som exponerats för hydantoin under fosterlivet skall uppvisa det fullständiga hydantoin syndromet är ungefär 5-10%, medan risken att barnet har enstaka tecken på syndromet är cirka en på tre barn. Antalet defekter hos barnet kan också vara beroende av om modern haft kramper, eftersom incidensen av fetala missbildningar hos barn till mödrar som ätit antiepileptika under graviditeten är fem gånger högre än hos mödrar som inte medicinerat (Nakane 1980). Incidensen är högst (12,7%) hos barnen till de mödrar som både ätit antiepileptika och haft kramper under graviditeten. Kombinationsbehandling av mediciner mot epilepsi ökar risken jämfört med monoterapi (Holmes 1985). Valproatmedicinering medför stor risk för missbildningar hos barnet (Martinez-Frias 1990).

### Hydantoin

Det fetala hydantoin-fenytoin-syndromet är det vanligaste malformationskomplexet som orsakas av antiepileptika. De klassiska dragen inkluderar kraniofaciala avvikelser, prenatal och postnatal tillväxthämning, mental retardation och extremitetsdefekter. Beträffande ansiktet uppvisas hypoplasi av mittansiktet, en kort näsa med anteverterade näsborrar och en lång överläpp, ansiktsdrag som även kännetecknar det fetala alkoholsyndromet. Hypoplasi av fingernaglarna är ett typiskt fynd. Mindre vanliga är mikrocefali, ögondefekter, kardiovaskulära anomalier, defekter i urinvägarna och läpp-gomspalt (Speidel & Meadow 1972, Hanson 1986).

Strabism, ptos, hypertelorism och epikantus förekommer vid fetalt hydantoin syndrom. Mikroftalmus, iris- och koroidalkolobom, persisterande hyperplastisk primär glaskropp, kongenitalt glaukom och anomalier hos synnerven, som hypoplasi och bilateral retinoschis med makulaopati har också rapporterats (Hampton & Krepostman 1981, Wallar et al 1978, Wilson et al 1978, Hoyt & Billson 1978).

### Trimetadion, parametadion

En ökad frekvens av kongenitala missbildningar och ett igenkännbart syndrom, fetalt trimetadionsyndrom, föreligger hos barn vars mödrar medicinerat med trimetadion och parametadion, främst för att behandla petit malkramper (German et al 1970, Zackai et al 1975). Syndromet karakteriseras av intrauterin tillväxthämning, ansiktsförändringar, hjärtmissbildningar och ibland

urogenitala missbildningar, skelettanomalier och försenad psykisk utveckling. Ansiktet har en bred näsrot, en V-formad, "mefistofeliesliknande" ögonbrynslinje, öronen sitter lågt med en framåtveckad helix och det förekommer ofta gomanomalier.

Beträffande ögonengagement har epikantusveck, strabism, dålig syn och myopi rapporterats (German et al 1970, Zackai et al 1975).

Barn prenatalt exponerade för trimetadion eller parametadion är oftare svårare skadade än de som exponerats för andra antiepileptika, och man har rapporterat fosterdöd eller missbildningar i upp till 87% av graviditeterna (Feldman et al 1977).

## Valproat

Typiskt för valproatskada är spina bifida och anencefali, utvecklingsstörning eller andra neurologiska störningar och kraniofaciala anomalier, liknande dem man ser vid exponering för andra antiepileptika, samt urogenitala, extremitets- och hjärtdefekter (Ardingier et al 1988). Exponerade barn kan ha hypoplasi av mittansiktet med en platt näsrot, hypertelorism med epikantus, kort näsa och lång överläpp med smalt läpprött. Strabism, nystagmus, kongenitalt glaukom och grunda orbitae, som ger intryck av att ögonen protruderar, har också rapporterats (Ardingier et al 1988, Tunnessen & Lowenstrein 1976, Jäger-Roman 1986).

## Retinoider

Isotretinoin (13-cis-retinoinsyra) är en metabolit av den naturligt förekommande formen av vitamin A och används vid behandling av svår cystisk akne och psoriasis. Retinoinsyra är ett säkerställt teratogen vars användning är kontraindicerad under graviditeten, varför en graviditetstest måste göras innan preparatet insättes.

Ett ökat antal dödfödda barn och barn med allvarliga missbildningar av en mängd organ har rapporterats, särskilt av kraniofacies, hjärta, tymus och centrala nervsystemet. Man har påvisat mikroti/anoti, mikrognati, gomspalt, samt anomalier av retina och synnerver (Lammer et al 1985, Frauenfelder et al 1985, Hansen & Pearl 1985, Rosa 1986). Vissa barn har varit normala vid födseln men har senare uppvisat skador på centrala nervsystemet, hörseln eller synen (Rosa 1986). Ögonmissbildningar som mikroftalmus, facialispares, synnervs- eller retinal anomalier är vanliga (Lammer et al 1985, Hansen & Pearl 1985). Isotretinoin har uppmärksamats för sin teratogena verkan först på senare tid, varför alla effekter troligen ännu inte studerats.

De senaste åren har en annan retinoid, etretinat, visat sig ha teratogena effekter (Geiger et al 1994). Till skillnad från isotretinoin lagras etretinat i fettvävnad och frisläpps i cirkulationen lång tid efter att behandlingen upphört, vilket gjort att medlet är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder. Om behandling är absolut nödvändig, rekommenderas ett effektivt antikonceptionsmedel utan uppehåll under behandlingsperioden och under ytterligare två år efter behandlingens slut (Lammer 1988).

## Antikoagulantia

Warfarin är ett antikoagulant av kumarintyp, som passerar placenta och har effekter på fostret som varierar med tidpunkten för och längden av exponering under graviditeten. Vid exponering under första trimestern utvecklas ett särskilt syndrom, warfarinembryopati, karakteriserat av uttalad hypoplasi av näsan, förändringar i skelettet, ögonförändringar, intrauterin tillväxthämning och utvecklingsstörning (Warkany 1976).

Bland ögonmissbildningar har bilateral opticusatrofi, mikroftalmus, linsgrumling, hypertelorism och utstående ögon med små ögonlock rapporterats (Warkany 1976, Kleinebrecht 1982). Många barn har allvarlig synnedsättning. De barn som har nasal hypoplasi kan ha förändrade tår säckar pga näsmissbildningen (Baillie et al 1980). Den kritiska tidpunkten för exponering hos embryot förefaller vara mellan sjätte och nionde gestationsveckan (Hall et al 1980, Kaplan 1985). Ungefär 30% av fallen med warfarinembryopati slutar med fostrets död eller en anomali (Hall et al 1980). Heparin föreslås som en alternativ terapi hos gravida kvinnor (Iturbe-Alessio et al 1986) då dess större molekyler inte passerar genom placenta. Emellertid är detta enligt andra författare inte ett säkert alternativ (Hall et al

1980, Schardein 1985).

## 2. Teratogener verkande direkt på embryo och foster

### Strålning

Strålning verkar direkt på embryo och foster vid bestrålning av pelvisområdet hos gravida kvinnor (Goldstein 1930). Pre- och postnatal tillväxthämning, mikrocefalus, mental retardation, missbildningar av skelett och genitalia, mikroftalmus, pigmentdegeneration av retina och katarakt anses vara de vanligaste skadorna efter bestrålning (Dekaban 1968). En måttligt stor dos av joniserande strålning (mindre än 2,5 Gy, den övre gränsen kan dock inte fastställas) före 2-3 veckors gestation framkallar inga allvarliga missbildningar hos de flesta barn. Bestrålning med terapeutiska doser mellan 4 och 11 veckors gestation leder till svåra missbildningar av många organ hos de flesta foster som exponeras. Bestrålning med en liknande dosstorlek mellan 11 och 16 veckors gestation kan framkalla små eller inga ögonförändringar (med undantag av sen katarakt), förändringar av skelett eller genitalia samt ofta dålig tillväxt, mikrocefalus och mental retardation. Bestrålning senare i graviditeten leder till lättare grader av mikrocefalus, mental retardation och tillväxthämning.

Barn till dem som överlevde atombombningen av Hiroshima och Nagasaki 1945 visar klart att fosterskadan beror på både dosering, till graviditets period och moderns avstånd från strålkällan. Mikrocefalus med mental retardation observerades hos barn födda av mödrar som exponerats inom 1200 meter men inte hos barn till dem som varit på längre avstånd från explosionen (Plummer 1952) förutsatt att det inte funnits något effektivt skydd som cement eller dylikt som skyddat fostret från direkt strålning. Man har gjort en förnyad utvärdering av de personer som utsattes för intrauterin exponering vid atombombsexplosionen och deras mentala kapacitet (Otake & Schull 1984, Mole 1982) och funnit att det inte fanns någon risk för påverkan vid 0-8 veckor efter konceptionen. Den största risken för skada på framhjärnan förelåg vid 8-15 veckor efter befruktningen, en tidpunkt då snabb proliferation av nervvävnad sker.

Det enda onormala hos överlevande som var bestrålade vid 4-9 veckors graviditet (2-7 veckors gestation) var lätt nedsatt tillväxt hos barnet.

Barn till överlevande från atombombningarna i Hiroshima och Nagasaki som har fötts under de senaste 40 åren har undersökts (Neel et al 1990). Man har kunnat konstatera att människan är genetiskt mindre känslig för effekter av bestrålning än man tidigare har antagit, när man baserat beräkningarna på extrapolerade värden från experiment med möss.

Endast få ögonförändringar har rapporterats efter bestrålning. Mikroftalmus, linsgrumling, opticusatrofi, korioretinit, strabism, nystagmus och onormal retinal pigmentering har noterats, liksom även några fall av blindhet (Goldstein 1930, Dekaban 1968, Nefzger et al 1968).

## 3. Faktorer med osäker eller föga sannolik okulär teratogenicitet

### Feber

Hög feber hos modern 4-6 veckor efter befruktning kan åstadkomma en liknande klinisk bild hos barn bestående av neuralrörsdefekter, hypotoni, mikroftalmus, (vilket är den vanligaste missbildningen vid feber hos modern) hypoplasi av mittansiktet och utvecklingsdefekter på de nedre extremiteterna (Layde et al 1980). Om modern har feber under sista hälften av graviditeten tycks det inte uppstå några fosterskador (Fraser & Skelton 1978). Bastubad under graviditeten har inte visat sig åstadkomma några medfödda missbildningar (Saxén et al 1982).

### Cytostatika

Man har endast kunna påvisa sällsynta missbildningar utan något synligt mönster hos barn vars mödrar behandlats med cytostatika (Catanzarite & Ferguson 1984). Cyklofosfamidbehandling under första trimestern kan ge missbildningar, t ex multipla ögonmissbildningar (Kirshon et al 1988).

## Antiepileptika, Psykofarmaka

Karbamazepin (Tegretol) används ofta för behandling av gravida kvinnor med epilepsi pga dess mindre uttalade toxicitet för fostret. Fosterskador har dock rapporterats, t ex spina bifida, fingernagelhypoplasi, kraniofaciala förändringar, utvecklingsstörning, bristande tillväxthämning av huvudet (Jones et al 1989) och ogenomskinlig hornhinna (Schroer & Elhassani 1989) .

Fenobarbital (Fenemal) kan ha liknande effekter på barnet som fenytoin (Seip 1976).

Primidon kan ibland ge ögondefekter (hypertelorism, epikantus, ptos och strabism) (Seip 1976, Rating et al 1982).

## Bensodiazepin

Olika typer av bensodiazepiner har kunnat sammanföras med vissa fosterskador hos barn som hypotoni, pre- och postnatal tillväxthämning, dysmorfiska drag, mikrocefalus och neurologiska avvikelser, särskilt kranialnervsanomalier (Laegreid 1991). Många av dessa symptom liknar fetalt alkoholsyndrom, men de kraniofaciala avvikelserna med ett svullet och uttryckslöst ansikte och kranialnervsdefekter är inte typiska för FAS.

Ögonanomalier som kolobom av uvea och synnerv, underutveckling av synnerverna, Möbius syndrom och strabism har observerats hos barn exponerade för skilda bensodiazepinderivat (Strömmland 1988, Nelson et al 1987).

## AIDS

Inga säkra data finns ännu för fastställande av teratogenicitet för ögonen.

## Kokain

Även om kokain numera klassas som ett teratogen finns inga säkra hållpunkter som visar att ögonen skadas. Man har funnit ögondefekter, t ex strabism (Dominguez et al 1991), nystagmus, unilateral pares av N. oculomotorius, blindhet, hypoplasi eller atrofi av synnerverna, mikroftalmus, optikuskolobom och kvarstående primär glaskropp (Good et al 1992, Teske & Trese 1987), oftast i kombination med förändringar av centrala nervsystemet. Enstaka barn har också uppvisat ett typiskt massivt och långvarigt ögonlocksödem och tecken på hypoplasi av mittansiktet. Ödemet har krävt behandling för att förhindra uppkomsten av ocklusionsamblyopi.

## Lysergsyradietiylamid (LSD)

Vissa ögonmissbildningar som anoftalmus, mikroftalmus, kornealopacitet, iriskolobom, katarakt, optikusatrofi och -hypoplasi har rapporterats i samband med missbruk av LSD under graviditeten (Hoyt 1978).

## Kvicksilver

Metylkvicksilverförgiftning har inte satts i samband med några ögonmissbildningar.

## Ögonläkemedel

Inga säkra bevis föreligger för att ögonläkemedel som används i droppform, t ex betablockerare, kolanhydrashämmare, pilocarpin, mydriatika, korticosteroider eller konserveringsmedel, skulle vara teratogena för människa. En noggrann genomgång av litteratur om studerade ögonläkemedel finns i Strömmland K, Miller M: Ocular teratology; Tasman W, Jaeger EA (ed) i: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, 1993, kap 39, sid 20.

## Antibiotika

Inga säkra data föreligger om teratogenicitet av antibiotika, t ex streptomycin, antituberkulosmedel, kloramfenikol eller antiviralmedel.

## Rökning och koffein

Minskad födelsevikt har kopplats samman med att modern rökt under graviditeten, liksom man funnit läpp-gomspalt hos signifikant fler barn till kvinnor som rökt än hos icke-rökare. Rökning anses som en risk för spontanabort. Det föreligger emellertid inte tillräckliga bevis för att klassa rökning som ett teratogen (Werler et al 1985). Strabism är det enda ögonsymtom som rapporterats hos barn vars mödrar rökt under graviditeten (Christianson 1980).

Kaffe har inte visat sig vara teratogent.

## Folsyra

Folsyra (ett B-vitamin) är ett humant teratogen som numera ges som supplementbehandling före konception för att förebygga neuralrörsskador (anencefali, spina bifida och encefalocele) (MRC Vitamin research group 1991). Inga ögonskador finns redovisade.

## Vitamin A

Man har inte rapporterat några ögonmissbildningar hos människor. Med hänsyn till fynd från djurstudier och erfarenheter av andra vitamin-A-analoger (isotretinoin och etretinat) finns det emellertid anledning till försiktighet med långtidsexponering för 25 000 enheter/dag eller mera hos kvinnor som önskar bli gravida (Rosa et al 1986).

## Miljöfaktorer

Inga av de faktorer som studerats, som blyförgiftning, exponering för joniserande strålning hos gravida kvinnliga röntgenläkare, sjukhusarbete i operationsrum eller användandet av kortvågs-, mikrovågs- eller videoapparater har visat sig vara teratogena för människor.



## Behandling? Prevention!

Den bästa terapin mot medfödda missbildningar är att förebygga dem. Spaeth och medarbetare (1982) har givit några värdefulla råd till kvinnor som tänker bli gravida: "Undvik all medicinering, droger (inklusive cigaretter och alkohol) och strålning; se till att du är immuniserad mot rubella innan du blir gravid; håll dig vid god hälsa; undvik vitaminbrist eller -överskott; välj barnafader noggrant och försäkra dig om att han inte är en släkting till dig; och bli gravid mellan 20 och 28 års ålder."

Målet är att helt förhindra eller reducera en gravid kvinnas kontakt med det teratogena ämnet. Detta genomförs på olika sätt beroende på vilket teratogen det är fråga om. Miljöfaktorer som visat sig vara teratogena kan ofta minskas eller helt undvikas (t ex metylkvicksilver). Vaccin kan utvecklas mot vissa sjukdomar som t ex har gjorts beträffande rubella. Användandet av antikoagulantia och antiepileptika skall om möjligt begränsas och de läkemedel som har den lägsta teratogena potentialen väljas. För kvinnor med diabetes måste noggrann kontroll ske under graviditeten.

Att förhindra fosterskador orsakade av moderns alkoholmissbruk under graviditeten är den största utmaningen för samhället. Här krävs resurser från många olika områden för att upptäcka och behandla riskgrupperna, dvs de kvinnliga missbrukarna. Det finns ingen gräns under vilken det är ofarligt för en gravid kvinna att dricka alkohol. Det fullständiga fetala alkoholsyndromet, med mental retardation som det allvarligaste handikappet, är bara toppen på isberget. Det gäller att hitta metoder för att upptäcka även lindrigare alkoholskador, som numerärt är betydligt större och där det ofta dröjer mycket länge



innan den verkliga orsaken till barnens problem upptäcks. Skador kan uppstå vid alkoholexponering som är mycket lägre än vad som krävs för att ge dysmorfiska förändringar. Bruket av droger bland kvinnor i fertil ålder är ett snabbt ökande problem i västvärlden. Intensiv information från skilda medicinska och sociala institutioner krävs för att få kvinnor att förstå att de är ansvariga för sina ofödda barns framtida välfärd och att de därför helt måste avstå från alkohol och droger under graviditeten.



## Framtiden

Teratologi är en relativt ny vetenskap, som har expanderat oerhört under de senaste 50 åren. Nya toxiska ämnen har tillkommit, t ex retinoider. Kongenital syfilis visar tecken på att komma tillbaka i socialt utsatta grupper. Droger som kokain har visat sig ge fosterskador. Vi vet fortfarande för litet om AIDS för att bedöma om barn vars mödrar infekterats av HIV eller insjuknat i AIDS kan skadas. Nya läkemedel bl a inom psykiatri utgör en potentiell risk. Med all säkerhet kommer nya skadliga ämnen att upptäckas, där det kliniska arbetet kommer att bli mycket viktigt. Noggrann anamnes rörande möjliga skadliga faktorer under graviditeten måste göras vid varje fall av kongenital missbildning. Här kan oftalmologen spela en viktig roll. Ett ovanligt stort antal missbildningar inom ett geografiskt område under en viss tidsperiod måste göra läkaren uppmärksam på möjliga teratogena orsaker.

Beträffande alkohol föreligger stor risk att allt fler barn kommer att födas med fosterskador, där hjärnskadorna är särskilt allvarliga. Kvinnor dricker mer och i allt yngre åldrar. I Sverige var för 20-25 år sedan en av 20 alkoholister en kvinna; nu beräknas var fjärde-femte alkoholist vara kvinna. Om inget görs från olika samhällsinstanser såsom sjukvård, socialtjänst, skola och ideella institutioner (kyrkor, nykterhetsföreningar) när det gäller information och hjälpinsatser kommer dessa skador med stor sannolikhet att öka. Extrem prematuritet är en annan riskfaktor där mer forskning behövs liksom vid provrörsbefruktning, som görs med alltmer sofistikerade metoder.



## Figurer

Bild 1. Typiska ansiktsdrag hos ett barn med fetalt alkoholsyndrom



Bild 2. Optikushypoplasi hos ett barn med fetalt alkoholsyndrom



## Handbücher

Duke-Elder S (ed): System of Ophthalmology. Vol IX. London, Henry Kimpton, 1977

Gorlin RJ, Cohen Jr MM, Levin LS: Syndromes of the head and neck. New York, Oxford University Press, 1990

Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformations. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988

Mann I: Developmental abnormalities of the eye. London, BMA, 1957

Mann I: Development of the human eye. New York, Grune & Stratton, 1964

McKusick VA: Mendelian inheritance in man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1994

Moore KL: The developing human. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1994

Sadler TW: Langman's Medical embryology. Baltimore, Williams & Wilkins 1995

Schardein JL: Chemically induced birth defects. New York, Marcel Dekker, 1993

Shepard TH: Catalog of teratogenic agents. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1995

Warkany J: Congenital malformations. Notes and comments. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1971

Wilson JG: Environment and birth defects. New York, Academic Press, 1973

Wilson JG, Fraser FC (eds): Handbook of teratology 1-4. New York, Plenum Press, 1977



## Referenser

Abel EL, Sokol RJ: A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. Alcohol Clin Exp Res 15:514-524, 1991

Abel EL, Sokol RJ: Fetal alcohol syndrome is now leading cause of mental retardation. Lancet 2:1222, 1986

Alford CA, Griffiths PD: Rubella. In Remington JS, Klein JO (eds): Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 1983 pp 69-103, Philadelphia, WB Saunders Co

Alford CA, Stagno S, Pass RE, Britt WJ: Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 12:745-753, 1990

Alford CH: Chronic congenital infections of man. Yale J Biol Med 55:187-192, 1982

Altman B: Fetal alcohol syndrome. J Pediatr Ophthalmol 13:255-258, 1976

Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, et al: Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. Am J Med Genet 29:171-185, 1988

Aronson M, Kyllerman M, Sabel K-G, Sandin B, Olegård R: Children of alcoholic mothers. Developmental, perceptual and behavioural characteristics as compared to matched controls. Acta Pædiatr Scand 74:27-35, 1985

Aronson M, Hagberg B: Hur har det gått för de alkoholskadade barnen? Uppföljningsstudie av barn till alkoholiserade mödrar. Läkartidningen 90:2214-2219, 1993

Baillie M, Allen ED, Elkington AR: The congenital warfarin syndrome: a case report. Br J Ophthalmol 64:633-635, 1980

Bertollini R, Källén B, Mastroiacovo P, Robert E: Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. Eur J Epidemiol 3:164-171, 1987

Borzyskowski M, Harris RF, Jones RWA: The congenital varicella syndrome. Eur J Pediatr 137:335-338, 1981

Brice JE: Congenital varicella resulting from infection during second trimester of pregnancy. Arch Dis Child 51:474-476, 1976

Burns RP: Cytomegalic inclusion disease uveitis. Arch Ophthalmol 61:376-387, 1959

Catanzarite VA, Ferguson JE: Acute leukemia and pregnancy: A review of management and outcome, 1972-1982. Obstet Gynec Survey 39:663-678, 1984

Chan T, Bowell R, O'Keefe M, Lanigan B: Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. BJO 75:524-526, 1991

Charles NC, Bennett TW, Margolis S: Ocular pathology of the congenital varicella syndrome. Arch Ophthalmol 95:2034-2037, 1977

Christensen L, Beeman HW, Allen A: Cytomegalic inclusion disease. Arch Ophthalmol 57:90-99, 1957

Christianson RE: The relationship between maternal smoking and the incidence of congenital anomalies. Am J Epidemiol 112:684-695, 1980

Clarren SK, Alvord Jr EC, Sumi SM: Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. J Pediatr 92:64-67, 1978

Cotlier E: Congenital varicella cataract. *Am J Ophthalmol* 86:627-629, 1978

Cousins LA: Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. Etiology, prevention, prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 147:333-338, 1983

d'Avignon M, Barr B: Ear abnormalities and cranial nerve palsies in thalidomide children. *Arch Otolaryng* 80:136-140, 1964

Dehaene P, Crepin G, Delahousse G, Querleu D, Walbaum R, Titran M, Samaille-Villette C: Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme fœtal. *Nouv Presse Med* 10:2639-2643, 1981

Dekaban AS: Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus, part I. *J Nuclear Med* 9:471-477, 1968

Diamond MP, Salyer SL, Boehm FH, Vaughn WK: Congenital anomalies in offspring of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Educator* 12:272-276, 1987

Dominguez R, Vila-Coro AA, Slopis JM, Bohan TP: Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. *Am J Dis Child* 145:688-695, 1991

Fraser FC, Skelton J: Possible teratogenicity of maternal fever. *Lancet* 2:634, 1978

Frauenfelder F T, LaBraico J M, Meyer S M: Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol* 100:534-537, 1985

Feldman GL, Weaver DD, Lovrien EW: The fetal trimethadione syndrome. *Am J Dis Child* 131:1389-1392, 1977

Frenkel LD, Keys MP, Hefferen SJ, Rola-Pleszczynski M, Bellanti JA: Unusual eye abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 66:763-765, 1980

Frey HM, Bialkin G, Gershon AA: Congenital varicella: Case report of a serologically proved long-term survivor. *Pediatrics* 59:110-112, 1977

Garber JM: Steep corneal curvature: A fetal alcohol syndrome landmark. *J Am Optometric Ass* 55:595-598, 1984

Geiger JM, Baudin M, Saurat JH: Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology* 189:109-116, 1994

German J, Kowal A, Ehlers KH: Trimethadione and human teratogenesis. *Teratology* 3:349-362, 1970

Gilkes MJ, Strode M. Ocular anomalies in association with developmental limb abnormalities of drug origin. *Lancet* 1:10267, 1963

Goldstein L: Radiogenic microcephaly. *Arch Neurol Psychiat* 24:102-115, 1930

Goldstein G, Arulanantham K: Neural tube defect and renal anomalies in a child with fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 93:636-637, 1978

Good WV, Ferreiro DM, Golabi M, Kobori JA: Abnormalities of the visual system in infants exposed to cocaine. *Ophthalmol* 99:341-346, 1992

Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS: First-trimester hemoglobin A<sub>1c</sub> and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 39:225-231, 1989

Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35-46, 1941

Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 68:122-140, 1980

Hampton GR, Krepostman JI: Ocular manifestations of the fetal hydantoin syndrome. *Clin Pediatr* 20:475-478, 1981

- Hansen LA, Pearl GS: Isotretinoin teratogenicity. *Acta Neuropathol* 65:335-337, 1985
- Hanson JW, Streissguth AP, Smith DW : The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J Pediatric* 92:457-460, 1978
- Hanson JW: Teratogen update: Fetal hydantoin effects. *Teratology* 33:349-353, 1986
- Hanson U, Persson B, Thunell S: Relationship between haemoglobin A<sub>1C</sub> in early Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 33:100-104, 1990
- Hennis HL, Scott AA, Apple DJ: Cytomegalovirus retinitis. *Survey Ophthalmol* 34:193-203, 1989
- Herrman KL: Rubella in the United States: toward a strategy for disease control and elimination. *Epidemiol Infect* 107:55-61, 1991
- Hinzpeter EN, Renz St, Löser H. Augenveränderungen bei Alkoholembryopathie. *Klin Mbl Augenheilk* 200:33-38, 1992
- Hittner HM, Desmond MM, Montgomery JR: Optic nerve manifestations of human congenital cytomegalovirus infection. *Am J Ophthalmol* 81:661-665, 1976
- Holmes LB: The effects of exposure to phenytoin in utero. *Proc Greenwood Genet Center* 4:92, 1985
- Hoyt CS, Billson FA: Maternal anticonvulsants and optic nerve hypoplasia. *Br J Ophthalmol* 62:3-6, 1978
- Hoyt CS: Optic disc anomalies and maternal ingestion of LSD. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 15:286-289, 1978
- Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E: Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 315:1390-1393, 1986
- Jones KL, Smith D W: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2:999-1001, 1973
- Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myriantopoulos NC: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1:1076-1079, 1974
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 320:1661-1666, 1989
- Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 108:997-1004, 1986
- Kaplan LC: Congenital Dandy walker malformation associated with first trimester warfarin: a case report and literature review. *Teratology* 32:333-337, 1985
- Karlsson K, Kjellmer I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 112:213-220, 1972
- Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD: Clinical-epidemiologic assessment of patterns of birth defects associated with human teratogens: Application to diabetic embryopathy. *Pediatrics* 84:658-665, 1989
- Kida M (ed): Thalidomide embryopathy in Japan. Kodansha, Tokyo 1987.
- Kim RY, Hoyt WF, Lessell S, Narahara MH: Superior segmental optic hypoplasia. A sign of maternal diabetes. *Arch Ophthalmol* 107:1312-1315, 1989
- Kinney JS, Onorato IM, Stewart JA, et al: Cytomegaloviral infection and disease. *J Infect Dis* 151:772-774, 1985
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER: Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynec* 72:462-464, 1988

Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD: Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265:731-736, 1991

Kleinebrecht J: Zur Teratogenität von Cumarin-Derivaten. *Deutsch Med Wochenschr* 107:1929-1931, 1982

Koch FLP, Wolf A, Cowen D, Paige BH: Toxoplasmic encephalomyelitis. *Arch Ophthalmol* 29:1-25, 1943

Kosenow W, Pfeiffer RA: Micromelia, haemangioma und duodenal stenosis. *Monatsschr Kinderheilk* 109:227, 1961

Krill AE: The retinal disease of rubella. *Arch Ophthalmol* 77:445-449, 1967

Kucera J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 7:61-70, 1971

Laegreid L: Potential hazards of benzodiazepines for the foetus. Akademisk avhandling, Göteborg 1991

Laforet EG, Lynch CL: Multiple congenital defects following maternal varicella. Report of a case. *N Engl J Med* 236:534-537, 1947

Lamache MA: Communications: Réflexions sur la descendance des alcooliques. *Bull Acad Nat Médecine* 151:517-521, 1967

Lambert SR, Taylor D, Kriss A, Holzel H, Heard S: Oular manifestations of the congenital varicella syndrome. *Arch Ophthalmol* 107:52-56, 1989

Lammer EJ, Chen DT, Hoar R, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Eng J Med* 313:837-841, 1985

Lammer EJ: Embryopathy in infant conceived one year after termination of maternal etretinate. *Lancet* 2:1080-1082, 1988

Larsson G, Spångberg L, Wager J: Mödrahälsovård i utveckling. Utbildningsproduktion AB, Malmö, sid 62-63, 1988

Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD: Maternal fever and neural tube defects. *Teratology* 21:105-108, 1980

Lemoine P, Lemoine Ph: Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'age adulte) et quelques constatations d'intéret prophylactique. *Ann Pédiatr (Paris)* 39:226235, 1992

Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC: Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Ouest-Medical* 21:476-482, 1968

Lenz W: Fragen aus der Praxis. Kindliche Missbildungen nach Medikament Einnahme während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr* 86:2555-2556, 1961

Lenz K, Knapp K: Die ThalidomidEmbryopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 87:12321242, 1962

Majewski F, Majewski B: Alcohol embryopathy: symptoms, auxological data, frequency among the offspring and pathogenesis. In Kuriyama K, Takada A, Ishii H (eds): *Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism*, p 837-844. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1988

Martinez-Frias ML: Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case reports and epidemiologic information. *Am J Med Genet* 37:277-282, 1990

Mascola L, Pelosi R, Blount JH, Binkin NJ, Alexander CE, Cates W: Congenital syphilis. Why is it still occurring? *JAMA* 252:1719-1722, 1984

Meadow SR: Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1296, 1968

Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O et al: Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 79:581584, 1995

Mena M, Nazal R, Fernandez E, et al: Prevalence of fetal alcohol syndrome at foster homes of the

Servicio nacional de Menores VIII region, Chile. Rev Méd Chile 115:1218-1225, 1987

Miller E, Cradock-Watson JE, Pollack TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 2:781-784, 1982

Miller M, Israel J, Cuttone J: Fetal alcohol syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 18:6-15, 1981

Miller M, Epstein R, Sugar J, et al: Anterior segment anomalies associated with the fetal alcohol syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 21:8-18, 1984

Miller MT, Strömland K: Ocular motility in thalidomide embryopathy. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus 28:47-54, 1991

Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N Engl J Med 318:671-676, 1988a

Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al: Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Engl J Med 319:1617-1623, 1988b

Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller J L, Younger M D, Neff R K: Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. Am J Obstet Gynecol 142:1030-1032, 1982

Mole RH: Consequences of pre-natal radiation exposure for post-natal development. A review. Int J Radiat Biol 42:1-12, 1982

Moore KL: The developing human. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993

MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. Lancet 338; 131-137, 1991

Nahmias AJ, Visintine AM, Caldwell DR, Wilson LA: Eye infections with herpes simplex viruses in neonates. Survey Ophthalmol 21:100-105, 1976

Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, et al: Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: A report of a collaborative study group in Japan. Epilepsia 21:663-680, 1980

Neel JV, Schull WJ, Awa AA, et al: The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. Am J Hum Genet 46:1053-1072, 1990

Nefzger MD, Miller RJ, Fujino T: Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. Am J Epidemiol 89:129-138, 1968

Nelson LB, Ehrlich S, Calhoun JH, Matteucci T, Finnegan LP: Occurrence of strabismus in infants born to drug-dependent women. Am J Dis child 141:175-178, 1987

Nowack E: Die sensible Phase bei der ThalidomidEmbryopathie. Humangenetik 1:516536, 1965

Olegård R, Sabel KG, Aronsson M, Sandin B, Johansson PR, Carlsson C, et al: Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy: retrospective and prospective studies. Acta Paediatr Scand 68 Suppl 275:112-121, 1979

Oniki S: Prognosis of pregnancy in patients with toxoplasmic retinochoroiditis. Jpn J Ophthalmol 27:166-174, 1983

Otake M, Schull WJ: In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: A reassessment. Br J Radiol 57:409-414, 1984

Papst W. Thalidomid und kongenitale Anomalien der Augen. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 65:20915, 1964

Pedersen LM, Tygstrup IN, Pedersen J: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. Lancet 1:1124-1126, 1964

Petersen RA, Walton DS: Optic nerve hypoplasia with good visual acuity and visual field defects. A study of children of diabetic mothers. *Arch Ophthalmol* 95:254-258, 1977

Plant ML, Plant MA: Maternal use of alcohol and other drugs during pregnancy and birth abnormalities: further results from a prospective study. *Alcohol Alcoholism* 23:229-233, 1988

Plummer G: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatr* 10:687-693, 1952

Rating D, Nau H, Jäger-Roman E, et al: Teratogenic and pharmacokinetic studies of primidone during pregnancy and in the offspring of epileptic women. *Acta Paediatr Scand* 71:301-311, 1982

Reece EA, Hobbins JC: Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Survey* 41:325-335, 1986

Remington JS, Desmots G: Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, p 143-263. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983

Robinson GC, Conry JL, Conry RF: Clinical profile and prevalence of fetal alcohol syndrome in an isolated community in British Columbia. *Can Med Assoc J* 137:203-207, 1987

Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO: Vitamin A congeners. In: Sever JL, Brent RL (eds): *Teratogen update: Environmentally induced birth defect risks*. New York, Alan R Liss, p 61-70, 1986

Rosa FW: Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med* 314:262, 1986

Rothova A: Ocular involvement in toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 77:371-377, 1993

Sadler TW: *Langman's Medical embryology*. Baltimore, Williams & Wilkins 1995

Savage MO, Moosa A, Gordon RR: Maternal varicella infection as a cause of fetal malformations. *Lancet* 1:352-354, 1973

Saxén L, Holmberg PC, Nurminen M, Kuosma E: Sauna and congenital defects. *Teratology* 25:309-313, 1982

Schardein JL: *Chemically induced birth defects*, p 87-106. New York, Marcel and Dekker, 1985

Schott K: *Conterganschaden und Augenmissbildung*. *Klin Monatsbl Augenheilk* 143:599-600, 1963

Schroer RJ, Elhassani S: Multiple congenital anomalies with prenatal carbamazepine exposure. *Proc Greenwood Genet Center* 8:31-32, 1989

Seip M: Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr Scand* 65:617-621, 1976

Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC et al: Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics* 82: 181-192, 1988

Shepard TH : Teratogenicity of therapeutic agents. *Curr Probl Pediatr* 10:5-42, 1979

Shepard TH: *Human teratogenicity*. *Adv Pediatr* 33:225-268, 1986

Shepard TH: *Catalog of teratogenic agents*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1995

Smith DF, Sandor GG, MacLeod PM, Tredwell S, Wood B, Newman DE: Intrinsic defects in the fetal alcohol syndrome: studies on 76 cases from British Columbia and the Yukon territory. *Neurobeh Toxicol Teratology* 3:145-152, 1981

Smithells RW: Thalidomide and malformations in Liverpool. *Lancet* 1:1270-1273, 1962

Sokol RJ, Abel EL: Alcohol-related birth defects: outlining current research opportunities. *Neurotoxicology and Teratology* 10:183-186, 1988

Sokol RJ, Clarren SK: Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the



offspring. *Alcoholism: Clin Exp Res* 13:597-598, 1989

Soler NG, Walsh CH, Malins JM: Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Quart J Med* 45:303-313, 1976

Spaeth GL, Nelson LB, Beaudoin AR: Ocular teratology. In Jakobiec FA (ed): *Ocular anatomy, embryology and teratology*, p 963. Philadelphia, Harper and Row, 1982

Speidel BD, Meadow SR: Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 2:839-843, 1972

Spohr H-L, Willms J, Steinhausen H-Ch: Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet* 341:907-910, 1993

Spohr H L, Willms J, Steinhausen H C: The fetal alcohol syndrome in adolescence. *Acta Paediatr* 83, suppl 404:1926, 1994

Srabstein JC, Morris N, Larke RPB, deSa DJ, Castelino BB, Sum E: Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr* 84:239-243, 1974

Streissguth AP, Clarren SK, Jones KL: Natural history of the fetal alcohol syndrome: A 10year followup of eleven patients. *Lancet* 2:8591. 1985

Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD: Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7½ years. *Alcoholism: Clin Exp Res* 14:662-669, 1990

Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF: Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 265:1961-1967, 1991

Streissguth A P, Barr H B, Sampson P D, Bookstein F L: Prenatal alcohol and offspring development: the first fourteen years. *Drug Alcohol Dependence* 36:8999, 1994

Strömmland K: Ocular abnormalities in the fetal alcohol syndrome. *Acta Ophthalmol* 63(suppl 171), 1985

Strömmland K: Ocular involvement in the fetal alcohol syndrome. *Survey Ophthalmol* 31:277-283, 1987

Strömmland K: Ocular malformations in children exposed to drugs during gestation. *Clin Pediatr* 27:257-258, 1988

Strömmland K : Contribution of ocular examination to the diagnosis of foetal alcohol syndrome in mentally retarded children. *J Ment Def Res* 34:429-435, 1990

Strömmland K, Miller M, Cook C: Ocular teratology. *Survey Ophthalmol* 35:429-446, 1991

Strömmland K, Miller MT. Refractive evaluation of thalidomide embryopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 230:140-149, 1992

Strömmland K, Miller M: Ocular teratology. Tasman W, Jaeger EA (ed) in *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, kap 39, 1-29, 1993

Strömmland K, Nordin V, Miller M, Åkerström B, Gillberg C: Autism in thalidomide embryopathy. A population study. *Dev Med Child Neurol* 36:351-356, 1994

Strömmland K, Hellström A: Fetal alcohol syndrome - An ophthalmological and socio-educational prospective study. *Pediatrics* 97:845-850, 1996

Strömmland K, Sundelin K: Paediatric and ophthalmologic observations in offspring of alcohol abusing mothers. *Acta Paediatrica*. In Press.

Tarkkanen A, Merenmies L, Holmstrom T: Ocular involvement in congenital cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr Ophthalmol* 9:82-86, 1972

Teske MP, Trese MT: Retinopathy of prematuritylike fundus and persistent hyperplastic primary vitreous associated with maternal cocaine use. *Am J Ophthalmol* 103:719-720, 1987

- Thompson KM, Tobin JO: Isolation of rubella virus from abortion material. Br Med J 2:264-266, 1970
- Tunnessen WW, Lowenstein EH: Glaucoma associated with the fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 89:154-155, 1976
- Véghelyi PV, Osztovics M, Kardos G, et al: The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis. Acta Paediat Acad Sci Hung 19:171-189, 1978
- Vitéz M, Korányi G, Gönczy E, Rudas T, Czeizel A: A semiquantitative score system for epidemiologic studies of fetal alcohol syndrome. Am J Epidem 119:301-308, 1984
- Wallar PH, Genstler DE, George CC: Multiple systemic and periocular malformations associated with the fetal hydantoin syndrome. Ann Ophthalmol 10:1568-1572, 1978
- Warkany J: Warfarin embryopathy. Teratology 14:205-210, 1976
- Webster MH, Smith CS: Congenital abnormalities and maternal herpes zoster. Br Med J 2:1193, 1977
- Werler MM, Pober BR, Holmes LB: Smoking and pregnancy. Teratology 32:473-481, 1985
- Wiedeman HR: Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmassen. Med Welt 37:1863-1866, 1961
- Wilson JG, Fraser FC (ed): Handbook of teratology 1, p 49-62. Plenum Press, New York, 1977
- Wilson RS, Smead W, Char F: Diphenylhydantoin teratogenicity: Ocular manifestations and related deformities. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 15:137-140, 1978
- Winberg J: Utredning rörande det eventuella sambandet mellan fosterskador och läkemedel. Svenska Läkartidningen 61:718, 1964
- Zackai EH, Mellman WJ, Neiderer B, Hanson JW: The fetal trimethadione syndrome. J Pediatr 87:280-284, 1975
- Zetterström B: Ocular malformations caused by thalidomide. Acta Ophthalmol 44:391-395, 1966.



## Dokumentinformation

<b>Institution:</b>	Sveriges ögonläkarförening
<b>Titel:</b>	Okulär teratologi
<b>Dokumentdatum:</b>	2000-05-15(genomgången utan ändringar)
<b>Publiceringsdatum (Internet):</b>	2000-05-19
<b>Version:</b>	4.0
<b>Publiceringshistorik:</b>	Version 3.0 publ. 981101 Version 2.0 publ. 971215
<b>Bibliografisk referens:</b>	MARS CD-ROM Ögonsjukvård. 1997. (Socialstyrelsen, ISBN 91-7201-169-6)
<b>Personlig huvudman / Huvudexpert:</b>	Strömland, Kerstin Docent Ögonmottagningen för barn Barnklinikerna Östra sjukhuset 416 85 GÖTEBORG
<b>Dokumenttyp:</b>	State of the Art
<b>Diagnos (ICD9):</b>	743
<b>Diagnos (ICD10):</b>	Q10, Q11, Q13, Q14, Q15, Q86

**Åtgärds kod (ICD9):**

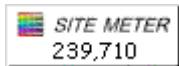
Åtgärds kod (ICD10):



---

För dig utan ramar: [Hemsidan](#) | [Innehållsförteckning](#)

Denna webbplats använder inte cookies. © Sveriges ögonläkarförening 1996-2009. [Webbmaster](#).



besökare sedan 16/1 2005.