

Poalkoholowe uszkodzenie płodu

Douglas C. Dannaway, MD,
John J. Mulvihill, MD

Doktorzy Dannaway i Mulvihill deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Department of Pediatrics,
University of Oklahoma Health
Sciences Center,
Oklahoma City, Okla.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Wymienić czynniki ryzyka u ciężarnych pijących alkohol.
2. Opisać poważne i lżejsze objawy fizyczne wiążące się z poalkoholowym uszkodzeniem płodu (FASD).
3. Scharakteryzować niektóre z możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za teratogenne działanie alkoholu.
4. Opisać metody wykrywania ekspozycji płodu na działanie alkoholu i zastrzeżenia dotyczące metod wykrywania.

Streszczenie

Alkohol jest najczęściej spotykanym związkiem chemicznym o właściwościach teratogennych. Wpływa on istotnie na rozwój fizyczny i układu nerwowego płodu. Konsekwencje zaburzeń rozwojowych płodu powodują poważne obciążenia finansowe dla systemu ochrony zdrowia. W tym artykule przeglądowym omówiono epidemiologię ciąży eksponowanych na działanie alkoholu oraz różnorodne problemy zdrowotne występujące u chorych dzieci. Omówiono również sposoby wykrywania alkoholu i mechanizmy szkodliwego oddziaływania na płód. W tym artykule przedstawiono też szczegółowo dwie strony kontrowersyjnego zagadnienia dotyczącego istnienia „bezpiecznego” stężenia alkoholu dla rozwijającego się płodu.

Wprowadzenie

Koszt trwającej przez całe życie opieki nad dzieckiem urodzonym z objawami ekspozycji *in utero* na alkohol szacuje się w Stanach Zjednoczonych na 2,9 miliona dolarów.¹ Te dane oznaczają, że roczny koszt ponoszony przez państwo sięga 3,6 miliarda dolarów. Choć działanie tego silnego teratogenu jest nieodwracalne, wczesne wykrycie objawów oraz społecznych czynników ryzyka, mających związek z taką ekspozycją, może przyczynić się do zmniejszenia chorobowości w zakresie rozwoju układu nerwowego towarzyszącej ekspozycji na alkohol w życiu płodowym oraz maksymalnie zwiększyć osłabiony potencjał rozwojowy dziecka.

Płodowy zespół alkoholowy (fetal alcohol syndrome, FAS) stanowi triadę takich objawów, jak: upośledzenie wzrostu, zaburzenia w obrębie twarzoczaszki, wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego lub opóźniony rozwój neurologiczny, który może występować w przypadku potwierdzonej lub nie ekspozycji na alkohol w okresie prenatalnym. Ekspozycja na alkohol w okresie płodowym może objawiać się u poszczególnych dzieci różnie. U niektórych mogą występować tylko wady rozwojowe, u innych tylko upośledzenie rozwoju. Wpływ alkoholu w okresie prenatalnym na fizyczny i ogólny rozwój może być bardzo różnorodny. Dlatego też stworzono bardzo szeroki termin poalkoholowego uszkodzenia płodu (fetal alcohol spectrum disorder, FASD), który opisuje dzieci w różnoraki sposób dotknięte ekspozycją na alkohol w okresie prenatalnym (tab. 1). Poalkoholowe uszkodzenie płodu nie jest rozpoznaniem, ale raczej zespołem występujących objawów chorobowych.

Aspekty historyczne

Potencjalne teratogenne działanie alkoholu mogło być już znane w czasach starożytnych. Kartagińczycy podobno zakazywali picia alkoholu nowożeńcom podczas nocy poślubnej.³ W Biblii (Księga Sędziów 13;4-5) anioł ostrzega kobietę, aby nie piła alkoholu w czasie ciąży, żeby nie zepsuć planów Boga dotyczących jej nienarodzonego syna (przyszłego Samsona). Nawet Arystoteles zauważa, że „Głupie, nietrzeźwe, impulsywne kobiety często rodzą dzieci na swoje podobieństwo...”³ W 1726 roku dr John Friend ostrzegał, że pijaństwo jest „zbyt często powodem narodzin słabego, małego, chorowitego dziecka...”³ W 1865 roku Lanceraux do głównych objawów FAS zaliczył małogłowie, charakterystyczny wygląd twarzy i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego.⁴ W zeszłym wieku

Skróty:

- FAEE – estry etylowe kwasów tłuszczowych
- FAS – płodowy zespół alkoholowy
- FASD – poalkoholowe uszkodzenie płodu
- NO – tlenek azotu
- SGA – niedobór masy ciała w stosunku do wieku ciążowego
- Shh – ligand szlaku sygnałowego hedgehog

TABELA 1. Schemat klasyfikacji poalkoholowego uszkodzenia płodu (FASD)

Klasyfikacja	Czynniki towarzyszące
FASD z potwierdzonym pićem alkoholu przez matkę	A, B, C, D
FASD z niepotwierdzonym pićem alkoholu przez matkę	B, C, D
Częściowy FASD z potwierdzoną ekspozycją na alkohol	A, B albo C, D lub E
Zależne od alkoholu wrodzone wady rozwojowe	A, F
Zależne od alkoholu zaburzenia rozwoju neurologicznego	A, D, E

A – Potwierdzona ekspozycja na alkohol
 B – Anomalie rozwojowe twarzy (dysmorfizm)
 C – Upośledzenie rozwoju (prenatalnego i pourodzeniowego)
 D – Wady ośrodkowego układu nerwowego
 E – Zaburzenia poznawcze
 F – Wady wrodzone

Zaadaptowane za: Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. Pediatrics. 2000;106:358-361.²

publikowano różne doniesienia kazuistyczne. Dopiero przełomowe artykuły Lemoine z 1968 roku⁵ i Jonesa z 1973⁶ zdefiniowały zależny od alkoholu dysmorfizm twarzy. Termin płodowy zespół alkoholowy (FAS) powstał

TABELA 2. Czynniki ryzyka ekspozycji na alkohol w czasie ciąży

- Wiek: >30 roku życia
- Rasa kaukaska
- Nadużywanie alkoholu w wywiadzie
- Długotrwałe nadużywanie alkoholu
- Średnie wykształcenie
- Niski lub wysoki status socjoekonomiczny
- Określone grupy zawodowe
- Ubodzy rdzenni mieszkańcy Ameryki
- Wykorzystywanie seksualne/przemoc fizyczna w wywiadzie
- Przemoc fizyczna w poprzednim roku w wywiadzie
- Nadużywanie alkoholu przez partnera lub kogokolwiek z najbliższej rodziny
- Strata dziecka na rzecz rodziny zastępczej
- Zażywanie wielu leków/palenie tytoniu
- Urodzenie dziecka z płodowym zespołem alkoholowym w wywiadzie
- Duża depresja
- Zaburzenia stresowe pourazowe
- Stan wolny
- Rozpoczęcie picia alkoholu we wczesnym okresie życia

Przedrukowane za zgodą z: Mengel MB, Searight HR, Cook K. J Am Board Fam Med. 2006;19:494–505.¹¹

w 1973 roku.⁷ W 1981 roku minister zdrowia Stanów Zjednoczonych zalecił, aby ciężarne ograniczyły spożywanie alkoholu. W 2005 roku zalecenia te zostały dodatkowo wzmocnione przez ministra zdrowia stwierdzeniem, że „...w najlepszym interesie dziecka ciężarna po prostu nie powinna pić alkoholu.”⁸

Epidemiologia

Pomimo ostrzeżeń ministra zdrowia i coraz większej świadomości społeczeństwa, że alkohol ma szkodliwy wpływ na płód, spożywanie alkoholu w czasie ciąży nadal jest społecznym problemem zdrowotnym. W badaniu przeprowadzonym przez United States Department of Health and Human Services w 2007 roku⁹ picie alkoholu w czasie ciąży zgłaszało 11% kobiet, upijanie się (wypijanie ponad 5 drinków przy jednej okazji) dotyczyło 2,9% respondentek, a 0,7% przyznawało się do nadmiernego spożywania alkoholu (ponad pięć przypadków upicia się w ciągu ostatnich 30 dni). Według National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism standardowy drink zawiera 13,6 g alkoholu i odpowiada 354,8 ml piwa, 147,8 ml wina, 236,6 ml piwa mocnego i 44,4 ml wódki (alkoholu wysokoprocentowego).¹⁰

Istnieje wiele czynników ryzyka sprzyjających ekspozycji płodu na działanie alkoholu w czasie ciąży (tab. 2). Niektóre z nich wydają się sprzeczne.

Pomimo tych statystyk dokładne ustalenie częstości występowania FASD jest trudne. Pytane matki często nie przyznają się do spożywania alkoholu w czasie ciąży.¹² W licznych publikacjach pojawia się sugestia, że wielu lekarzy nie ma doświadczenia lub czuje skrępowanie, rozpoznając FASD u noworodka.¹³ Ten trend może się utrzymywać, ponieważ doniesienia prasowe podają, że tylko niespełna 10% uniwersytetów medycznych oferuje w swoim programie nauki zagadnienia dotyczące rozpoznawania poalkoholowego uszkodzenia płodu.¹⁴

Według najlepszych szacunków w Stanach Zjednoczonych klasyczny FAS występuje z częstością 0,5-2/1000 żywych urodzeń/rok, przy czym częściej obserwuje się go wśród Afroamerykanów i rodowitych Amerykanów (w tej grupie dochodzi prawdopodobnie do 9/1000). Częstość FASD u dzieci szacuje się na 1%,¹⁵ co po przeliczeniu daje w Stanach Zjednoczonych około 40 000 chorych noworodków rocznie.

Chorobowość przed- i okołoporodowa

Dane pochodzące z badań na zwierzętach¹⁶ wskazują, że spożywanie alkoholu w czasie ciąży może spowodować opóźniony lub przedwczesny poród, co zależy od czasu ekspozycji i modelu spożycia. W badaniach *in vitro* wykazano, że po wypiciu alkoholu przez matkę wzrasta wytwarzanie prostaglandyn, a ich duże stężenia wiązano z porodem przedczesnym.¹⁶ Określenie związku przyczynowo-skutkowego między spożywaniem alkoholu a porodem przedczesnym u ludzi budzi jednak kontrowersje.

Kobiety obciążone są dużym ryzykiem porodu przedwczesnego, gdy spożywają ponad dwa drinki dziennie w pierwszym trymestrze ciąży.¹⁷ Niewielkie lub umiarkowane spożywanie alkoholu w pierwszych siedmiu miesiącach ciąży również wiąże się z porodem przedwczesnym.¹⁸ W wielu najnowszych badaniach nie wykazano jednak zwiększonego ryzyka wcześniactwa, jeśli spożywa się do 72 g alkoholu tygodniowo. Spożywanie do 24 g alkoholu tygodniowo może nawet działać ochronnie.¹⁹ W końcu do niedawna alkohol używany był w położnictwie jako środek tokolityczny.

Mniejsze kontrowersje budzi wpływ alkoholu na częstość zakażeń u noworodka. W dwóch badaniach klinicznych oceniano związek picia alkoholu przez matkę ze zwiększonym ryzykiem wczesnego wystąpienia posocznicy u noworodków z małą urodzeniową masą ciała²⁰ i urodzonych blisko terminu porodu.²¹ Alkohol wiązano zarówno z zaburzeniami powstawania, jak i dojrzewania limfocytów T i B, co może wyjaśniać zwiększoną podatność na zakażenia wśród noworodków ekspozowanych na działanie alkoholu.

Umieralność wśród noworodków matek nadużywających alkoholu jest większa, trudno jednak ustalić, czy obserwowana umieralność ma związek z występującymi pod wpływem działania alkoholu wadami rozwojowymi, czy też przez przypadek wiąże się ze środowiskiem społecznym, w którym często wychowuje się chore dziecko. Istnieje związek między zespołem nagłej śmierci noworodka a piciem alkoholu w okresie przed poczęciem oraz nadużywaniem go w pierwszym trymestrze ciąży.²² Ponadto nieproporcjonalnie wysoki, skorygowany względem wieku, współczynnik umieralności występuje w Północnej Dakocie nie tylko w grupie dzieci z FASD, ale również wśród ich rodzeństwa (którego stan był nieznan).²² W tych badaniach wykazano, że nadużywanie przez rodziców różnych substancji ma swoje źródło w uwarunkowaniach społecznych.

Rozpoznanie płodowego zespołu alkoholowego

Cechy dysmorficzne twarzy

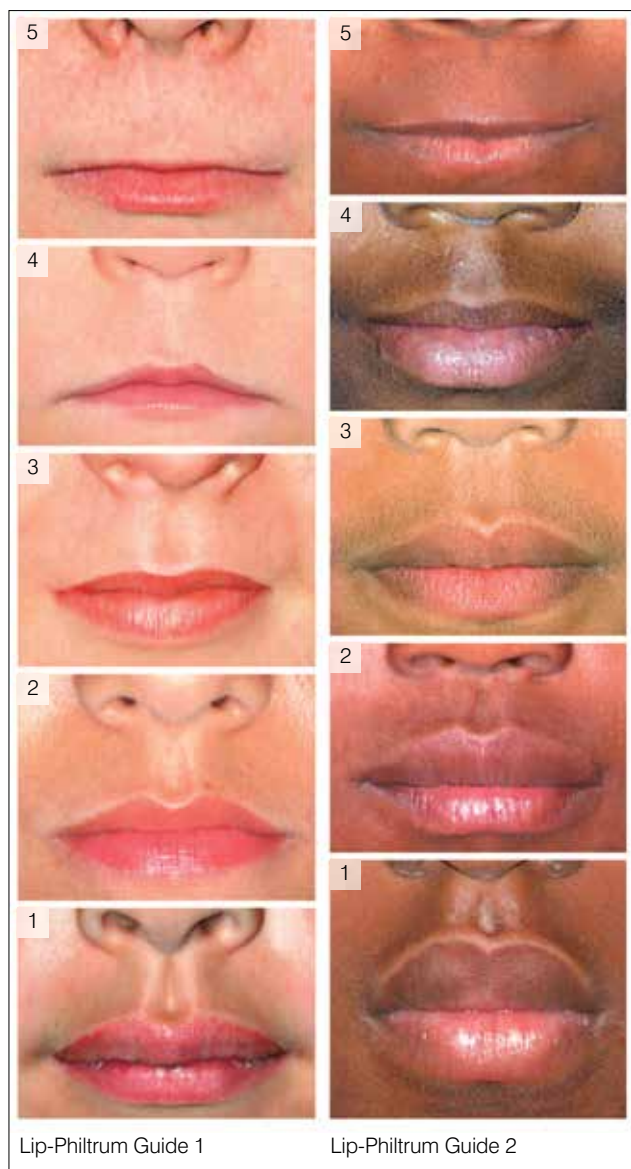
Trzy główne cechy morfologiczne twarzy wskazują na alkoholową fetopatię: krótkie szpary powiekowe, wglądzenie rynienki podnosowej i cienka górna warga (ryc. 1). Dwie ostatnie cechy charakterystyczne określane są przez Lip-Philtrum Guide (ryc. 2).²³ Do innych stanów chorobowych, w których występują cechy twarzy podobne jak w FAS, należą zespoły: Noonana, Williama i Brachmana de Lange. Teratogenne działanie środków przeciwdrgawkowych przyjmowanych przez matkę, nadużywanie toluenu i nieleczona lub niedostatecznie leczona fenyloketonuria u matki również powodują występowanie cech podobnych do obserwowanych w FAS. W przebiegu FAS można też spotkać wiele innych charakterystycznych cech fizycznych (tab. 3).



RYCINA 1. Charakterystyczne rysy twarzy w przebiegu płodowego zespołu alkoholowego. Przedrukowane za zgodą Elsevier z Mulvihill JJ, Klimas JT, Stokes DC, Risemberg HM. Fetal alcohol syndrome: seven new cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 125:937–941.

Zahamowanie wzrostu

Kolejnym objawem składającym się na FAS jest wewnątrzmaciczne i pourodzeniowe zahamowanie wzrostu. Zmniejszenie urodzeniowej masy ciała wiąże się z mniejszym spożyciem alkoholu niż obserwowane w przypadku klasycznego FAS.²⁶ W niedawno przeprowadzonych



RYCINA 2. Wskazówki stosowane w ocenie rygienki nosowej. Niskie wartości oznaczają stan prawidłowy, wysokie wskazują na zaburzenia rozwojowe. ©2009 University of Washington. Za zgodą Susan Astley, PhD.

badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano znacznie większe ryzyko wystąpienia niedoboru masy ciała w stosunku do wieku ciążowego (small for gestational age, SGA) u dzieci urodzonych przez kobiety wypijające przeciętnie trzy i więcej drinków dziennie.²⁷ Skutki spowodowane spożywaniem małych lub umiarkowanych ilości alkoholu są mniej jednoznaczne. Takie zachowanie może zapobiegać występowaniu SGA u dziecka.¹⁸ W tym badaniu wykazano, że wypijanie ponad 31 gramów czystego alkoholu dziennie zwiększa ryzyko zahamowania wzrostu.¹⁸

U dzieci z FAS może występować opóźnienie wieku kostnego odpowiedzialne za pourodzeniowe zahamowanie

wzrostu.²⁸ W długofalowych badaniach kohortowych przeprowadzonych w Seattle, którymi objęto osoby o niskich dochodach, wykazano, że 14-letnie dzieci, których matki nadużywały alkoholu w czasie ciąży (>0,89 drinka/dziennie) średnio ważyły o 7,2 kg mniej niż rówieśnicy, których matki były abstynentkami.²⁹

Anomalie rozwojowe w zakresie układu nerwowego

Wprawdzie charakterystyczne cechy w obrębie twarzy i zahamowanie wzrostu stają się mniej widoczne wraz z wiekiem, jeden z istotnych aspektów FAS nie poprawia się i utrzymuje do dorosłości. Są to anomalie strukturalne w zakresie ośrodkowego układu nerwowego objawiające się małopłóciem, wadami strukturalnymi w zakresie budowy mózgu czy występowanie nieprawidłowych objawów neurologicznych.³⁰

Wrodzone małopłócie nie poprawia się z upływem lat. Zespół z Seattle stwierdził, że nawet w 14 roku życia obwód głowy mierzony na wysokości czoła i potylicy u dzieci matek nadużywających alkoholu w czasie ciąży jest znacznie mniejszy niż ten sam obwód mierzony u dzieci matek abstynentek.²⁹

Nie ma w tym nic zaskakującego, ponieważ małopłócie jest jedną z bardziej widocznych strukturalnych nieprawidłowości współwystępujących z płodowym zespołem alkoholowym. Badania z użyciem rezonansu magnetycznego (MR) pacjentów z FAS wykazały obecność ścieńczenia płata skroniowego i słabszy rozwój płatów czołowych.³¹ Zmiany w mózdzku zwykle są silniej wyrażone niż w mózgu. W obrazach mózgu pacjentów z FAS widać zmniejszenie objętości mózdzku o ponad 15%. Nie tak duże (ale nadal znaczne) zmniejszenie objętości obserwuje się w innych przypadkach FASD.³¹ Innymi często zajętymi obszarami ośrodkowego układu nerwowego są ciało modzelowate i jądra podstawy mózgu.

W państwach zachodnich FAS jest główną przyczyną niepełnosprawności intelektualnej.³² Średni iloraz inteligencji (IQ) u dzieci z FAS wynosi 85,9.³³ W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że stwierdzenie obecności estrów etylowych kwasów tłuszczowych (fatty acid ethyl ester, FAEE) w smółce wiąże się z gorszą punktacją wskaźnika rozwoju umysłowego Bayleya (MDI) i Physical Developmental Index (wskaźnik służący do oceny rozwoju fizycznego).³⁴ Niepełnosprawność intelektualna nie jest jedynym objawem neurologicznym wiążącym się z ekspozycją na alkohol w życiu płodowym. Do innych zaburzeń należy upośledzenie zdolności wykonywania precyzyjnych ruchów, gorsze wyniki testu utrzymania równowagi z ułożeniem stóp jedna za drugą czy zaburzenia koordynacji ręka-oko, problemy z percepcją społeczną, z brakiem kontroli zachowań i zaburzenia w zakresie wykonywania poleceń oraz upośledzone, szeroko rozumiane przystosowanie społeczne.²⁵

Rozpoznawanie

Ponieważ matki rzadko przyznają się do spożywania alkoholu, badacze szukali lepszych metod umożliwiających wykrycie ekspozycji płodu na działanie alkoholu. Stoler i wsp.³⁵ badali cztery markery we krwi matki (gammaglutamylotranspeptydazę, aldehyd octowy, transferynę desjalowaną oraz średnią objętość krwinki czerwonej), aby określić, czy nastąpiło spożycie alkoholu. Mimo że ocena powyższych parametrów była precyzyjniejsza niż wywiad zebrany od matki, są one dalekie od doskonałości.

Dokładniej ekspozycję na alkohol w życiu płodowym odzwierciedlają badania smółki w kierunku FAEE. Tworzą się one w wyniku estyfikacji alkoholu przez wolne kwasy tłuszczowe. Estry etylowe kwasów tłuszczowych wykryto w 1992 roku we krwi pępowinowej noworodka matki alkoholiczki, a w 1994 roku wykryto je w smółce.³⁶ Estry etylowe kwasów tłuszczowych nie przenikają przez barierę łożyskową i są ważnym markerem wskazującym na obecność alkoholu we krwi płodu.³⁷ Nie jest to jednak doskonały marker, gdyż FAEE występują również w smółce noworodków urodzonych przez matki abstynentki.^{38,39} Ponadto mylący może być tzw. efekt „autobrowaru”⁴⁰ w sytuacji, gdy u matek chorujących na cukrzycę drożdże kolonizujące pęcherz moczowy powodują fermentację wydalanej z moczem glukozy. Powstający alkohol wchłaniany jest do krwi i przenika do płodu, który odpowiada wydalaniem FAEE ze smółką. Estry długołańcuchowe (E16 i dłuższe) częściej występują w smółce noworodków narażonych na działanie alkoholu w czasie ciąży niż u matek abstynentek i spożywających alkohol w umiarkowanych ilościach.³⁹ Znaczenie ma również ilość wydalanych FAEE, i tak stwierdzenie wartości przekraczających 600 ng FAEE (nie licząc estrów krótkołańcuchowych) na gram smółki charakteryzuje się 100% czułością i 98,4% swoistością egzogennej ekspozycji na alkohol w czasie ciąży.³⁹

Mechanizmy teratogenności

U noworodków z FASD stwierdza się wady w wielu narządach. Nie powinno dziwić, że alkohol może oddziaływać na płód w wielu różnych mechanizmach. Należy również pamiętać, że dehydrogenaza alkoholowa zamienia alkohol w aldehyd octowy, który może wykazywać takie same jak alkohol, jeśli nie większe, działanie teratogenne.

W rozwijającym się mózgu alkohol wykazuje zarówno silne właściwości agonistyczne w stosunku do receptora kwasu γ -aminomasłowego A (GABA), jak i antagonistyczne w stosunku do receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA).⁴¹ Ekspozycja na substancje posiadające powyższe właściwości prowadzi do apoptozy w okresie rozwojowym. Ponieważ alkohol działa na oba receptory, zjawisko apoptozy może pomóc wyjaśnić obecność małogłowia i objawów neurologicznych w przebiegu FASD.⁴¹

Innym mechanizmem odpowiedzialnym za zwiększoną apoptozę związaną ze spożywaniem alkoholu jest tworzenie się wolnych rodników tlenu, które uszkadzają

TABELA 3. Inne zaburzenia mające związek z ekspozycją na alkohol w okresie prenatalnym

Twarzowoczaszka: nierówne rozłożenie owłosienia na skórze czaszki, hipoplazja środkowej części twarzy, nieprawidłowości w obrębie szpary powiekowej (skośna ku górze lub ku dołowi), zmarszczka nakątna oka (kącika oka), odstające skrócone małżowiny uszne z nadmiernie skróconym obrąbkiem, krótki nos z pochylonymi do przodu nozdrzami, wady w obrębie podniebienia, względny prognatyzm
Serce: ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, tetralogia Fallota, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, przerwanie łuku aorty (serce jest drugim po mózgu narządem pod względem częstości zajęcia przez proces chorobowy)
Układ mięśniowo-szkieletowy: przykurcze, skolioza, pojedynczy poprzeczny fałd na dłoni (bruzda zgięciowa dłoni), krótka piąta kość śródreżcza z klinodaktylią
Przewód pokarmowy: hepatomegalia, zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych
Narząd wzroku: opadanie powiek, małowocze, ubytek częściowy jednej ze struktur oka, oczopląs, zez, nieprawidłowości w zakresie nerwu wzrokowego
Układ moczowo-płciowy: nerka podkowiasta, wrodzony brak/dysplazja nerki, krwimocz, powiększenie łechtaczki, wnetrostwo
Narząd słuchu: nawracające zapalenia ucha środkowego, utrata słuchu o typie przewodzeniowym lub czuciowo-nerwowym
Układ immunologiczny: zahamowanie funkcji limfocytów T, zahamowanie rozwoju limfocytów B

Zaadaptowane z Graham JM Jr, Hanson JW, Darby BL, Barr HM, Streissguth AP. *Pediatrics*. 1988; 81: 772–778 (24) and Koren G, Nulman I, Chudley AE, Locke C. *CMAJ*. 2003; 169: 1181–1185.²⁵

błony komórkowe w procesie peroksydacji (tworzenia grup nadtlenkowych) i prowadzą do śmierci komórki.²⁸ W komórkach eksponowanych na działanie alkoholu stężenia przeciwutleniaczy, takich jak np. katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej są mniejsze. Może to w znaczący sposób uszkodzić tkanki płodu, w których przeciwutleniacze, jeśli w ogóle są, to w bardzo małych ilościach. Dobrze udokumentowano, że grzebień nerwowy, z którego powstają w dalszym rozwoju zawiązki czaszki i twarzy oraz narządów wewnętrznych, jest szczególnie wrażliwy na uszkodzenia spowodowane wolnymi rodnikami i toksycznym działaniem alkoholu.

Alkohol zwiększa również ilość wolnych rodników azotu.²⁸ W eksponowanej na działanie alkoholu tkance nerwowej znajdują się większe stężenia zarówno syntazy tlenu azotu, jak i samego tlenu azotu (NO). Tlenek azotu może reagować z rodnikami tlenu, tworząc wolne rodniki azotu, takie jak np. nadtlenoazotyn. Wykazano również, że alkohol powoduje zwiększenie stężeń interleukiny 1 (IL-1), która również zwiększa stężenie NO.

TABELA 4. Porównanie objawów klinicznych płodowego zespołu alkoholowego (FAS) i zespołu Smitha-Lemliego-Opitza

Objawy kliniczne	FAS	Zespół Smitha-Lemliego-Opitza
Wpływ na rozwój mózgu		
Małogłowie	+	+
Holoprocencefalia	+	+
Agenezja ciała modzelowatego	+	+
Wzrost i rozwój		
Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu	+	+
Zaburzenia rozwoju i wzrostu po urodzeniu	+	+
Dysmorfizm twarzy		
Cienka górna warga/rozszczep wargi	+	+
Rozszczep podniebienia	±	+
Hipoplazja zuchwy	+	+
Wady rozwojowe małżowin	+	+
Krótki nos z pochylonymi do przodu nozdrzami	+	+
Zmarszczka nakątna (kąć oka)	+	+
Wady rozwojowe kończyn		
Małe wady rozwojowe kończyn	±	+
Polidaktylia	-	+
Syndaktylia palców nóg	-	+
Zaburzenia zachowania		
Nadmierna ruchliwość	+	+
Zaburzenia umysłowe	+	+
Zwiększona umieralność okołoporodowa		

Przedrukowano za zgodą SAGE z Guizzetti M, Costa LG. Cholesterol homeostasis in the developing brain: a possible new target for alcohol. Hum Exp Toxicol. 2007;26:355–360.⁴⁴

Alkohol zmniejsza stężenia czynnika wzrostu neuronów (neural growth factor, NGF),⁴² który aktywnie uczestniczy w organizacji ośrodkowego układu nerwowego i zapobiega apoptozie. Dodatkowo alkohol wpływa niekorzystnie na wiele wtórnych dróg przekazywania sygnałów biorących udział w migracji komórek nerwowych, szczególnie w mózdzku.⁴³ Pewne skutki teratogenne alkoholu mogą zależeć od zmniejszenia stężenia kwasu retinowego.²⁸

Jeden z najbardziej intrygujących mechanizmów polega na hamowaniu przez alkohol sygnałów przesyłanych przez ligand szlaku sygnałowego hedgehog (Sonic hedgehog, Shh).⁴⁴ Shh odgrywa kluczową rolę we wczesnej morfogenezie, szczególnie kończyn i struktur mózgu leżących w linii środkowej mózgu (takich jak np. ciało modzelowate). Ważną rolę w procesach przesyłania sygnałów z Shh odgrywa cholesterol. W badaniach dotyczących układu sercowo-naczyniowego u dorosłych dobrze udo-

kumentowano przeciwcholesterolowe działanie alkoholu. Istnieje wiele podobieństw fizycznych i behawioralnych między dziećmi z FASD a pacjentami z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza, prototypem wrodzonego zaburzenia metabolizmu cholesterolu (tab. 4). Alkohol upośledza metabolizm cholesterolu u płodu, a właśnie mózg jest narządem, w którym stężenie cholesterolu jest największe.

Proponowano wiele mechanizmów wyjaśniających hamujące działanie alkoholu na rozwój i wzrost. Może on upośledzać rozwój łożyska i powodować skurcz naczyń łożyska, szczególnie wtedy, gdy jednocześnie działa inny środek, jakim jest nikotyna.² Niedożywienie matki, które często towarzyszy ciężkiemu nadużywaniu alkoholu, może przyczynić się do niewydolności łożyska. Alkohol również zmniejsza stężenia białka w łożysku, utylizację glukozy, transport żelaza, witaminy B₆, biotyny i wielonienasconych kwasów tłuszczowych.²² Może też upośledzać rozwój płodu w mechanizmach niezależnych od łożyska, takich jak zmniejszenie aktywności czynnika wzrostu naskórka i stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u płodu.⁴⁵

Czy istnieją bezpieczne ilości spożywanego alkoholu?

Jest to pytanie, które wzbudza największe kontrowersje. W każdej rodzinie jest ktoś, kto „wypalał dwie paczki papierosów dziennie, zjadał trzy razy dziennie jajko na boczku do czasu spokojnej śmierci we śnie w wieku 92 lat”. Zatem czy niektóre ciężarne mogą pić bezkarnie?

Na podstawie dokładnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2007 roku wydaje się, że niewielkie do umiarkowanego spożycie alkoholu (≤2 drinków dziennie) jest do zaakceptowania. W tym przeglądzie nie znaleziono przekonujących dowodów przemawiających za niekorzystnym wpływem takich ilości alkoholu na ciążę i występowanie wad wrodzonych. Szybko jednak zaprzestano określania takiego spożycia jako bezpieczne, gdyż analizowane dowody są bardzo słabe.¹⁰ W innej publikacji ci sami autorzy piszą, że brak jest wyraźnych dowodów wskazujących, że nadużywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży ma niepożądany wpływ na dalszy rozwój płodu.⁴⁶ Ten artykuł wprowadził zamieszanie, ponieważ zastrzeżenie „poza możliwością wystąpienia zaburzeń w zakresie rozwoju neurologicznego” zostało (przypuszczalnie) przeoczone.

Inni badacze wskazują, że spożywanie alkoholu nawet w małych ilościach może mieć szkodliwe następstwa. W przeprowadzonym w 2001 roku badaniu stwierdzono, że dzieci w wieku 6-7 lat, które były eksponowane w życiu płodowym na działanie mniej niż jednego drinka tygodniowo, obciążone są trzy razy większym ryzykiem dokonania wykroczeń ocenianych w skali Achenbach Child Behavior Checklist w porównaniu do dzieci nieeksponowanych.⁴⁷ W badaniach na zwierzętach wykazano, że spożywanie małych do umiarkowanych ilości alkoholu może stanowić w przyszłości podłoże do uzależnienia od alko-

holu.⁴⁸ Na zakończenie w niektórych badaniach wykazano, że chociaż ciężkie objawy występujące w okresie prenatalnym towarzyszą nadużywaniu alkoholu, to jednak niewielkie objawy czynnościowe, takie jak nadmierna ruchliwość, brak umiejętności skupiania uwagi oraz trudności w literowaniu i czytaniu mogą być następstwem spożycia nawet tak małych ilości alkoholu przez matkę, jak jeden drink dziennie.¹³

Podsumowanie

Alkohol jest najpowszechniej występującym czynnikiem teratogennym i jego oddziaływanie na płód może utrzymywać się przez całe życie, wpływając zarówno na rozwój fizyczny, jak i umysłowy. Pomimo ostrzeżeń opublikowanych przez dwóch ministrów zdrowia i kampanii upowszechniającej wagę tego problemu nie został on dotąd rozwiązany. Odpowiednio wczesne rozpoznanie objawów towarzyszących ekspozycji na alkohol w okresie życia płodowego może spowodować skierowanie chorych dzieci do właściwych specjalistów zajmujących się problemami rozwoju i zachowania, aby zminimalizować skutki działania tego środka. Kluczowym zadaniem w zapobieganiu występowaniu powyższych zaburzeń jest jednak edukacja matki.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 10, No. 5, May 2009, p. e230: Fetal Alcohol Spectrum Disorder, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Lupton C, Burd L, Harwood R. Cost of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;127C:42–50
- Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2000;106:358–361
- Calhoun F, Warren K. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:168–171
- Abel EL. Fetal Alcohol Syndrome. Oradell, NJ: Medical Economics Books; 1990
- Lemoine P, Haroussseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observées a propos de 127 cas (The children of alcoholic parents: anomalies observed in 127 cases). *Quest Medical.* 1968;25:476–482
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CH, Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet.* 1973; 1:1267–1271
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973;2:999–1001
- United States Department of Health and Human Services. Surgeon General's Advisory on Alcohol Use in Pregnancy. Rockville, Md: United States Department of Health and Human Services; 2005
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, Md: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2008. Available at: <http://www.oas.samhsa.gov/2k7/2k7nsduh/2k7Results.pdf>. Accessed October 2008
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. What is A Standard Drink? Rockville, Md: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2008. Available at: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/PocketGuide/pocket_guide2.htm. Accessed December 2008
- Mengel MB, Searight HR, Cook K. Preventing alcohol-exposed pregnancies. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:494–505
- Erhart CB, Morrow-Tlucak M, Sokol RJ, Martier S. Underreporting of alcohol use in pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988;12:506–511
- Stoler JM, Holmes LB. Recognition of facial features of fetal alcohol syndrome in the newborn. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;127C:21–27
- National Organization on Fetal Alcohol Syndrome. FASD Myths Perpetuated by Media Coverage. Available at: <http://www.nofas.org/FASDMythsPerpetuatedbyMediaCoverage.aspx>. Accessed July 2008
- May PA, Gossage JP. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary. *Alcohol Res Health.* 2001;25:159–167
- Cook JL, Randall CL. Alcohol and parturition: a role for prostaglandins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1998;58:135–142
- Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1345–1349
- Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997;7:498–508
- Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG.* 2007;114:243–252
- Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LA. Maternal alcohol abuse and neonatal infection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29:1035–1043
- Gauthier TW, Manar MH, Brown LA. Is maternal alcohol use a risk factor for early-onset sepsis in premature newborns? *Alcohol.* 2004;33:139–145
- Burd L, Klug MG, Bueling R, Martsolf J, Olson M, Kerbeshian J. Mortality rates in subjects with fetal alcohol spectrum disorders and their siblings. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008; 82:217–223
- Astley SJ, Clarren SK. A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *J Pediatr.* 1996;129:33–41
- Graham JM Jr, Hanson JW, Darby BL, Barr HM, Streissguth AP. Independent dysmorphology evaluations at birth and 4 years of age for children exposed to varying amounts of alcohol in utero. *Pediatrics.* 1988;81:772–778
- Koren G, Nulman I, Chudley AE, Looke C. Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ.* 2003;169:1181–1185
- Hanson JW, Streissguth AP, Smith DW. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J Pediatr.* 1978;92:457–460
- Chiapparino F, Parazzini F, Chatenoud L, et al. Alcohol drinking and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60:1062–1066
- Chaudhuri JD. Alcohol and the developing fetus—a review. *Med Sci Monit.* 2000;6:1031–1041
- Day NL, Leech SL, Richardson GA, Cornelius MD, Robles N, Larkby C. Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26:1584–1591
- Manning MA, Hoyme HE. Fetal alcohol spectrum disorders: a practical clinical approach to diagnosis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:230–238
- Riley EP, McGee CL, Sowell ER. Teratogenic effects of alcohol: a decade of brain imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;127C:35–41
- Abel EL, Sokol RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies: drug alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend.* 1987;19:51–70
- Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000;5:177–190

34. Peterson J, Kirchner HL, Xue W, Minnes S, Singer LT, Bearer CF. Fatty acid ethyl esters in meconium are associated with poorer neurodevelopmental outcomes to two years of age. *J Pediatr.* 2008;152:788–792
35. Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM, et al. The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr.* 1998;133:346–352
36. Ostrea EM, Hernandez JD, Bielawski DM, et al. Fatty acid ethyl esters in meconium: are they biomarkers of fetal alcohol exposure and effect? *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30:1152–1159
37. Koren G, Chan D, Klein J, Karaskov T. Estimation of fetal exposure to drugs of abuse, environmental tobacco smoke, and alcohol. *Ther Drug Monit.* 2002;24:23–25
38. Bearer CF, Santiago LM, O’Riordan MA, Buck K, Lee SC, Singer LT. Fatty acid ethyl esters: quantitative biomarkers for maternal alcohol consumption. *J Pediatr.* 2005;146:824–830
39. Chan D, Bar-Oz B, Pellerin B, et al. Population baseline of meconium fatty acid ethyl esters among infants of nondrinking women in Jerusalem and Toronto. *Ther Drug Monit.* 2003;25:271–278
40. Jansson-Nettelblatt E, Meurling S, Petrini B, Sjölin J. Endogenous ethanol fermentation in a child with short bowel syndrome. *Acta Paediatr.* 2006;95:502–504
41. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Ikonomidou C. Glutamate signaling and the fetal alcohol syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:267–275
42. Aloe L. Alcohol intake during prenatal life affects neuroimmune mediators and brain neurogenesis. *Ann Ist Super Sanita.* 2006;42:17–21
43. Kumada T, Jiang Y, Cameron DB, Komuro H. How does alcohol impair neuronal migration? *J Neurosci Res.* 2007;85:465–470
44. Guizzetti M, Costa LG. Cholesterol homeostasis in the developing brain: a possible new target for alcohol. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26:355–360
45. Burd L, Roberts D, Olson M, Odendaal H. Alcohol and the placenta: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:361–375
46. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:1069–1073
47. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. doseresponse effect. *Pediatrics.* 2001;108:E34
48. Chotro MG, Arias C. Exposure to low and moderate doses of alcohol on late gestation modifies infantile response to and preference for alcohol in rats. *Ann Ist Super Sanita.* 2006;42:22–30

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska,
Klinika Pediatrii III Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny
w Lublinie



Okres życia wewnątrzmacicznego, jako pierwszy etap w rozwoju osobniczym, jest decydujący dla życia każdego człowieka. Jest to okres, w którym obserwuje się największą dynamikę przemian rozwojowych i szczególnie dużą wrażliwość na działanie negatywnych czynników. Jak potwierdzają wyniki prowadzonych badań, metabolizm organizmu jest „programowany” już w życiu płodowym i zależy od materiału genetycznego matki oraz, w dużym stopniu, od czynników zewnętrznych wpływających na organizm matki, takich jak: stan zdrowia, żywienie, a także przyjmowane leki i używki.

Wszystkie środki farmakologiczne i używki przyjmowane przez matkę w mniejszym lub większym stopniu dostają się również do krążenia płodowego. Ich przenikanie przez barierę łożyskową jest uzależnione od masy cząsteczkowej, zdolności wiązania z białkami osocza, rozpuszczalności w tłuszczach, zmian metabolicznych w łożysku oraz od dawki.

Omawiany artykuł przypomina, jak ważnym i stale aktualnym problemem jest spożywanie alkoholu przez ciężarne. Alkohol jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych środków chemicznych o właściwościach teratogennych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że ujemne oddziaływanie alkoholu na płód jest nieodwracalne i może mieć również konsekwencje w kolejnych etapach życia dziecka. Płodowy zespół alkoholowy (FAS) stanowi przeważnie triadę takich objawów, jak: upośledzenie rozwoju fizycznego, charakterystyczne zaburzenia roz-

woju twarzoczaszki oraz anomalie rozwojowe układu nerwowego. Autorzy zwracają uwagę, że u poszczególnych dzieci narażonych na alkohol w okresie płodowym mogą występować tylko niektóre z wymienionych zaburzeń albo tylko wady rozwojowe, albo upośledzenie rozwoju neurologicznego czy fizycznego. Dlatego też bardzo trafne było utworzenie szerszego terminu opisującego zespół objawów chorobowych związanych z ekspozycją na alkohol w okresie płodowym – poalkoholowe uszkodzenie płodu (fetal alcohol spectrum disorder, FASD). W zamieszczonych w pracy tabelach i rycinach zestawiono bardzo szczegółowo zaburzenia rozwojowe i objawy kliniczne mające związek z ekspozycją na alkohol w okresie prenatalnym.

Na podstawie piśmiennictwa autorzy stwierdzają, że spożywanie alkoholu przez matki w czasie ciąży może mieć wpływ także na termin porodu, masę urodzeniową noworodka, ryzyko rozwoju zakażenia oraz większą umieralność noworodków. Istnieje również związek między zespołem nagłej śmierci noworodka a piciem alkoholu przez matki przed ciążą oraz w pierwszym trymestrze ciąży.

Pomimo ostrzeżeń ze strony służby zdrowia oraz coraz większej świadomości społeczeństwa o szkodliwym wpływie alkoholu na płód spożywanie alkoholu przez matki w czasie ciąży nadal jest dużym problemem. Biorąc pod uwagę fakt, że kobiety w ciąży często nie przyznają się do spożywania alkoholu, trudno ustalić

odsetek ciężarnych pijących alkohol, a tym samym ryzyko wystąpienia poalkoholowego uszkodzenia płodu. Badacze szukają bardziej precyzyjnych metod niż wywiad zebrany od matki, umożliwiających wykrywanie ekspozycji płodu na alkohol. Dlatego do określenia zmian biochemicznych spowodowanych obecnością alkoholu w organizmie oznacza się we krwi ciężarnej takie markery, jak: gammaglutamylotranspeptydazę, aldehyd octowy, stężenie izoformy transferyny pozbawionej kwasu sjałowego (transferyna desjałowana, carbohydrate-deficient transferrin) czy średnią objętość krwinki czerwonej. Autorzy sugerują, że dokładniej ekspozycję na alkohol w życiu płodowym może odzwierciedlać oznaczenie estrów etylowych kwasów tłuszczowych (FAEE) w smółce. Także ta metoda nie jest jednak doskonała, ponieważ FAEE częściej występują w smółce noworodków matek spożywających alkohol, ale mogą także występować w smółce noworodków matek abstynentek oraz chorujących na cukrzycę.

Wartość artykułu podnosi omówienie najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za teratogenne działanie alkoholu. Szczególną uwagę zwrócono na toksyczne działanie alkoholu i jego metabolitów oraz powstających wolnych rodników tlenu i azotu na rozwijające się struktury układu nerwowego. Wyjaśniono również, że przyczyną małogłowia i objawów neurologicznych w przebiegu FASD może być zjawisko apoptozy, za które odpowiedzialna jest ekspozycja na alkohol w okresie płodowym. Autorzy przedstawiają wiele innych mechanizmów szkodliwego działania alkoholu zarówno na płód, jak i łożysko, które wpływają ujemnie na rozwój płodu, a następnie na stan zdrowia noworodków i niemowląt.

W dalszej części artykułu autorzy, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, starają się odpowiedzieć na pytanie, czy można określić bezpieczną dawkę alkoholu, którą mogą spożywać kobiety w ciąży. Pomimo różnych kontrowersyjnych odpowiedzi należy jednoznacznie podkreślić, że nie ma silnych dowodów na to, aby istnia-

ła bezpieczna dawka alkoholu, którą mogłyby spożywać ciężarne. Udowodniono, że nawet niewielkie ilości alkoholu spożywane przez matki w czasie ciąży mogą nie dawać widocznych objawów bezpośrednio po urodzeniu, ale mogą mieć konsekwencje w późniejszych latach życia dziecka. Reasumując zatem, kobiety w ciąży nie powinny w ogóle spożywać alkoholu. Bardzo ważnym zagadnieniem w zapobieganiu nadużywaniu alkoholu przez kobiety w czasie ciąży jest odpowiednio wczesna edukacja. Uświadamianie na temat ujemnego wpływu alkoholu na płód powinno dotyczyć już dziewcząt, które w przyszłości będą matkami.

W ciągu kilku ostatnich lat obserwujemy zwiększenie liczby hospitalizacji dzieci i młodzieży z powodu zatrucia alkoholem. Niepokojący jest fakt, że dotyczy to coraz młodszych dzieci. Zdecydowanie wzrasta też procent dziewcząt spożywających w nadmiarze alkohol. Jest to duży problem społeczny, ponieważ młode dziewczęta już w niedługim czasie mogą zająć w ciążę. Często nawyk picia alkoholu utrwała się, a większość kobiet pijących nałogowo alkohol niestety nie zaprzestaje nadużywania go w czasie ciąży.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiony artykuł jest ważnym przypomnieniem o niebezpieczeństwach, jakie dla płodu i rozwoju dzieci stwarza spożywanie alkoholu przez kobiety w czasie ciąży. Jest to duży problem społeczny, który niestety nie został jeszcze rozwiązany. Wady wrodzone i zaburzenia rozwojowe będące konsekwencją nadużywania alkoholu przez kobiety w ciąży są poważnym obciążeniem dla służby zdrowia i całego społeczeństwa. Dlatego też wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy sprawują opiekę nad kobietami w ciąży, a następnie ich dziećmi, powinni być bardziej wyczuleni na możliwość spożywania alkoholu przez ciężarne, natomiast po urodzeniu dziecka szczególnie neonatolodzy, pediatrzy, neurologi i psycholodzy powinni zwracać uwagę na wszystkie niepokojące objawy, które mogą być podstawą do rozpoznania poalkoholowego uszkodzenia płodu.