

Alcol: fertilità e gravidanza

GIORGIO MELLO, RICCARDO CIONI, ROBERTO LUCCHETTI

Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana

Università degli Studi di Firenze

Le possibili conseguenze dell'assunzione di alcol sulla fertilità e sullo sviluppo, la crescita e il benessere fetoneonatale interessano una significativa percentuale della popolazione femminile in età fertile: il problema merita quindi una particolare attenzione da parte dello specialista ostetrico. Nella valutazione dei rischi derivanti dalla assunzione di alcol su fertilità e gravidanza sarebbe di fondamentale importanza quantificare la assunzione di alcol, correlare i vari rischi per la funzione riproduttiva e per l'esito della gravidanza con la quantità di alcol assunta e arrivare a definire dei valori soglia al di sotto dei quali la assunzione di alcol non sia correlabile né con la compromissione della fertilità né con un esito negativo della gravidanza inteso come complicanze ostetriche e sequele a breve e lungo termine sulla prole. Al momento attuale, tuttavia, questo tipo di correlazione è stato stabilito solo a grandi linee: ad esempio, la gravidanza in donne alcoliste è da considerarsi a rischio di esito fetoneonatale negativo, mentre i rischi di una assunzione moderata di alcol in gravidanza sono meno facilmente valutabili, anche se di grandissima importanza in termini epidemiologici, dato che circa un terzo delle donne in età fertile sono consumatrici moderate di alcol.

Una soglia di assunzione di alcol che sia "sicura" per sequele a breve e lungo termine sulla prole non è stata ancora stabilita, e il consumo di un drink al giorno (equivalente a 15 g di alcol assoluto, ovvero 125 cl di vino o 300 cl di birra) viene considerato avere o non avere ripercussioni negative sugli indici di sviluppo psicomotorio del neonato in rapporto alla sensibilità degli indicatori di alterazione neurologica valutati. Molti sono gli elementi che contribuiscono a questa apparente discrepanza. In primo luogo vi è la valutazione del consumo di alcol riferito dalla gestante, spesso non veritiero (sottostima del consumo), su cui molti studi si basano; in secondo luogo, fattori genetici modulerebbero la sensibilità e la resistenza al danno etanolo-indotto, come dimostrato dalla concordanza per la diagnosi di sindrome alcol-fetale (FAS) nel 100% dei gemelli monozigoti contro il 64% dei gemelli dizigoti. Inoltre, molti fattori legati allo stile di vita (condizioni socioeconomiche, fumo di sigaretta, uso di droghe) rendono difficile isolare e valutare separatamente gli effetti dovuti alla sola assunzione di alcol.

Tuttavia, la mancanza in letteratura di stretti criteri nella determinazione della quantità e del profilo del consumo di alcol sembra essere la maggiore causa di confusione. I termini "consumo lieve", "moderato", "elevato" e il numero di drinks al giorno o a settimana possono prestarsi infatti a interpretazioni soggettive e ad applicazioni arbitrarie, mentre specifici profili di assunzione, che possono avere effetti assai diversi sul feto, sono spesso raggruppati: il consumo di 14 drinks alla settimana, ad esempio, può includere un profilo di 2 drinks al giorno (consumo moderato) o 14 drinks nel fine settimana (consumo elevato) con astinenza durante la settimana. Quest'ultimo profilo di assunzione potrebbe essere molto più dannoso per il feto, in rapporto ai più elevati livelli alcolemici che è in grado di produrre.

Da uno studio prospettico condotto su circa duemila donne di città campione italiane per valutare i possibili effetti sul neonato di un moderato consumo di alcol in gravidanza, risulta un consumo globalmente basso: Torino mostra il consumo più alto, seguita da Roma e Palermo. In tutte le aree considerate l'assunzione di alcol risulta più bassa dopo l'inizio della gravidanza, aggirandosi sullo stesso ordine di grandezza dei 2 g al giorno. Il consumo di alcol sembra parzialmente correlato alle caratteristiche socio-economiche, risultando maggiore nelle classi socialmente e culturalmente più disagiate ad eccezione del meridione dove si verifica il fenomeno contrario. Il consumo di alcol risulta globalmente più elevato nelle donne fumatrici, realizzando così una associazione di maggiore pericolosità per il feto (1).

Alcol e fertilità

L'abuso cronico di alcol è associato a un vasto spettro di alterazioni del sistema riproduttivo. Amenorrea, cicli anovulatori, deficit della fase luteinica e iperprolattinemia persistente sono infatti relativa-

mente frequenti nelle donne etiliste, ma sono stati osservati anche nelle cosiddette “bevitrice sociali” (2). I meccanismi responsabili dello sbilanciamento dell’asse ipotalamo-ipofisi-ovaio correlato all’assunzione di alcol sono oggetto di studio. Subfertilità e infertilità sono frequenti espressioni cliniche di tale disfunzione. La ridotta fertilità nella donna alcolista appare correlata con la soppressione della secrezione gonadotropinica, con aumentati livelli di prolattina, con riduzione degli estrogeni nella prima fase e del progesterone nella seconda e con aumentata produzione di androgeni surrenalici. Anche l’assetto ormonale della gravidanza risulta differente in gestanti alcoliste, con livelli di estrogeni e progesterone più bassi e più alte concentrazioni di prolattina, specialmente tra la 16^a e la 24^a settimana.

L’abuso di alcol altera i meccanismi di regolazione neuroendocrina sia tramite l’effetto tossico diretto dell’etanolo sulle ghiandole endocrine, sia tramite le modificazioni della funzione epatica: in pazienti con cirrosi epatica alcolica, infatti, sono frequentemente riscontrati livelli più bassi di testosterone libero e totale, di T3 e T4, e aumentati livelli di estradiolo, SHBG (sex hormones binding globulin), LH, FSH, PRL, con aumento della conversione testosterone-estradiolo. Nei maschi alcolisti è spesso presente ipospermia e oligospermia ed è possibile inoltre rilevare più elevati livelli di gonadotropine, mentre prolattina, estradiolo e testosterone possono rimanere stabili; è peraltro verosimile che l’aumento della quota di testosterone legato alla SHBG conduca a un deficit relativo di androgeni.

L’abuso cronico di alcol può quindi costituire un elemento di seria compromissione del potenziale riproduttivo della coppia.

Alcol e gravidanza

1) Patogenesi del danno

Le nostre conoscenze degli effetti dell’alcol sullo sviluppo embrio-fetale derivano da studi sia su animali da esperimento che sulla specie umana. Ad esempio, l’esposizione per 24 ore di embrioni di ratto a un medium di coltura contenente 0.15-0.30 g/100 ml di alcol era associata a riduzione della lunghezza vertice-sacro e della circonferenza cranica nonché a riduzione del numero totale di cellule e ritardato sviluppo rispetto a embrioni non esposti ad alcol. Analoghe alterazioni sono state documentate in successivi esperimenti impiegando mezzi di coltura in cui era consentita la trasformazione dell’alcol in acetaldeide. Questi dati depongono per un effetto tossico-teratogeno diretto dell’alcol e dei suoi metaboliti sull’embrione.

Mentre gli studi su altre specie animali, grazie all’impiego di condizioni sperimentali controllate, hanno consentito di attribuire all’alcol un ruolo quale agente teratogeno, nella specie umana è stato possibile documentare soltanto una generica associazione tra assunzione di alcol ed esito gestazionale sfavorevole. Infatti, nella valutazione del danno fetale correlato all’abuso di etanolo non si possono ignorare altre condizioni generiche di rischio spesso associate all’alcol quali:

- precarie condizioni socioeconomiche;
- scarso controllo prenatale;
- fumo di sigaretta;
- assunzione di droghe.

È inoltre importante prendere in considerazione i fattori materni aggiuntivi di rischio fetoneonatale alcol-correlati quali:

- lo squilibrio dietetico-nutrizionale;
- le conseguenti e concomitanti alterazioni del metabolismo intermedio;
- il danno endoteliale con possibile sviluppo di ipertensione;
- le alterazioni endocrinologiche;
- le alterazioni del sistema immunitario.

La farmacocinetica dell’etanolo nell’unità materno-fetale è stata studiata in modo estensivo. Numerosi studi hanno dimostrato:

- l’esistenza di un passaggio facilitato bidirezionale dell’alcol tra il compartimento materno e quello fetale (3);
- il raggiungimento di livelli alcolemici fetali simili a quelli materni dopo 15 minuti dalla assunzione di alcol;

- un passaggio transplacentare maggiore presso il termine di gravidanza in rapporto alla progressiva perdita della barriera ematoplacentare;
- l'effetto serbatoio del liquido amniotico, per cui il livello di alcol nel liquido amniotico si innalza più lentamente dell'alcolemia fetale, ma persiste anche dopo la sua scomparsa dalla circolazione fetale.

Anche la emodinamica fetale potenzia l'effetto tossico dell'alcol: dal 40 al 60% del sangue fetale proveniente dalla placenta perfonde direttamente il cuore e l'estremo cefalico del feto che non ha ancora completamente sviluppato il corredo enzimatico necessario per la metabolizzazione dell'alcol e dei suoi metaboliti tossici; per esempio, l'attività della alcoldeidrogenasi nel fegato fetale è minore del 10% di quella del fegato dell'adulto e quella della aldeide-deidrogenasi nel fegato fetale a termine è molto bassa.

La patogenesi del danno prenatale alcol-correlato è complessa e non completamente chiarita. L'etanolo interferisce sicuramente con la sintesi proteica e con il trasferimento transplacentare di aminoacidi e glucosio, contribuendo in tal modo all'iposomatismo fetale, e produce a livello fetale ipoglicemia, ipoinsulinemia, decremento degli ormoni tiroidei e riduzione dei depositi di glicogeno epatico. Le modificazioni dei metaboliti urinari delle prostaciline e dei tromboxani nei neonati di madri alcoliste hanno fatto inoltre ipotizzare che una alterazione del rapporto prostaciclina/tromboxano con conseguente vasoconstrizione possa contribuire al danno fetale.

Sono stati anche rilevati nelle gestanti alcoliste valori plasmatici di zinco più bassi che nelle gestanti che fanno uso moderato di alcol: il deficit di zinco sarebbe potenzialmente teratogeno o comunque fetotossico.

L'acetaldeide, il più diretto metabolita dell'etanolo, può influenzare negativamente molti sistemi tramite la produzione di radicali liberi e la formazione di coniugati proteici. Tuttavia gli elevati livelli di acetaldeide richiesti per produrre un effetto teratogeno in modelli animali e la capacità dell'unità materno-fetale di ossidare prontamente l'acetaldeide suggeriscono che tale metabolita giochi un ruolo secondario nel danno fetale alcol-correlato. L'importanza della acetaldeide può tuttavia aumentare in situazioni di ridotta attività della aldeide-deidrogenasi materna e/o fetale secondaria a fattori genetici o a inibizione farmaco-indotta (disulfiram).

Anche un ridotto apporto di ossigeno al feto è stato proposto per spiegare l'alterazione della crescita e dello sviluppo fetale alcol-indotta: una cronica ipossiemia, confermata dal riscontro di elevati livelli di eritropoietina, caratterizzerebbe il feto di madri che cronicamente abusano di alcol. Studi sperimentali hanno dimostrato che la esposizione in vitro all'etanolo può determinare contrazione dell'arteria ombelicale anche a basse concentrazioni. Ciò nonostante, studi su modelli animali più complessi sembrano escludere la possibilità che l'etanolo produca una ipossiemia fetale globale; sembra piuttosto che l'alcol possa indurre "ipossia focale" e ciò sarebbe in accordo con la vulnerabilità selettiva di alcune regioni dell'encefalo quali l'ippocampo e la corteccia cerebrale.

Numerose osservazioni indicano che l'esposizione all'etanolo è in grado di determinare alterazioni placentari macroscopiche (riduzione del peso, maggiore incidenza di inserzioni anomale del funicolo) e microscopiche (flogosi dei villi) che possono esitare in un danno funzionale con ridotto passaggio transplacentare di aminoacidi, glucosio, vitamine, oligoelementi. Tuttavia, se le alterazioni dello sviluppo fetale fossero strettamente dipendenti dal ridotto trasporto di nutrienti al feto, il decremento del peso fetale dovrebbe essere globale, con piccole o assenti variazioni del peso del cervello, dal momento che questo è protetto in condizioni di malnutrizione. Pertanto, il difetto nel trasporto placentare non costituirebbe il meccanismo principale del danno fetale indotto da etanolo.

Un aumento di PGE₂ nel cervello e nel circolo fetale sembrerebbe favorito dalla esposizione all'etanolo: l'aumentata concentrazione di PGE₂ sarebbe responsabile di una diminuita attività adenilciclasica intracellulare, con ridotta attivazione della proteinkinasi A, che potrebbe alterare i tempi del ciclo cellulare e ridurre la crescita cellulare, contribuendo quindi alle alterazioni della crescita e dello sviluppo fetale caratteristiche del danno da etanolo.

L'inibizione alcol-indotta di varie tappe della trascrizione e della traduzione durante la sintesi proteica neuronale potrebbe essere responsabile di una alterazione dei segnali che regolano:

- la crescita;
- la differenziazione;
- la migrazione neuronale.

Una modificazione etanolo-indotta nella liberazione sinaptica di L-glutammato, un aminoacido neurotrasmettitore eccitatorio, sembrerebbe condizionare negativamente lo sviluppo neuronale. Si ritiene infatti che l'attività del sistema neuronale che utilizza L-glutammato come neurotrasmettitore sia fondamentale nel promuovere un normale sviluppo di altri sistemi neuronali; in particolare, l'effetto neurotrofico del rilascio ottimale di L-glutammato si estrinseca nella regolazione della sopravvivenza neuronale, della crescita di dendriti e assoni, della sinaptogenesi e della plasticità sinaptica. L'esposizione all'etanolo può determinare:

- iperattivazione del sistema che rilascia L-glutammato, con conseguente eccitotossicità e insulto neuronale dovuto ad attivazione della fosfolipasi e della nitrossido-sintetasi con eccessiva produzione di radicali liberi (idrossile, anione superossido);
- ipoattivazione del suddetto sistema, con riduzione del suo effetto neurotrofico.

Ambedue questi meccanismi possono quindi contribuire a un anormale sviluppo neuronale. Poiché la maturazione del sistema nervoso centrale del feto si verifica massimamente nel periodo perinatale e prosegue per tutto il primo anno di vita, particolarmente pericolosa risulta l'assunzione di alcol a termine di gravidanza e durante l'allattamento.

2) Clinica

Da molti anni è noto che l'esposizione prenatale all'alcol può esitare in un quadro clinico caratteristico noto come sindrome alcol-fetale o FAS. Alla luce di più recenti acquisizioni, si può tuttavia affermare che l'assunzione di alcol in gravidanza si associa a una aumentata incidenza di complicanze che includono la perdita fetale precoce o tardiva, il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e l'insieme eterogeneo di anomalie globalmente definite come FAS. Il rischio di esito perinatale negativo è significativamente associato con il consumo materno di alcol in rapporto alla dose, alla durata e al periodo di assunzione.

L'incidenza di aborto spontaneo può risultare raddoppiata, anche se il rischio è limitato alle gestanti con consumo più elevato o frequente; infatti, in consumatrici moderate di alcol, il rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre non sembra essere aumentato.

Dati più controversi sono riportati per quanto riguarda l'associazione di abuso di alcol e morte intrauterina tardiva. Il basso peso alla nascita è il più documentato effetto della esposizione intrauterina all'alcol, ed è comunemente rilevato anche in assenza delle altre caratteristiche della FAS, ed è stato osservato dalla maggior parte degli Autori anche a seguito di un consumo moderato di alcol in gravidanza. La riduzione alcol-correlata del peso alla nascita è attribuibile sia al ritardo di crescita intrauterino, sia alla maggiore incidenza di parto pretermine: a tale proposito, ci sembra opportuno ricordare che ambedue queste complicanze sono associate a una aumentata morbilità e mortalità perinatale.

Il ritardo di crescita intrauterino è verosimilmente dose-dipendente e correlato al periodo di esposizione: l'esposizione durante il terzo trimestre comporta effetti più severi sul peso alla nascita rispetto all'esposizione nella fase precoce della gravidanza. Ciò risulta confermato dal fatto che donne che riducono drasticamente l'assunzione di alcol durante il terzo trimestre partoriscono neonati con peso maggiore rispetto a donne che non la riducono. Ricerche personali hanno documentato una tendenza allo spostamento del peso fetale e della circonferenza cranica verso i percentili più bassi anche per un consumo di due bicchieri di vino al giorno.

Dati più contrastanti esistono circa il basso peso alla nascita correlato alla aumentata incidenza di parto pretermine; infatti, il consumo elevato di alcol è associato a un aumento di tre volte del rischio di parto pretermine, ma tale associazione non è stata confermata nei casi di consumo moderato.

La sindrome alcol-fetale (FAS) o sindrome fetale da abuso di alcol, include un insieme specifico di anomalie:

1. Deficit della crescita pre- e/o postnatale:
 - peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica inferiori al 10° centile corretto per età;
2. Caratteristiche anomalie cranio-facciali (almeno due caratteristiche su tre)
 - microcefalia;
 - microftalmia e/o rima palpebrale breve;
 - scarso sviluppo del filtro, labbro superiore sottile, appiattimento dell'area mascellare;

3. Disfunzioni del sistema nervoso centrale:

- anomalie neurologiche (irritabilità nell'infanzia, iperattività nell'adolescenza);
- ritardo di sviluppo neurologico (ipotonia);
- alterazioni intellettive (ritardo mentale da lieve a moderato).

La diagnosi di FAS viene posta quando sono presenti segni in ciascuna delle tre categorie (4). Mentre il deficit di crescita e le anomalie cranio-facciali possono essere corrette con alimentazione e trattamento appropriati, la microcefalia e il ritardo mentale rappresentano la maggiore sequela dell'esposizione prenatale all'etanolo. Esiste infatti una evidente progressione delle anomalie comportamentali e del deficit mentale dell'adulto senza che l'alterazione dello sviluppo intellettuale possa essere compensata dal miglioramento dei fattori ambientali e educativi. La FAS quindi non è soltanto una disfunzione dell'infanzia, ma il risultato della massiva esposizione prenatale all'etanolo che può avere conseguenze mentali e comportamentali per tutta la vita. L'incidenza della FAS nella popolazione ostetrica generale in Europa è stimata intorno a 0.8/1000 nati vivi. Più frequenti sono le espressioni incomplete della FAS, globalmente definite come FAE (fetal alcohol effects) o ARBI (alcohol-related birth defects), che si verificano nel 1.7-90.1 per mille nati vivi nella popolazione ostetrica generale e in 690 su mille nati vivi nelle etiliste croniche.

Alterazioni neurologiche e comportamentali del neonato sono frequentemente associate all'abuso di etanolo durante la gestazione (5); in particolare, i nati da madri che cronicamente abusano di alcol sono più agitati durante il sonno e dormono meno rispetto agli altri bambini, e sono state spesso rilevate anomalie elettroencefalografiche durante il sonno.

È stato inoltre riportato un rallentamento nello sviluppo psicomotorio in bambini di otto mesi esposti nel periodo prenatale all'alcol e che pure non mostravano pienamente le caratteristiche della FAS. Altri Autori hanno segnalato una riduzione del quoziente intellettivo, corretto per le variabili ambientali, in bambini le cui madri avevano assunto cospicue quantità di alcol in gravidanza rispetto a bambini nati da madri che avevano consumato alcol in misura inferiore.

Iperattività, irrequietezza, scarsa capacità di attenzione, difficoltà di apprendimento sono stati frequentemente descritti in bambini esposti in epoca prenatale all'alcol. I disturbi dell'udito potrebbero giocare un ruolo importante in tal senso, dal momento che una alterazione dell'udito durante i primi 2 o 3 anni di vita comporta una deprivazione sensoriale che può risultare in deficit cognitivi e linguistici nonché in irrequietezza e scarsa attenzione. L'esposizione prenatale all'alcol è stata messa in relazione con almeno 4 tipi di disordini dell'udito:

- ritardata maturazione del sistema uditivo;
- ipoacusia/sordità neurosensoriale;
- ipoacusia/sordità intermittente di conduzione secondaria a otite media sierosa ricorrente;
- ipoacusia/sordità centrale.

Anormalità neurologiche anatomiche e biochimiche indubbiamente sottendono l'alterato sviluppo comportamentale correlato all'esposizione fetale all'alcol; tra le anomalie anatomiche specificamente descritte risultano:

- idrocefalo;
- agenesia del corpo calloso;
- alterata migrazione neuronale e delle cellule gliali di sostegno;
- anormale distribuzione delle fibre nervose;
- riduzione del numero di cellule e di connessioni dendritiche nell'ippocampo.

Poiché l'ippocampo è coinvolto nelle capacità di apprendimento e memoria e nel controllo inibitorio del comportamento, è verosimile che queste alterazioni strutturali siano la base delle anomalie comportamentali osservate nell'uomo e in altre specie animali (6).

3) Diagnosi e terapia

Il primo passo nella gestione dell'abuso di alcol in gravidanza è la identificazione di questa condizione. Anche se le domande sul consumo di alcolici fanno tradizionalmente parte integrante della raccolta

dei dati anamnestici della paziente ostetrica, questo in molti casi viene deliberatamente negato o comunque sottostimato. L'esame obiettivo, d'altra parte, può essere suggestivo solo nei casi di alcolismo cronico, e non esistono validi indicatori laboratoristici in grado di contribuire alla quantificazione dell'assunzione di alcol.

Una indagine anamnestica più approfondita e articolata, riferita anche all'ambiente di vita della gestante, e una più stretta collaborazione tra l'ostetrico e il medico di fiducia della paziente potrebbe contribuire a una migliore identificazione e caratterizzazione del problema. L'impiego di questionari specifici potrebbe essere di aiuto nell'approccio alla paziente ostetrica per la quale sussista il sospetto dell'abuso di etanolo.

L'approccio terapeutico nella paziente ostetrica si basa essenzialmente sul supporto psicologico, che costituisce il cardine dello sforzo terapeutico in caso di abuso di alcol in gravidanza, e sulla correzione dello squilibrio metabolico-nutrizionale: a tale proposito, ci sembra opportuno ricordare che anche l'assunzione di moderate quantità di alcol da parte di gestanti con nutrizione adeguata determina un aumento della produzione epatica di glucosio con effetto iperglicemizzante.

L'utilizzo dei farmaci tradizionalmente impiegati nel trattamento dell'alcolismo (disulfiram) è controindicato in gravidanza, principalmente per i possibili effetti tossici sul feto legati all'aumento farmaco-indotto dell'acetaldeide.

Conclusioni

L'assunzione di alcol in gravidanza può comportare un danno feto-neonatale, la cui entità sembra essere condizionata dalla quantità e modalità del consumo nonché da fattori genetici, razziali e nutrizionali. Programmi estensivi di informazione e di educazione pubblica dovrebbero enfatizzare i pericoli derivanti dall'assunzione di alcol in gravidanza per il benessere feto-neonatale; in questa ottica, è del tutto semplicistico ignorare o minimizzare il potenziale tossico di una sostanza che, pur facendo parte integrante della nostra cultura alimentare, è considerata il maggior agente teratogeno nei paesi occidentali. Nell'attesa che si arrivi alla definizione di valori soglia al di sotto dei quali la assunzione di alcol non sia correlabile con un esito negativo della gravidanza, ci sembra pertanto più prudente consigliare alla gestante l'astensione dal consumo di alcol o almeno una sua drastica riduzione.

Nella gestione dei casi, peraltro non frequenti, di alcolismo cronico in gravidanza, è indispensabile un approccio multidisciplinare in considerazione della varietà dei problemi medici riscontrabili in aggiunta alle problematiche specificamente ostetriche:

- danno epatico;
- danno pancreatico;
- disturbi neurologici;
- disturbi psichici.

Una efficace strategia di prevenzione dei problemi feto-neonatali alcol-correlati costituisce parte integrante di un programma più ampio di prevenzione generale dell'abuso di alcol. Educatori professionali, medici, infermieri e le altre figure professionali sanitarie devono cooperare negli sforzi preventivi e nella gestione dei casi di abuso di alcol in gravidanza nell'obiettivo comune di migliorare l'esito materno-fetale della gestazione.

Bibliografia

1. CAVALLO F, MOIRAGHI RUGGENINI A, ZOTTI C, et al. *Does moderate alcohol consumption reduce fetal growth?* *Alcologia* 1992; 4 (2): 113-124.
2. POSSATI G. *Chronic alcohol intake and fertility.* *Alcologia* 1992; 4 (1): 11-12.
3. IDANPAAN-HEIKKILA J, JOUPPIA P, AKERBLORN HK, et al. *Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant.* *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 387-393.
4. CLARREN SK, SMITH DW. *The fetal alcohol syndrome.* *N Engl J Med* 1978; 298: 1063-1067.
5. STREISSGUTH AP, BARR HM, MARTIN DC, et al. *Effects of maternal alcohol, nicotine, and caffeine use during pregnancy on infant mental and motor development at eight months.* *Alcoholism (NY)* 1980; 4: 152-164.
6. REYNOLD JD, BRIEN M. *Ethanol neurobehavioural teratogenesis and the role of L-glutamate in the fetal hippocampus.* *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1209-1223.