

Efekty działania alkoholu w okresie prenatalnym w modelu zwierzęcym

Effects of alcohol action in prenatal period in animal model

Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Abstract – The developing brain is extremely sensitive to the effects of ethanol. Heavy consumption of ethanol during pregnancy can result as the morphological and neurological changes called the fetal alcohol syndrome (FAS). The growth retardation, facial anomalies and mental retardation in infants born to alcoholic women were observed as a teratogenic outcome of alcohol consumption during pregnancy. Ethanol consumption during gestation can produce long-lasting alterations in neuromodulatory influences on GABA_A receptor-mediated inhibitory neurotransmission in adult offspring. The prenatal ethanol-induced changes may have consequences of differential GABA_A receptor subunit expression.

Rat model of the fetal alcohol exposure (FAE) has been shown behavioral deficits that are linked to electrophysiological changes in the long-term potentiation (LTP). Signal-activated phospholipase C (PLC) and phospholipase A₂ are critical to the induction and maintenance of LTP. Then, alterations of phospholipids metabolism may play a significant role in the LTP deficits observed in FAE offspring.

Number of studies suggest that the hypofunction of the dopaminergic (DA) system may be related to the attention deficits and hyperactivity problems reported in children with fetal alcohol effects or fetal alcohol syndrome. Prenatal ethanol exposure significantly reduced the number of spontaneously active DA neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area in 5 month-old male rat's offspring. Further research is ne-

eded to increase understanding of consequences, risk factors, mechanism, as well as prospects prevention and treatment.

Key words: Fetal alcohol syndrome (FAS), long-term potentiation, ethanol, animal model

Streszczenie – Mózg w fazie rozwoju jest bardzo wrażliwy na działanie etanolu. Picie alkoholu w czasie ciąży może spowodować morfologiczne i neurologiczne zmiany zwane płodowym zespołem alkoholowym (FAS). Obserwuje się zmniejszenie wzrostu, anomalie w budowie twarzy i opóźnienie w rozwoju umysłowym jako teratogeny wpływ picia alkoholu w czasie ciąży. Etanol spożywany w czasie ciąży może powodować długo utrzymujące się zmiany w układzie receptorów GABA_A; zmiany te mogą być rezultatem różnej ekspresji podjednostek receptora GABA_A.

Zwierzęce modele badawcze poddawane działaniu alkoholu w okresie życia płodowego wykazują zaburzenia behawioralne (niemożność wykonania określonych zadań), które są powiązane z elektrofizjologicznymi zmianami w długo trwającej potencjalizacji (*long term potentiation* – LTP). Powstawanie i trwanie LTP w dużej mierze zależy od fosfolipazy C i A. Stąd zmiany w metabolizmie fosfolipidów mogą odgrywać znaczącą rolę w dysfunkcji LTP obserwowanej w FAS.

Wiele danych badawczych wskazuje na hypofunkcję układu dopaminergicznego, który może być powiązany z zaburzeniami koncentracji uwagi i problemem nadaktywności u dzieci z płodowym zespołem alkoholowym. Wykazano, że działanie alkoholu w okresie prenatalnym znacznie redukuje liczbę spontanicznie aktywnych neuronów DA w substancji czarnej i brzusznej nakrywce mostu u 5-miesięcznych szczurów. Niezbędne są dalsze badania efektów picia alkoholu w czasie ciąży, mechanizmu teratogenego działania alkoholu, możliwej prewencji i samego leczenia powstałych upośledzeń.

Słowa kluczowe: płodowy zespół alkoholowy, etanol, długo trwająca potencjalizacja, model zwierzęcy.

WSTĘP

Mózg w okresie prenatalnym jest bardzo wrażliwy na działanie alkoholu, który może spowodować zaburzenia rozwojowe płodu, określane jako płodowy zespół alkoholowy (*fetal alcohol syndrome* – FAS). We wczesnych latach 70. po raz pierwszy opisano u małych dzieci zaburzenia w rozwoju fizycznym i umysłowym jako rezultat teratogenego działania alkoholu (1). Co więcej, uważa się, że umiarkowane picie alkoholu w czasie ciąży może powodować zmiany, które – przy braku typowych cech FAS – ujawniają się dopiero w okresie rozpoczęcia nauki i nasilają gwałtownie w fazie dojrzewania (2, 3).

Zwierzęce modele, jako narzędzia badawcze, są wielce pomocne w zrozumieniu działania alkoholu na płód, umożliwiają także badania nad możliwością leczenia i zapobiegania FAS.

U ludzi alkohol wchodzi w interakcje z wieloma czynnikami ontogenetycznymi, społecznymi i behawioralnymi, ma miejsce również oddziaływanie farmakologiczne, biochemiczne i fizjologiczne. W zwierzęcych modelach ta wielokierunkowość

interakcji alkoholu jest pod bardzo dokładną obserwacją i gwarantuje pewność uzyskanych wyników badań. Kontrolując w zwierzęcym modelu dawki alkoholu, wzorzec konsumpcji, czas działania możemy otrzymać jednoznaczne dane o teratogennym działaniu alkoholu.

Działanie alkoholu w okresie prenatalnym u zwierząt laboratoryjnych bardzo wyraźnie odzwierciedla obraz kliniczny u ludzi, co pozwala uznać model zwierzęcy za odpowiedni do badań teratogennych właściwości alkoholu (4). Zwierzęce modele wykazują odległe w czasie dla ludzi skutki podawania alkoholu w okresie życia płodowego, przejawiające się słabym rozwojem somatycznym, poważnym zniekształceniem narządów, anomalią trzewioczaszki i dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego (5). Neurorozwojowe choroby są częściowo determinowane przez tzw. „peak BAL” (*blood alcohol level*), który jest określany jako tzw. „krytyczny okres występujący podczas ciąży”. Na przykład, działanie alkoholu we wczesnej fazie embryonalnej myszy lub małp powoduje zniekształcenie trzewioczaszki (6). U wszystkich badanych gatunków zwierząt występują nieprawidłowe cechy budowy trzewioczaszki. Anomalie te stwierdzono w większości przypadków, kiedy poziom alkoholu we krwi był wysoki we wczesnych etapach rozwoju płodu (7, 8). U dzieci z FAS również obserwuje się wady rozwojowe twarzy (9, 10). Z uwagi na wyraźnie określone uszkodzenia morfologiczne u myszy i zaburzenia zachowania u szczurów, gryzonie są zasadniczym modelem zwierzęcym dla oceny działania alkoholu w okresie prenatalnym.

Jednym z ważniejszych czynników, powiązanych ze szkodliwym wpływem na płód, jest dawka alkoholu i czas działania, w wyniku czego mogą powstać zaburzenia w rozwoju neuroanatomicznym.

DZIAŁANIE ALKOHOLU ZALEŻNE OD DAWKI I CZASU EKSPOZYCJI

Uważa się, że całkowita ilość wypitego alkoholu (dawka) i struktura picia mogą być zasadniczymi czynnikami działającymi uszkadzająco na płód (11). Działanie alkoholu we wczesnym życiu płodowym myszy lub małp powoduje zniekształcenie trzewioczaszki.

W zwierzęcych modelach ważny jest sposób stosowania alkoholu. I tak, podawanie szczepom myszy MF1 przez pierwsze 5 dni ciąży 5,8 g/kg etanolu dootrzewnowo powoduje znacznego stopnia zniekształcenie płodu. Dawka 2,5 i 5,0 g/kg etanolu podawana doustnie myszom C3H/He w czasie ciąży, pozostaje bez wpływu na rozwój ich potomstwa. Tak zróżnicowane wyniki badań sugerują, że szczepy myszy i droga podania etanolu określają efekty jego działania. Dwukrotne zastosowanie 2,9 g/kg alkoholu w 4-godzinny odstęp powoduje nieprawidłową budowę trzewioczaszki u myszy szczepu C57BL/6J (12). U myszy C57BL/6J stwierdzono wrodzone wady rozwojowe narządu wzroku. Opisano również wady rozwojowe narządu wzroku u dzieci z FAS (13)

Ośrodkowy układ nerwowy przez cały okres jego rozwoju jest bardzo wrażliwy na działanie alkoholu. W zależności od okresu proliferacji neuronów, ich migracji i

różnicowania się, działanie alkoholu w okresie prenatalnym niszczy poszczególne struktury mózgu (14). Na przykład, działanie określonej dawki alkoholu podczas różnicowania się komórek Purkiniego zmniejszało ich liczbę, ale ekwiwalent danej dawki alkoholu podawany w okresie neurogenezy komórek Purkiniego pozostawał bez wpływu na ich liczbę (15).

ZABURZENIA NEUROANATOMICZNE

Rozwojowi mózgu w trzecim trymestrze ciąży u ludzi, odpowiada rozwój mózgu u szczura w ciągu dwóch pierwszych tygodni jego życia. Stąd też, badania wpływu alkoholu w tym okresie życia szczurów umożliwiają poznanie jego działania w trzecim trymestrze ciąży u ludzi. Najbardziej charakterystycznym efektem wpływu alkoholu jest mikroencefalopatia. Stwierdzono ją u 80% dzieci z FAS i jest ona nieodwracalna zarówno u ludzi, jak i u zwierząt (16). Badania wykazały zmniejszenie liczby określonych neuronów, np. komórek piramidowych hipokampa lub komórek Purkiniego mózdzku (14). W badaniach szczególną uwagę poświęcono komórkom glejowym, które są bardzo wrażliwe na działanie alkoholu (17). Wykazano, że mikroencefalopatia jest silnie powiązana z działaniem etanolu w czasie powiększania się masy mózgu, podczas której następuje szybka proliferacja komórek gleju i ich dojrzewanie. Oznacza to, że etanol wywiera potencjalny wpływ na proliferację, dojrzewanie i rozrost gleju. U dzieci z FAS występuje hipoplazja ciała modzelowatego i spoidła przedniego, struktur utworzonych głównie przez komórki neurogleju (18). Zaburzenia w budowie trzewioczaszki u zwierząt są często podobne do takich anomalii występujących u dzieci z FAS (9). U myszy C57BL/6J stwierdzono małą zuchwę, wąską rynienkę i szparę wargową, rozszczepienie podniebienia (8) i wady narządu wzroku (13). Nieprawidłowości w budowie twarzy i wady narządu wzroku obserwuje się u dzieci z FAS.

Problemy ze wzrokiem wynikają głównie z uszkodzenia nerwu wzrokowego. Prenatalne działanie alkoholu uszkadza rozwój nerwu wzrokowego, zmniejszając o około 30% liczbę aksonów u szczurów i myszy (17, 19). Istnieje duża korelacja między dysfunkcją słuchu i wzroku u dzieci z FAS (20).

Wiele struktur mózgu jest wrażliwych na prenatalne działanie alkoholu. U gryzoni wykazano zaburzenia w rozwoju mózdzku, przegrody, hipokampa, prążkowiec, opuszki węchowej, ciała modzelowatego (21). W środkowej części przegrody występuje wyraźny deficyt neuronów cholinergicznyc. Badania te mogą wskazywać, że wady morfologiczne twarzy są ściśle kojarzone z nieprawidłową funkcją mózgu (21).

Jednorazowe podanie alkoholu myszom w 9 i 10 dniu ciąży może powodować wady rozwojowe kończyn, układu moczowo-płciowego, a u myszy C57BL/6J – wodonercze (22). Działanie alkoholu w bardzo wczesnym okresie embrionalnym powodowało defekt przegrody komorowej i anomalie dużych naczyń u myszy szczepu C57BL/6J (23).

Wyselekcjonowane linie myszy – LS (*long-sleep*) w kierunku zwiększonej i SS (*short-sleep*) w kierunku zmniejszonej wrażliwości na sedatywne działanie alkoholu – są stosunkowo odporne na teratogenne działanie alkoholu. Może z tego wynikać, że czynniki genetyczne w znaczący sposób wpływają na teratogenne działanie alkoholu.

ZNACZENIE CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

Czynniki genetyczne mogą determinować efekty działania alkoholu w okresie prenatalnym. Za przykład mogą służyć bliźnięta dwujajowe wykazujące duże zróżnicowanie FAS (24).

Wyniki wielu badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazały, że podatność płodu na działanie alkoholu częściowo zależy od genotypu. Badania Chernoff (25) wskazują, że w porównaniu z myszami C3H, myszy szczepu CBA są bardziej wrażliwe na alkohol wywołujący w fazie prenatalnej śmiertelność, zmniejszenie wagi ciała, wadliwą budowę tkanki miękkiej i szkieletowej. U myszy szczepu CBA wykazano zmniejszony metabolizm alkoholu, a w konsekwencji – wyższy jego poziom we krwi, co prawdopodobnie jest przyczyną większych niż u myszy C3H anomalii rozwojowych. W tym przypadku, różnice we wrażliwości na teratogenne efekty działania są kojarzone z różnicami szczepowymi tych myszy w metabolizmie etanolu.

Z innych badań wynika, że podatność na teratogenne działanie etanolu nie jest zależna od metabolizmu alkoholu. Pomimo obniżonego poziomu alkoholu we krwi, szczury szczepu MR, w porównaniu ze szczurami szczepu M520, wykazują bardziej widoczne alkoholowo-zależne zmniejszenie masy mózgdzku (26). U myszy szczepów C7BL/6J, DBA/2J i A/J stwierdzono różnice w zniekształceniu fizycznym, pomimo braku różnic w poziomie alkoholu we krwi (27). Mimo że szczepy szczurów MR i M520 wykazują dość duże różnice w podatności na alkohol wywołujący opóźnienie wzrostu mózgdzku, to w równym stopniu u obu szczepach występuje mikroencefalopatia (28). U myszy Swiss Webster (SW) zaznacza się duża śmiertelność płodu, podczas gdy myszy DBA/2J są bardziej podatne na anomalie wzroku i nerek. Specyficzny typ zmian rozwojowych wywołanych alkoholem zależy od genotypu.

W modelach zwierzęcych, w wyniku selekcji tworzy się określone linie, które wykazują dużą lub małą preferencję do specyficznego działania alkoholu. W badaniach naukowych linie takie stanowią niezwykle cenne narzędzie do śledzenia wpływu roli czynników genetycznych podatnych na teratogenne działanie alkoholu. Przykładem takim jest linia myszy SS i linia LS. Obie linie zostały wyselekcjonowane w kierunku zróżnicowanej wrażliwości na nasenne działanie alkoholu. Po podaniu alkoholu myszy linii LS znacznie dłużej śpią w porównaniu z myszami linii SS. Stosowanie alkoholu w czasie ciąży u myszy LS i SS powoduje w przypadku myszy LS – większą śmiertelność płodu, mały wzrost fizyczny i wady morfologiczne (29).

Trzeci trymestr ciąży u ludzi to okres dynamicznego zwiększania się półkul mózgowych i jest uważany za najbardziej krytyczny moment wczesnego ich rozwoju. U szczurów tak intensywny rozwój mózgu przypada na okres neonatalny między 4 a 10 dniem ich życia (30). Stąd też rezultaty działania alkoholu we wczesnej fazie neonatalnej szczurów wskazują, jaki jest jego wpływ na rozwój ośrodkowego układu nerwowego w trzecim trymestrze ciąży u ludzi. W oczywisty sposób rozwój ten determinuje późniejsze zachowanie w życiu osobniczym. W modelu zwierzęcym alkohol podawany szczurom linii HAS (*high alcohol sensitivity*) między 4 a 9 dniem życia powoduje znaczne osłabienie wykonania zadania motorycznego w 30. dniu ich życia, w porównaniu do zwierząt kontrolnych (31).

ZABURZENIA PROCESÓW POZNAWCZYCH

Jako następstwo działania alkoholu w okresie prenatalnym, u dzieci występują zaburzenia w procesie pamięci przestrzennej. Na podstawie badań fizjologicznych i behawioralnych zwierząt ustalono dominującą rolę hipokampa w powstawaniu takiej pamięci (32). Liczba neuronów w regionie CA1 hipokampa jest znacznie zredukowana na skutek działania alkoholu podczas neurogenezy. Alkohol, dodawany do płynnej diety od 10 do 21 dnia ciąży szczura, powoduje znaczące zmniejszenie liczby komórek piramidowych regionu CA1 grzbietowego hipokampa u potomstwa w wieku 60 dni (33). Dobrym testem dla badania pamięci przestrzennej w zwierzęcym modelu jest test Morrisa, wykorzystujący labirynt wodny z platformą umieszczoną na jego powierzchni. Goodlett i wsp. (34), badając nawigację przestrzenną w takim labiryncie, wykazali, że jest ona silnie zaburzona u szczurów, którym podawano alkohol we wczesnym okresie życia neonatalnego. W modelach zwierzęcych wykazano, że na skutek działania alkoholu w życiu płodowym wykonanie wielu działań instrumentalnych w wieku osobniczym może być poważnie zakłócone. Jednym z takich działań jest nauczanie się pracy tak zaprogramowanej, aby po jej wykonaniu otrzymać nagrodę. Middaugh i Awers (35) wykazali, że proces uczenia się określonej pracy był znacznie opóźniony u myszy, które poddawano działaniu etanolu w życiu płodowym. Zaburzenie procesów poznawczych jest w oczywisty sposób powiązane z nieprawidłowymi procesami neurochemicznymi, które powstają w trakcie działania etanolu w życiu płodowym. Taki proces uczenia znacznie się wydłużał w miarę zwiększania się stopnia trudności zadania.

Zaburzenia procesów poznawczych są w oczywisty sposób powiązane z nieprawidłowymi procesami neurochemicznymi, które powstają w trakcie działania etanolu w życiu płodowym.

ZABURZENIA NEUROCHEMICZNE

Największa neurogeneza ośrodkowego układu nerwowego szczura dokonuje się w okresie od 10 do 21 dnia ciąży, co filogenetycznie odpowiada drugiemu try-

mestrowi ciąży u człowieka. Podobnie, rozwój różnych układów neurotransyjnych występuje głównie w połowie ciąży i jest na tyle znaczący, że można dokonać ich pomiarów przed narodzinami (36). Stwierdzono, że alkohol podawany w dawce 5,1 g/kg przez pierwszych 20 dni ciąży szczurów Sprague-Dawley nie zmieniał stężenia noradrenaliny u płodów, ale znacznie redukował ilość dopaminy, serotoniny i zwiększał stężenie GABA. Wynika z tego, że działanie alkoholu przed i w czasie rozwoju neurotransmiterów silnie wpływa na podstawowy poziom wielu układów neurotransyjnych (37). Badania gęstości poszczególnych układów receptorowych wykazały, że liczba receptorów glutaminianergicznych, kainowych i NMDA w hipokampie jest znacznie zredukowana (38). To zmniejszenie może wywierać wpływ na tworzenie się procesu pamięci. Z procesem pamięci wiąże się elektrofizjologiczne zjawisko długo trwającej potencjalizacji tzw. LTP (*long term potentiation*), w którym istotną rolę odgrywają metabotropowe receptory glutaminianowe. Ich aktywność jest znacznie zmniejszona, a tym samym ulega osłabieniu ich zdolność do wywierania wpływu na LTP (39, 40, 41).

Z badań Gianoulakis (42) wynika, że zmiany w receptorach NMDA, które fizjologicznie wywierają wpływ na neurotransmisję glutaminianergiczną, są jedną z poważnych teratogennych konsekwencji działania alkoholu w okresie prenatalnym. Zmiany te mogą być jedną z głównych przyczyn późniejszych trudności w nauce.

Znaczącą rolę w mechanizmie działania alkoholu wywiera receptor GABA, a szczególnie typ GABA_A. GABA_A receptor to ważne miejsce działania benzodiazepin, neurosteroidów, barbituranów i etanolu. Fizjologicznie receptor GABA_A jest kompleksem składającym się z podjednostek alfa, beta, gamma i/lub delta. Obecnie znamy 6 podtypów podjednostki alfa, 4 – beta, 4 – gamma i 1 – delta. Podawanie alkoholu ciężarnym samicom powoduje u dorosłych szczurów zwiększoną liczbę receptorów GABA_A zawierających podjednostką alfa-4 i alfa-6 w korze czołowej i w mózdzku (43).

W procesach neurochemicznych przewodzenie sygnałów jest zjawiskiem podstawowym. Zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają fosfolipaza C i A, aktywowane przez system receptorów muskarynowych (44). Istnieje duża korelacja między zdolnością etanolu do wywoływania mikroencefalopatii a hamowaniem receptorów muskarynowych wpływających na metabolizm fosfolipidów. W okresie intensywnego wzrostu mózgu, proliferacja komórek astrogleju jest zwiększona. W tym czasie, w normalnych warunkach przewodzenie sygnału jest najbardziej intensywne i dla sprawnego jego przebiegu niezbędna jest stymulacja receptorów muskarynowych. Należy przypuszczać, że acetylocholina może działać jako mitogen dla komórek astrogleju i efekt ten może być hamowany przez etanol. Hamowanie proliferacji komórek astrogleju może przyczyniać się do powstawania mikroencefalopatii wywołanej etanolem (44).

Utrata neuronów to jedna z najważniejszych zmian neuropatologicznych wykazanych w modelach zwierzęcych, poddawanych działaniu alkoholu w okresie prenatalnym. Jednym z neuronalnych czynników ograniczającym śmierć neuro-

nów na skutek działania alkoholu jest tlenek azotu (NO). W syntezie NO nieodzowną rolę spełnia tzw. „neuronalna syntaza tlenku azotu” (nNOS – *neuronal nitric oxide synthase*). Badania Bonthius i wsp. (45) wykazały znaczące zmniejszenie masy mózgu u mutantów myszy pozbawionych nNOS, którym w okresie od 4 do 9 dnia życia podawano dootrzewnowo alkohol. Badania porównawcze prowadzono w odniesieniu do dzikich szczepów myszy.

Na szczególną uwagę zasługuje dopamina ze względu na niezaprzeczalny jej udział w mechanizmie działania alkoholu. Wyniki badań na zwierzętach wykazują, że podawanie alkoholu w okresie prenatalnym powoduje „hypofunkcję” transmisji dopaminergicznej (DA) na skutek zmniejszonego wchłaniania zwrotnego dopaminy DA i mniejszej liczby receptorów DA (36). Jak wskazuje wiele danych, niedoczynność układu dopaminergicznego może być główną przyczyną zaburzeń koncentracji uwagi i nadaktywności u dzieci z FAS (3, 46, 47). Niedoczynność ta może wynikać ze zmniejszenia jądra ogoniastego (jedna z głównych dopaminergicznych struktur mózgowych) u dzieci z FAS (48).

Transmisja dopaminergiczna w przodomózgowiu jest znacznie zmniejszona, skutkiem czego aktywność elektryczna neuronów DA śródmózgowia ulega zmianie. U 3–5-miesięcznych szczurów, poddawanych działaniu alkoholu w życiu płodowym, stwierdzono znaczną redukcję spontanicznie aktywnych neuronów DA w substancji czarnej i w brzusznej nakrywce mostu mózgu (4). Podobny efekt był obserwowany u starszych szczurów (14–16-miesięcznych), co sugeruje, że zmniejszenie aktywności neuronów dopaminergicznych jest zjawiskiem trwałym w wyniku podawania alkoholu w życiu prenatalnym (49).

PODSUMOWANIE

Spożywanie alkoholu w czasie ciąży działa bardzo silnie uszkadzająco na rozwój płodu. Powstałe morfologiczne i neurologiczne zmiany zwane „płodowym zespołem alkoholowym” (FAS – *fetal alcohol syndrome*) mogą być widoczne u dzieci, których matki nadużywały alkoholu w czasie ciąży. Neurorozwojowe zaburzenia powstają na skutek dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego, która jest rezultatem toksycznego działania alkoholu. Dominującym objawem FAS są: upośledzenie intelektualne i zaburzenia zachowania.

Do badań teratogennego działania alkoholu stosuje się zwierzęce modele, wśród których gryzonie stanowią podstawową grupę ze względu na występowanie wyraźnie określonych cech FAS, jak zaburzenia procesów poznawczych, behawioralnych, zniekształcenia morfologiczne. Wśród zniekształceń najbardziej widoczne są u myszy wady rozwojowe trzewioczaszki. Podobne wady obserwuje się również i u dzieci. W modelach zwierzęcych wykazano zaburzenia w układach neurotransmisyjnych, wśród których najlepiej określone zostały: dopamina, system receptorów GABA_A, NMDA, muskarynowych.

Wielkość zmian, a także ich rodzaj są w dużej mierze zależne od dawki i czasu działania alkoholu w okresie ciąży.

W teratogennym działaniu alkoholu genetyczne czynniki odgrywają znaczącą rolę. Na przykład szczep myszy C57BL/6J jest bardziej wrażliwy na uszkadzający wpływ alkoholu w okresie płodowym niż szczep myszy Swiss Webster lub SS.

Badanie FAS z zastosowaniem zwierzęcych modeli umożliwia poznanie mechanizmu teratogennego działania alkoholu, wpływu czynników zewnętrznych i genetycznych. Zrozumienie, w jaki sposób alkohol uszkadza rozwój płodu umożliwia dalsze poszukiwania w celu opracowania skutecznej terapii i profilaktyki.

PIŚMIENNICTWO

1. Jones KL, Smith DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 2, 999–1001.
2. Abel EL (1984) Prenatal effects of ethanol. *Drug and Alcohol Dependence*, 14, 1–10.
3. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF (1991) Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA*, 265, 1961–1967.
4. Driscoll CD, Streissguth AP, Riley EP (1990) Prenatal alcohol exposure; comparability of effects on human and animal models. *Neurotoxicology and Teratology*, 12, 231–238.
5. Riley EP (1990) The long-term behavioral effects of prenatal alcohol exposure in rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 14, 670–673.
6. Clarren SK, Astley SJ, Bowden DM (1988) Physical anomalies and developmental delays in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation. *Teratology*, 37, 561–569.
7. Cartwright MM, Smith SM (1995) Stage-dependent effects of ethanol on cranial neural crest cell development: Partial basis for the phenotypic variations observed in fetal alcohol syndrome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 1454–1462.
8. Kotch LE, Sulik KK (1992) Experimental fetal alcohol syndrome: Proposed pathogenic basis for a variety of associated facial and brain anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 44, 168–176.
9. Aase JM. (1994) Clinical recognition of FAS: Difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Health Research World*, 18, 5–9.
10. Escobar IF, Bixler D, Padilla LM (1993) Quantitation of craniofacial anomalies in utero: Fetal alcohol and Crouzon syndromes and thanatophoric dysplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 45, 25–29.
11. Bonthuis DJ, West JR (1991) Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Teratology*, 44, 147–163.
12. Sulik KK, Johnson MC, Webb MA (1981) Fetal alcohol syndrome: Embryogenesis in a mouse model. *Science*, 214, 936–938.
13. Cook CS, Nowotny AZ, Sulik KK (1987) Fetal alcohol syndrome: Eye malformations on a mouse model. *Archives of Ophthalmology*. 105, 1576–1581.
14. Miller MW (1992) Effects of prenatal exposure to ethanol on cell proliferation and neuronal migration. W: Miller MW (red.) *Development of the central nervous system*. New York: John Wiley & Sons, 47–70.

15. Marcussen BL, Goodlett CR, Mahoney JC, West JR (1994) Developing rat purkinje cells are more vulnerable to alcohol-induced depletion during differentiation than during neurogenesis. *Alcohol*, 11, 147–156.
16. Spohr HL, Willys J, Steinhausen MC (1993) Prenatal alcohol exposure and long term developmental consequences. *Lancet*, 341, 907–910.
17. Philips DE, Kruger SK (1992) Effects of combined pre and postnatal ethanol exposure (three trimester equivalency) on glial cell development in the rat optic nerve. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 10, 197–206.
18. Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel TF, Jones KL (1995) Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19, 1198–1201.
19. Ashwell KWS, Zhang LL (1994) Optic nerve hypoplasia in an acute exposure model of the fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology and Teratology*, 16, 161–167.
20. Carones F, Brancato R, Venturi E, Bianchi S, Magni R (1992) Corneal endothelial anomalies in the fetal alcohol syndrome. *Archives of Ophthalmology*, 110, 1128–1131.
21. Sulik KK, Lauder JM, Dehart DB (1984) Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. *International Journal of Neuroscience* 2, 203–214.
22. Gage JC, Sulik KK (1991) Pathogenesis of ethanol-induced hydronephrosis and hydroureter as demonstrated following in vivo exposure of mouse embryos. *Teratology*, 44, 299–312.
23. Daft PA, Johnson MC, Sulik KK (1986) Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice. *Teratology*, 33, 93–104.
24. Riikonen RS (1994) Difference in susceptibility to teratogenic effects of alcohol in discordant twins expose to alcohol during the second half of gestation. *Pediatric Neurology*, 11, 332–336
25. Chernoff GF (1977) The fetal alcohol syndrome in mice: An animal model. *Teratology*, 5, 223–229.
26. Goodlett CR (1989) Genetic influence on brain growth restriction induced by developmental exposure to alcohol. *Neurotoxicology*, 10, 321–334.
27. Boehm SL, Lundahl KR, Caldwell J, William DM (1997) Ethanol teratogenesis in the C57BL/6J, DBA/2J and A/J inbred mouse strains. *Alcohol*, 14, 389–395.
28. Goodlett CR, Nichols JM, West JR (1990) Strain differences in susceptibility to brain growth restriction by early postnatal alcohol exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 14, 293.
29. Gilliam DM, Kotch LE, Dudek BC, Riley EP (1989) Ethanol teratogenesis in selectively bred long-sleep and short-sleep mice: A comparison to inbred C57BL/6J mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 13, 667–672.
30. Dobbing J, Sands J (1973) Quantitative growth and development of human brain. *Archives of Disease in Childhood*, 48, 757–767.
31. Thomas JD, Burchette TL, Dominquez HD, Rile EP (2000) Neonatal alcohol exposure produces more severe motor coordination deficits in high alcohol sensitive rats compared to low alcohol sensitive rats. *Alcohol*, 20, 93–99.

32. Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O Keefe J (1982) Place navigation in rats with hippocampal lesion. *Nature*, 297, 681-683
33. Barnes DE, Walker DW (1981) Prenatal ethanol exposure permanently reduces the number of pyramidal neurons in rat hippocampus. *Developmental Brain Research*, 1, 333-340
34. Goodlett CR, Kelly SJ, West JR (1987) Early postnatal exposure that produces high blood alcohol levels impairs development of spatial learning. *Psychobiology*, 15, 64-74.
35. Middaugh LD, Awers KL (1988) Effects ethanol on mature offspring of mice given ethanol during pregnancy. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 12, 388-393.
36. Druse MJ (1992) Effects of in utero ethanol exposure on the development of neurotransmitters systems. W: Miller MW (red.) *Development of the Central Nervous System*. New York: John Wiley & Sons, 139-168.
37. Maier SE (1996) Prenatal binge-like alcohol exposure alters neurochemical profiles in fetal rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55, 4, 521-529.
38. Abdollah S, Brien JF (1995) Effect of chronic maternal administration on glutamate and n-methyl-D-aspartate binding site in the hippocampus of the near-term fetal quinea pig. *Alcohol*, 12, 377-382.
39. Steinhausen HC, Spohr HL (1998) Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome: psychopathology, behaviour, and intelligence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 334-338.
40. Swartzwelder HS, Farr KL, Wilson WA, Savage DD (1988) Prenatal exposure to ethanol decreases physiological plasticity in the hippocampus of the adult rat. *Alcohol*, 4, 121-124.
41. Sutherland RJ, McDonald RJ, Savage DD (1997) Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring. *Hippocampus*, 7, 232-238.
42. Gianoulakis C (1990) Rats exposed prenatally to alcohol exhibit impairment in spatial navigation test. *Behavioural Brain Research*, 36, 217-228.
43. Allan AM, Wu H, Paxton LL, Savage DD (1998) Prenatal ethanol exposure alters the modulation of the γ -aminobutyric acid A_1 receptor-gated chloride ion channel in adult rat offspring. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284, 250-257.
44. Costa LG, Balduini W, Reno F (1995) Muscarinic receptor stimulation of phospholipase D activity in the developing brain. *Neuroscience Research Communications*, 17, 169-176.
45. Bonthius DJ, Tzouras G, Karacay B, Mahoney J, Huston A, Mckim R, Pantazis NJ (2002) Deficiency of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) worsens alcohol-induced microencephaly and neuronal loss in developing mice. *Developmental Brain Research*, 138, 45-59.
46. Coles CD (1992) Prenatal alcohol exposure and human development. W: Miller MW (red.) *Development of the central nervous system*. New York: John Wiley & Sons, 9-36.
47. Nanson JL, Hiscock M (1990) Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 14, 656-661.

48. Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Garcia A, Kaneko WM, Ehlers CL, Jones KA (1994) Decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure. A preliminary report. *Neurotoxicology and Teratology*, 16, 283–289.
49. Shen RY, Hannigan JH, Kapatoss G (1999) Prenatal ethanol reduces the activity of adult midbrain dopamine neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 11, 1801–1807.

Adres do korespondencji

Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. (22) 4582 728

e-mail wdyr@ipin.edu.pl