

Pregledni prispevek/Review article

VPLIV ETANOLA IN NJEGOVEGA METABOLITA ACETALDEHIDA NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM

INFLUENCE OF ETHANOL AND ITS FIRST METHABOLITE ACETALDEHYDE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Lucija Šarc¹, Metoda Lipnik-Štangelj^{2,3}

¹ Center za zastrupitve, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

³ Medicinska fakulteta v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

Izvleček

Izhodišča

Etanol, dovoljena droga, predstavlja pri nas velik socialni problem predvsem zaradi razvoja odvisnosti in posledic kroničnega etilizma. Etanol učinkuje skoraj na vse organske sisteme. Posledice njegovega tako akutnega kot kroničnega delovanja so vidne še zlasti v osrednjem živčnem sistemu (OŽS). Mehanizmi njegovega toksičnega delovanja so že precej raziskani. V zadnjem času se pojavlja vse več študij, ki vsaj del učinkov etanola pripisujejo njegovemu prvemu metabolitu acetaldehidu, ki nastaja v OŽS s pomočjo katalaze. Prav acetaldehid naj bi igral ključno vlogo pri razvoju kroničnega etilizma.

Zaključki

Učinki etanola na OŽS so že dolgo poznani, vse bolj so raziskani tudi mehanizmi toksičnega delovanja etanola v OŽS. Zadnje študije kažejo, da acetaldehid kaže zelo podobne učinke kot etanol, sorodni so tudi nekateri znani mehanizmi delovanja. Trditev, da je večina učinkov etanola posledica delovanja njegovega metabolita acetaldehida, pa je še vedno špekulativna, dokler ne bo potrjeno, da se ti učinki acetaldehida pojavijo pri koncentracijah acetaldehida, ki so prisotne v možganih po individualnem pitju etanola.

Ključne besede

toksičnost etanola; toksičnost acetaldehida; metabolizem etanola; osrednji živčni sistem; etilizem

Abstract

Background

Ethanol, a legal drug, is a big social problem in our country. First of all because of addiction development and also due to consequences of the chronic alcoholism. Ethanol effects to almost all organ systems. Consequences of its both, acute and chronic effects, are visible especially in the central nervous system (CNS). Mechanisms of ethanol toxic effects have been already well researched. Lately, many studies attributed at least a part of ethanol effects to its first metabolite acetaldehyde which is produced, mainly with catalase, in the CNS. Acetaldehyde should have key role in the chronic ethilism development.

Conclusions

Effects of ethanol on the CNS are well known, and its main toxic mechanisms on the CNS have been getting more and more known/researched. Last studies showed that acetaldehyde alone shows effects similar to ethanol. Similar are also some known mechanism of acetaldehyde action. "The most ethanol effects are consequence of its first metabolite action" is still speculative statement, until it will be confirmed that such acetaldehyde effects could be developed by acetaldehyde concentrations accessible in the brain after individual drinking of ethanol.

Key words

ethanol toxicity; acetaldehyde toxicity; metabolism of ethanol; central nervous system; ethylism

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Metoda Lipnik-Štangelj, dr. med, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, e-mail: metoda.lipnik-stangelj@mf.uni-lj.si

Uvod

Etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) je ena izmed najbolj uporabljanih psihotropnih snovi; odraslim je prosto dostopen v alkoholnih pijačah, uporaba je legalna in v družbi sprejemljiva, zato prihaja do zlorab, kar je tudi velik socialni problem.^{1,2} Čisti etanol je brezbarven, tekoč, hlapen ogljikovodik. Meša se z vodo in je maščobotopen, zato se po zaužitju hitro absorbira z difuzijo preko celic stene prebavne cevi. Razgrajuje se z oksidacijo, najprej do acetaldehida in nato do očetne kisline.³ Etanol učinkuje na skoraj vse organske sisteme. Prvi učinki etanola se pojavijo pri plazemski koncentraciji 10 mmol/L (360 mg/L), medtem ko so desetkrat višje koncentracije lahko že smrtne.³ Najmočneje se kažejo učinki etanola v osrednjem živčnem sistemu (OŽS), kjer deluje zaviralno. Kronično in čezmerno uživanje etanola poškoduje celice različnih organov.⁵ Etanol povzroča alkoholno polinevropatijo, kardiomiopatijo, alkoholni gastritis, hipertenzijo, jetrno cirozo, akutni in kronični pankreatitis, depresijo in druge duševne motnje. Pitje alkoholnih pijač med nosečnostjo povzroči nepovratne okvare ploda. Etanol deluje tudi karcinogeno. Zmerno uživanje alkoholnih pijač (20 do 30 g etanola na dan) pa lahko zmanjša tveganje za nastanek ishemijske srca.⁶ V literaturi se pojavlja vse več podatkov, ki kažejo na to, da je vsaj del toksičnosti etanola posledica toksičnosti njegovega prvega metabolita acetaldehida.⁷

Presnova etanola v OŽS

Etanol se kot nenabita, maščobotopna molekula hitro absorbira z difuzijo preko celic stene prebavne cevi in se porazdeli po telesnih tekočinah.^{3,4} Presnova etanola poteka skoraj v celoti v jetrih. Pri procesu razgradnje je ključna citosolna alkoholna dehidrogenaza (ADH), encim, ki prevladuje v hepatocitih in katalizira pretvorbo etanola v acetaldehid.^{3,8} Acetaldehid se nato z aldehidno dehidrogenazo oksidira do očetne kisline. Pri višjih koncentracijah etanola in etilizmu presnova etanola v jetrih poteka tudi z mikrosomsko oksidazo z mešano funkcijo, imenovano citokrom P450 (CYP).^{1,3,8}

Etanol zaradi svojih lastnosti prosto prehaja krvno-možgansko pregrado, kar pa ne velja za acetaldehid, ki nastane pri perifernem metabolizmu etanola. Le-ta težko prehaja v možgane zaradi metabolne pregrade, ki jo predstavlja ADH in aldehidna dehidrogenaza (ALDH).⁹ Mesto in pomen presnove etanola v možganih še vedno nista povsem razjasnjeni. Možgani odraslih sesalcev imajo sicer vse tri encimske sisteme za oksidacijo etanola v acetaldehid: CYP, katalazo in ADH; vse več podatkov pa potrjuje ključno vlogo katalaze.¹⁰

Alkoholna dehidrogenaza je pri sesalcih kodirana multigeno, z multiplim alelnim sistemom, ki ima za posledico šest encimskih razredov ADH.^{11,12} Le-ti so pri posameznih živalskih vrstah različno izraženi, različna pa je tudi njihova aktivnost v različnih tkivih.

V človeških možganih je prisotna le ADH3, ki ima zelo nizko afiniteto za etanol, njena aktivnost pa ni povezana z etanolom kot substratom.¹³

CYP mikrosomalni monooksidazni sistem je multigeno družina hemoproteinov, ki so odgovorni za detoksikacijo ali aktivacijo endogenih in eksogenih snovi.⁹ Vendar je kljub prisotnosti CYP v možganskih strukturah, jasno dokazani etanolni indukciji in možnemu prispevku etanola k nevrotoksičnosti zaradi tvorbe prostih radikalov še vedno nepojasnjena njena vloga v metabolizmu etanola.¹⁴

Katalaza ob pomoči kofaktorja H_2O_2 oksidira etanol v acetaldehid. Po podatkih biokemičnih študij je razporeditev peroksisomalne katalaze v področjih velikih možganov podgan uniformna.¹⁵ Zadnje raziskave kažejo, da je pri oksidaciji alkohola v acetaldehid ključna prav katalaza.^{16,17}

Neoksidativni metabolizem etanola. Poleg oksidativne pretvorbe se etanol presnavlja tudi z esterifikacijo maščobnih kislin s pomočjo maščobnokislinske sintetaze,^{8,18} ki se nahaja predvsem v telesih nevrocitov.¹⁹ Nastali etilni estri maščobnih kislin naj bi prav tako prispevali k nevrotoksičnosti etanola.²⁰

Učinki etanola na OŽS

Etanol močno vpliva na delovanje OŽS. Je selektivni zaviralec funkcij OŽS. Pri nizkih koncentracijah deluje zaviralno le na področja možganov, ki so odgovorna za visoko-integrirane funkcije, pri visokih koncentracijah pa povzroči splošno depresijo OŽS.⁷ Akutna zastrupitev z etanolom nastopi pri serumski koncentraciji med 11 mM in 33 mM (500 mg/L in 1500 mg/L) in se kaže kot motnje govora, motorična nekoordinacija, povečana samozavest in evforija.^{1,3} Pri višjih koncentracijah 43 mM do 53 mM (1955 mg/L do 2409 mg/L) se pojavijo znaki paralize, motnje koordinacije in ravnotežja, pri koncentracijah etanola med 53 mM in 87 mM (2409 mg/L in 3955 mg/L) pri etanola ne vaje ni osebi že lahko nastopi nezavest in koma.²¹ Smrt nastopi zaradi zavore dihalnega centra pri 100 mM (4545 mg/L) koncentraciji etanola.³

Čezmerno kronično uživanje etanola povzroči motnje kognitivnih funkcij in povratne ali nepovratne strukturne spremembe možganov.²² Pri kroničnem uživanju etanola se razvijeta toleranca in odvisnost.¹ Teratogeni učinki etanola so vidni predvsem v motnem razvoju plodovega OŽS.

Strukturne spremembe OŽS

Etiliki imajo manjšo težo možganov v primerjavi s kontrolno populacijo. Stopnja možganske atrofije je v korelaciji s količino zaužitega etanola v življenjskem obdobju.²² Zmanjšanje teže in volumna možganov je posledica izgube oziroma zmanjšanja bele in sive možganovine.¹ Izguba bele možganovine je posledica sprememb v mielinizaciji in aksonski integriteti,²² zmanjšanje sive možganovine pa posledica izgube nevronov, skrčenja teles nevrnskih celic ali razširitve dendritov.²³ Strukturne spremembe so opazne predvsem v čelnem predelu možganske skorje, hipotalamusu in malih možganih.^{22,23}

Toleranca in alkoholni odtegnitveni sindrom

Za uživalce etanola je značilen pojav toleranca, ki se razvije zaradi prilagoditvenih sprememb v možganih na molekularni ravni; lahko je akutna ali kronična. Akutna toleranca se razvije hitro,²⁴ po nekaj urah pitja etanola je oseba lahko povsem trezna pri enaki koncentraciji etanola v krvi, pri kateri je prej kazala očitne znake zastrupitve.²⁵ Kronična toleranca je značilna za etilizem; etiliki so lahko trezni tudi pri koncentraciji 90 mM do 110 mM etanola v krvi (4000 mg/L do 5000 mg/L).²⁶ Najvišja zabeležena koncentracija etanola v krvi je 330 mM (15100 mg/L) pri ambulantnem pregledu kroničnega etilika.²⁷

Alkoholni odtegnitveni sindrom se razvije pri nenadni odtegnitvi etanola pri kroničnih etilikih, pri katerih se je razvila fizična odvisnost od etanola. Kaže se kot tremor, motnje zaznavanja, konvulzije in delirij.²⁸ Omenjeni simptomi so posledica prilagoditvenih mehanizmov nevronov, ki nenadoma niso več izpostavljeni zaviralnim učinkom etanola.

Fetalni alkoholni sindrom (FAS)

Etanol prosto prehaja placento in neposredno in posredno vpliva na razvoj zarodka.²⁹ Nepovratni škodljivi učinki etanola na razvoj ploda so bili leta 1970 opisani s skupnim imenom FAS.³ O FAS govorimo takrat, ko je pri novorojencu opaziti triado znakov in simptomov: skupek kraniofacialnih nepravilnosti, motnje v OŽS in pred- ali ponatalna zaostalost v rasti, ki se zrcali v nižji telesni višini otroka in zmanjšanem obsegu glave. Pri nadaljnjem razvoju otroka se lahko pojavijo tudi motnje sluha in govora.¹ Kadar triada simptomov ni popolnoma izražena in je opaziti različno stopnjo duševne zaostalosti, govorimo o fetalnem alkoholnem učinku oziroma o z alkoholom povezanimi motnjami v razvoju živčnega sistema.^{1,30} Motnje v OŽS zaradi izpostavljenosti etanolu v prednatalnem obdobju se kažejo v hiperaktivnosti, motnjah koncentracije in motorike, duševni zaostalosti in težavah pri učenju.^{1,30,31}

Z alkoholom povezane motnje v OŽS

Pri kroničnem etilizmu je prehod med reverzibilnimi metabolnimi učinki etanola in razvojem ireverzibilne okvare organov nepredvidljiv. Poleg neposrednega toksičnega učinka etanola in njegovih metabolitov je z razvojem nevroloških motenj povezana tudi malnutricija,³² in sicer s posledičnim pomanjkanjem proteinov, tiamina, folatov in niacina. Zato predvsem pri kroničnih etilikih srečamo Wernickovo encefalopatijo³²⁻³⁴ in Korsakoffovo psihozo,³⁵ cerebelarni sindrom,³⁶ nekoliko redkeje pa tudi centralno pontino mielolizo.²⁶

Mehanizmi delovanja etanola v OŽS

Zdi se, da so akutna zastrupitev z etanolom, toleranca in telesna odvisnost povezani z akutnimi oziroma kroničnimi spremembami funkcije celične membrane. Etanol reagira s sestavinami celičnih membran in poveča njihovo fluidnost,³⁷ ni pa še povsem jasno, kako

te spremembe vplivajo na fiziološke funkcije.³⁸ Zadnje študije kažejo, da je povečana fluidnost membran posledica predvsem neposrednega akutnega citotoksičnega učinka visokih koncentracij etanola na celične membrane. Tarča toksičnih učinkov etanola naj bi bili predvsem proteini, vključeni v prevajanje signalov: neurotransmitorji in njihovi receptorji, ionski kanalčki, proteini G, sekundarni prenašalci, kaperonini³⁹ in regulatorji izražanja genov.^{39,40}

Etanol akutno, v koncentracijah med 50 in 100 mM (2273 mg/L in 4546 mg/L), zavira glutamatne receptorje.^{1,41} Akutno zaviranje N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev ima hude posledice na razvojne, miselne in spominske procese. Spremembe delovanja teh receptorjev v razvojnem obdobju lahko povzročijo obsežno nevrodegeneracijo. Kratkotrajna izpostavljenost etanolu v OŽS ne izzove nevrotoksičnosti, posredovane z zmanjšano funkcijo receptorjev NMDA, verjetno zaradi porasta aktivnosti receptorjev A za γ -aminomasleno kislino (GABA_A), ali zavore ostalih glutamatnih receptorjev.^{41,42} Ugotovili so, da etanol v koncentracijah med 20 in 200 mM (909 mg/L in 9090 mg/L) vpliva tudi na metabolotropne glutamatne receptorje. Etanol zavira prenos signala preko teh receptorjev z aktiviranjem protein kinaze C.⁴³ Kroničen vnos etanola povzroči, zaradi podaljšanega zaviralnega delovanja, povečanje števila receptorjev NMDA in njihovo preobčutljivost na citotoksični učinek glutamata. Preobčutljivost nevronskih celic na eksцитotoksične dražljaje je eden glavnih dejavnikov z etanolom povzročene možganske poškodbe.

Etanol v OŽS poruši ravnovesje med ekscitacijskimi in inhibicijskimi aminokislinami.¹ Glavni inhibicijski prenašalec v OŽS je γ -aminomasleno kislina (GABA), ki deluje preko receptorjev GABA. Kronično uživanje etanola povzroči selektivne spremembe podenot GABA_A receptorjev, kar vodi do zmanjšanja občutljivosti receptorjev za neurotransmiterje. Te spremembe so vključene v nastanek odtegnitvenih simptomov, kot so pretirana vzdražnost avtonomnega živčevja in psihomotorična agitacija.⁴¹

Etanol vpliva tudi na noradrenalinške, nikotinske in serotoninške 5-HT₃ receptorje ter napetostno odvisne kalcijeve kanalčke in moti prenos signalov v OŽS.

Akutna izpostavljenost etanolu zavre privzem inhibicijskega neurotransmiterja adenoizina. Kopičenje zunajceličnega adenoizina vodi v aktiviranje receptorjev A2 in v posledično zvišano raven cikličnega AMP.⁴⁴⁻

⁴⁶ Kronično povišanje cikličnega AMP vodi v zmanjšano nastajanje cAMP, kar je lahko eden od vzrokov kronične tolerance za etanol na celični ravni.⁴⁴

Nevrodegenerativne spremembe, povezane s kroničnim uživanjem etanola, so povezane s poškodbo DNA. Odmrtje nevronov je posledica poškodbe genov, ki nosijo zapis za proteine, nujne za preživetje celic.²³

Acetaldehid v OŽS

Acetaldehid je brezbarvna, dražeča, vnetljiva in visoko reaktivna snov. Prav zaradi teh lastnosti je z acetaldehidom opravljenih razmeroma malo raziskav, še zlasti tistih z natančno kvantitativno opredelitvijo.

Določitev celotne koncentracije acetaldehida, ki nastane pri presnovi etanola v možganih, še ni znana. Vsekakor je tvorba acetaldehida v možganih bistveno manjša od tvorbe v jetrih pri isti koncentraciji etanola v krvi.⁴⁷ Študije *in vitro* so pokazale, da se akumulacija acetaldehida povečuje premosorazmerno s časom izpostavljenosti etanolu.⁴⁸ To pripisujejo indukciji katalaze, poglavitnega encima za razgradnjo etanola v možganih, saj so namerili po kronični izpostavljenosti etanolu signifikantno povečanje njene aktivnosti (32 %).⁴⁸

Tudi pri najhujših etilskih koncentracija acetaldehida v krvi ni dosegala 600 mikromol,⁴⁹⁻⁵¹ opisana pa je smrt 17-letnega fanta, ki je imel v krvi raven acetaldehida 1000 mg/L, etanola pa 24 mM (1100 mg/L).⁵²

Toksični učinki acetaldehida

Acetaldehid je aktiven metabolit etanola, ki izzove vrsto farmakoloških, toksičnih in vedenjskih učinkov, čeprav je njegova vloga v posredovanju učinkov etanola v OŽS še vedno predmet razprav.⁵³⁻⁵⁵ Neposredne farmakološke in vedenjske učinke acetaldehida so nesporno dokazali z laboratorijskimi poskusi na glodalcih. Proučevanje učinkov acetaldehida na ljudeh je mogoče le pri ljudeh, ki imajo pomanjkanje encima ALDH zaradi genske anomalije alela ALDH2*2, ali z dajanjem inhibitorja ALDH, kot je npr. disulfiram. Periferne patofiziološke učinke nakopičenega acetaldehida označujemo kot »alkoholna senzitivnost« in zajemajo rdečico obraza, povišano temperaturo kože, pospešen utrip srca in frekvenco dihanja, palpitanje, znižanje arterijskega tlaka, bronhokonstrikcijo, slabost in glavobol.⁵⁵ Z uporabo inhibitorja ADH, 4-metilpirazola, so v študijah na ljudeh preprečili ali zmanjšali pojav znakov alkoholne senzitivnosti.⁵⁵

Učinki na OŽS kažejo, da je acetaldehid psihoaktivna snov, katere učinek je podoben etanolu. Nizki odmerki acetaldehida izzovejo vedenjske učinke, ki so značilni za snovi, ki povzročajo odvisnost. Za ljudi obstajajo le posamezne zabeleške, da se pri akumulaciji acetaldehida pojavijo učinki ugodja; več je podatkov iz laboratorijskih študij na podganah, ki kažejo na to, da je acetaldehid veliko močnejši v oblikovanju želje po zaužitju kot etanol. Pri visokih odmerkih ima acetaldehid sedativni učinek, zoženje zavesti, izgubo koordinacije gibanja, povzroči tudi značilen odpor do uživanja acetaldehida in tudi amnezijo.⁵⁶ Etanol se tudi v placenti oksidira do acetaldehida, ki je prav tako vključen v razvoj FAS.⁵⁷

Mehanizmi delovanja acetaldehida

Nevrokemični proces v OŽS, ki bi razložil delovanje acetaldehida, še ni razjasnen.

Izsledki posameznih študij kažejo, da acetaldehid vpliva na prenos signala, ki ga posredujejo kateholamini in endogeni opioidi.⁵⁶ Na ta način acetaldehid vpliva na delovanje skeletnega mišičja, srčne mišice in OŽS, poleg tega pa tudi na prenos bolečinskih dražljajev. Povzroča občutek olajšanja, euforijo in sodeluje pri nastanku odvisnosti.

Acetaldehid ima tudi stimulatívne učinke na možganski mezolimbični dopaminski sistem in povzroča učin-

ke ugodja, kakršne opazujemo tudi pri drugih drogah, ki so predmet zlorabe, vključno z etanolom.⁵⁸

Kot visoko reaktivna substanca reagira acetaldehid tudi z drugimi molekulami v organizmu, vključno z neurotransmiterji in proteini; pri tem tvori nove spojine, ki pa lahko posredujejo podobne učinke, kot jih opazimo po zaužitju alkohola.⁵⁹ Precej raziskan je npr. sal-solinol, ki nastane pri reakciji acetaldehida z dopaminom in je vključen v povečanje želje po uživanju etanola.⁶⁰

Acetaldehid je vključen tudi v poškodbo DNA in s tem prispeva k odmrtnosti nevronov zaradi poškodbe genov, ki nosijo zapis za proteine, nujne za preživetje celic.²³ Acetaldehid upočasni embrionalni razvoj in se na ta način vključuje v teratogene učinke etanola.³⁰

Zaključki

Etanol učinkuje praktično na vse organske sisteme našega organizma, ima pa tudi kancerogene in teratogene lastnosti. Etanol dobro prehaja v OŽS in njegovi učinki na možgane so predmet številnih raziskav, prav tako se ob vse več raziskavah izpopolnjuje mozaik mehanizmov delovanja etanola v OŽS. Že vrsto let pa ostaja odprto vprašanje, kolikšen delež učinkov etanola je posledica učinkovanja njegovega prvega metabolita, tj. acetaldehida. Na periferiji so učinki alkoholne senzitivnosti, ki se pojavijo, kadar količina tvorjenega acetaldehida preseže zmogljivost razpoložljive aldehydne dehidrogenaze, nesporno pripisani acetaldehidu. Za ostale učinke etanola pa je odločitev težja. Številne študije potrjujejo, da ima sam acetaldehid enak dvofazni vzorec učinkov kot etanol: pri nizkih odmerkih je zanj značilna lokomotorna aktivacija, euforija, želja po zaužitju snovi, ki z višanjem odmerkov preide v zaviranje delovanja OŽS in averzijo do nadaljnjega uživanja snovi. Poudariti je potrebno, da pri acetaldehidu ne srečamo vseh učinkov, opaženih pri etanolu, kot je npr. anksiolitični učinek.⁶¹ Mehanizmi delovanja so pri acetaldehidu sicer še nekoliko slabše raziskani, vendar zaključki študij kažejo na vključenost nekaterih istih mehanizmov kot pri alkoholu. Veliko je špekulacij, ki motivacijo za pitje etanola in posledični razvoj etilizma pripisujejo kar acetaldehidu,⁶² vendar nespornih dokazov še ni. Pri vseh študijah z ugotavljanjem učinkov ali mehanizmov delovanja acetaldehida ostaja odprto vprašanje kvantifikacije. Nobena študija namreč še ni odgovorila na vprašanje, ali so koncentracije acetaldehida, s katerimi so bile študije izvedene (bodisi z direktno aplikacijo acetaldehida, bodisi z zaviranjem razgradnje acetaldehida, ki nastane pri presnovi apliciranega etanola), realne, torej dosegljive z individualnim pitjem. V tem kontekstu so še najbolj oprijemljivi rezultati študij, ki potrjujejo odsotnost pojava ali pa vsaj precejšnje omiljenje za acetaldehid značilnih znakov pri zaviranju presnove etanola v acetaldehid. Tako lahko zanesljive zaključke o vključenosti acetaldehida pri učinkih etanola na OŽS pričakujemo šele, ko bo pri študijah *in vivo* določena tudi dejanska koncentracija acetaldehida v možganih.⁶³

Literatura

1. Fleming M, Mihic SJ, Harris RA. Ethanol. In: Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo SJ, Parker LK, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 591-606.
2. Adermark L, Olsson T, Hansson E. Ethanol acutely decreases astroglial gap junction permeability in primary cultures from defined brain regions. *Neurochem Int* 2004; 45: 971-8.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*, 4th ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 623-8.
4. Marshall SJ, Chambers GK. Genetic aspects of alcohol metabolism: an overview. In: Preedy RV, ed. *Comprehensive handbook of alcohol related pathology*. Amsterdam, London: Elsevier Academic; 2005. p. 39-46.
5. Wang JH, Sun YG. Ethanol inhibits cytokine-induced iNOS and sPLA₂ in immortalized astrocytes: evidence for posttranscriptional site of ethanol action. *J Biomed Sci* 2001; 8: 126-33.
6. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 148-56.
7. Luke Y. Ethanol. In: Goldfrank LR et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1147-61.
8. Lieber CS. Alcohol metabolism: general aspects. In: Preedy VR, ed. *Comprehensive handbook of alcohol related pathology*. Amsterdam, London: Elsevier Academic; 2005. p. 15-24.
9. Zimatkin SM, Dietrich RA. Ethanol metabolism in the brain. *Addiction Biology* 1997; 2: 387-413.
10. Hunt WA. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain - a review. *Alcohol* 1996; 13(2): 147-51.
11. Jornvall H, Petersson B, Krook M, Hempel J. Alcohol and aldehyde dehydrogenases. In: Palmer T Ned, ed. *The molecular pathology of alcoholism*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 130-56.
12. Duester G, Farrés J, Felder MR, Holmes RS, Höög JO, Parés X, et al. Recommended nomenclature for the vertebrate alcohol dehydrogenase gene family. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 389-95.
13. Giri PR, Linnoila M, O'Neill JB, Goldman D. Distribution and possible metabolic role of Class III alcohol dehydrogenase in the human brain. *Brain Res* 1989; 481: 131-41.
14. Bhagwat SV, Boyd MR, Ravindranath V. Brain mitochondrial cytochromes P450: xenobiotic metabolism, presence of multiple forms and their selective inducibility. *Arch Biochem Biophys* 1995; 320: 73-83.
15. Gaunt GL, de Duve C. Subcellular distribution of d-amino acid oxidase and catalase in rat brain. *J Neurochem* 1976; 26 Suppl 4: 749-59.
16. Aragon CM, Rogan F, Amit Z. Studies on ethanol-brain catalase interaction: evidence for central ethanol oxidation. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 165-9.
17. Gill K, Menez JF, Lucas D, Deitrich RA. Enzymatic production of acetaldehyde from ethanol in rat brain tissue. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 910-5.
18. Minotti VA, Pirola RC, Wilson JS. Fatty acid ethyl esters - Alcohol's henchmen in the pancreas. *Gastroenterology* 2006; 130: 992-5.
19. Bora PS, Lange LG. Molecular mechanism of ethanol metabolism by human brain to fatty acid ethyl esters. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 28-30.
20. Laposata M, Szczepiorkowski ZM, Brown JE. Fatty acid ethyl esters: non-oxidative metabolites of ethanol. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52: 87-91.
21. Mutschler E, Derendorf H. *Drug actions*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1995. p. 641-3.
22. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin in Pharmacol* 2005; 5: 73-8.
23. Brooks PJ. Brain atrophy and neuronal loss in alcoholism: a role for DNA damage? *Neurochem Int* 2000; 37: 403-12.
24. Goldstein DB. *Pharmacology of alcohol*. New York: NY Oxford University Press; 1983.
25. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 1953; 32: 526-73.
26. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321: 442-54.
27. Lindblad B, Olsson R. Unusually high levels of blood alcohol? *JAMA* 1976; 236: 1600-2.
28. Porter R, Mattson R, Kramer J, Diamond I. Alcohol and seizures: Basic mechanisms and clinical concepts. Philadelphia: Pa Fa Davis; 1990.
29. Zhang X, Sliwowska JH, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: Effects on neuroendocrine and immune function. *Exp Biol Med* 2005; 230: 376-88.
31. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 185-91.
32. Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med* 1994; 161: 279-87.
33. Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1367-70.
34. Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1605-19.
35. Bishai DM, Bozzetti LP. Current progress toward the prevention of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 1986; 21: 315-23.
36. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. Philadelphia: Pa FA Davis; 1989.
37. Rottenberg H. Membrane solubility of ethanol in chronic alcoholism. The effect of ethanol feeding and its withdrawal on the protection by alcohol of rat red blood cells from hypotonic hemolysis. *Biochim Biophys Acta* 1986; 855: 211-22.
38. Harris RA, Burnett R, Mcquilkin S, McClard A, Simon FR. Effects of ethanol on membrane order: fluorescence studies. *Ann NY Acad Sci* 1987; 492: 125-35.
39. Miles MF, Diaz JE, DeGuzman VS. Mechanisms of neuronal adaptation to ethanol. Ethanol induces Hsc70 gene transcription in NG108-15 neuroblastoma x glioma cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 2409-14.
40. Wilke N, Sganga M, Barhite S, Miles MF. Effects of alcohol on gene expression in neural cells. *EXS* 1994; 71: 49-59.
41. Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 343-62.
42. Farber NB, Heinkel C, Dribben WH, Nemmers B, Jiang X. In the adult CNS, ethanol prevents rather than produces NMDA antagonist-induced neurotoxicity. *Brain Res* 2004; 1028: 66-74.
43. Narahashi T, Kuriyama K, Illes P, Wirkner K, Fisher W, Mühlberg K, et al. Neuroreceptors and ion channels as targets of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 182S-8S.
44. Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, Franklin C, Gordon AS. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem* 1990; 265: 1946-51.
45. Krauss SW, Ghirnikar RB, Diamond I, Gordon AS. Inhibition of adenosine uptake by ethanol is specific for one class of nucleoside transporters. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 1021-6.
46. Nagy LE, Diamond I, Gordon A. Cultured lymphocytes from alcoholic subjects have altered cAMP signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 6973-6.
47. Eysseric H, Gonthier B, Soubeyran A, Bessard G, saxod R, Barret L. Characterization of the production of acetaldehyde by astrocytes in culture after ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1018-23.
48. Eysseric H, Gonthier B, Soubeyran A, Richard MJ, Daveloose D, Barret L. Effects of chronic ethanol exposure on acetaldehyde and free radical production by astrocytes in culture. *Alcohol* 2000; 21: 117-25.
49. Zimmerman BT, Crawford GD, Dahl R, Simon FR, Mapoles JE. Mechanisms of acetaldehyde-mediated growth inhibition: delayed cell cycle progression and induction of apoptosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 434-40.
50. Tsukamoto S, Kanegae T, Saito M, Nagoya T, Shimamura M, Tainaka H, Kawaguchi M. Concentrations of blood and urine ethanol, acetaldehyde, acetate and acetone during experimental hangover in volunteers. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1991; 26: 500-10.
51. Hayashi M. Ethanol and acetaldehyde concentration in pregnant rats after administration of ethanol. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1991; 26: 89-95.
52. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Ellenhorn's Medical Toxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.

53. Quertemont E, Tambour S, Bernaerts P, Zimatkin SM, Tirelli E. Behavioral characterization of acetaldehyde in C57BL/6J mice: locomotor, hypnotic, anxiolytic and amnesic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 177: 84-92.
54. Deitrich RA. Acetaldehyde: déjà vu du jour. *J Stud Alcohol* 2004; 65: 557-72.
55. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(5 Suppl ISBRA): 15S-32S.
56. Quertemont E, Grant KA, Correa M, Arizzi MN, Salamone JD, Tambour S, et al. The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 221-34.
57. Karl PI, Gordon BH, Lieber CS, Fisher SE. Acetaldehyde production and transfer by the perfused human placental cotyledon. *Science* 1988; 242: 273-5.
58. Foddai M, Dosia G, Spiga S, Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 530-6.
59. Freeman TL, Tuma DJ, Thiele GM, Klassen LW, Worrall S, Niemelä O, et al. Recent advances in alcohol-induced adduct formation. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1310-6.
60. Quertemont E, Tambour S. Is ethanol a pro-drug? The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 130-4.
61. Tambour S, Didone V, Tirelli E, Quertemont E. Dissociation between the locomotor and anxiolytic effects of acetaldehyde in the elevated plus-maze: evidence that acetaldehyde is not involved in the anxiolytic effects of ethanol in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 655-62.
62. Rodd-Henricks ZA, Melendez RI, Zaffaroni A, Goldstein A, McBride WJ, Li TK. The reinforcing effects of acetaldehyde in the posterior ventral tegmental area of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 55-64.
63. Quertemont E, Didone V. Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 258-65.

Prispelo 2008-10-21, sprejeto 2008-12-23
