

Hanna Wehr

## BIOLOGICZNE WSKAŹNIKI NADUŻYWANIA ALKOHOLU

W zagadnieniach związanych z zapobieganiem i leczeniem alkoholizmu istotne miejsce zajmuje diagnostyka laboratoryjna. Dziedzina ta rozwinęła się bardzo w ostatnich latach. Badania laboratoryjne mogą dostarczyć obiektywnych informacji o ilości spożywanego alkoholu, podczas gdy dane oparte wyłącznie na wywiadzie i obserwacji są mało ścisłe.

Alkohol stylowy wpływa na większość procesów życiowych i ilość biologicznych wskaźników picia może być bardzo duża. Tylko niektóre z nich jednak nadają się do zastosowania praktycznego. Wskaźnik nadużywania alkoholu powinien być jak najbardziej czuły i specyficzny. Bardzo ważną zaletą takiego testu jest łatwość wykonania i mały koszt. Niestety wszystkie dotychczas proponowane wskaźniki obciążone są mniejszymi lub większymi wadami.

Bezpośrednim sposobem stwierdzenia picia alkoholu jest pomiar jego stężenia we krwi, ślinie, wydychanym powietrzu lub pocie. Jest to jednak objaw krótkotrwały. Poszukiwane są takie wskaźniki, które rejestrują dłużej trwające ślady picia alkoholu.

W zapobieganiu i terapii zespołu uzależnienia od alkoholu diagnostyka laboratoryjna przydatna jest do:

1. wykrywania osób nadużywających alkoholu spośród osobników danej populacji,
2. śledzenia zachowania pacjentów w trakcie leczenia odwykowego,
3. wczesnego wykrywania powikłań /ten ostatni punkt nie jest związany z tematem artykułu/.

Dla rozpoznawania osób dużo pijących /pkt 1/ wygodnie jest badać cechy charakteryzujące się małą dynamiką, takie, których odchylenia od normy utrzymują się dość długo po przerwaniu picia. W monitorowaniu przestrzegania abstynencji natomiast /pkt 2/ wygodniej jest posługiwać się testem o dużej dynamice, gdy zmiany cofają się szybko, a w przypadku nawrotu picia łatwo dochodzi do powrotu wartości patologicznej.

Poniżej omówione zostaną pokrótce najważniejsze wskaźniki nadużywania alkoholu.

W związku ze wspomnianym wyżej oznaczaniem alkoholu w pocie zaproponowano metodę rejestrowania ilości wypijanego alkoholu w danym okresie czasu przez zakładanie opasek na kończyny i następnie oznaczanie ilości alkoholu w wyekstrahowanym z nich pocie /1/. W warunkach eksperymentalnych metoda ta pokazywała dobrze ilość wypijanego alkoholu, jednak jej praktyczne stosowanie jest trudne.

MCV - średnia objętość krwinek czerwonych.

Stwierdzono, że u ponad 80% pijących stale duże ilości alkoholu występuje makrocytoza, która znika po zaprzestaniu picia /2/. Jednak nie zawsze obserwuje się zależność makrocytozy od spożywania alkoholu /3/. Może ona zależeć od innych czynników niekoniecznie wynikających z jego nadużywania jak: niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego, uszkodzenie wątroby i inne /4/. Pomimo to test bywa stosowany w niektórych ośrodkach ze względu na jego prostotę i fakt, że nie wymaga specjalnego wyposażenia.

Wzrost objętości erytrocytów może wynikać z wpływu alkoholu na erytroblasty /2/. Przypisywano również znaczenie zmianom w składzie kwasów tłuszczowych w fosfolipidach krwinkowych - polegają one na wzroście ilości kwasów nasyconych w stosunku do nienasyconych /5/.

AANB/leucyna - stosunek kwasu alfa aminomasłowego do leucyny

Zauważono, że spożywanie dużych ilości alkoholu powoduje wzrost poziomu AANB w osoczu. Lepszym wskaźnikiem jest wzrost ilości AANB w stosunku do leucyny, ponieważ eliminuje wpływ niedożywienia białkowego na poziom AANB /6/. Wartość diagnostyczna tego wskaźnika była jednak oceniona krytycznie ze względu na małą czułość i ze względu na wpływ uszkodzenia wątroby na tę wielkość /7/.

Oznaczanie AANB i leucyny wymaga analizatora aminokwasów. test nie może być więc stosowany w małych laboratoriach.

GGT - gamma glutamylotransferaza

Największą dotychczas popularność jako wskaźnik nadużywania alkoholu uzyskała metoda oznaczania w surowicy lub osoczu aktywności GGT, między innymi ze względu na łatwość wykonania.

Podawano, że wzrost aktywności tego enzymu występował u około 75% osób nadużywających alkoholu /8/. Po przzerwaniu picia spadek aktywności GGT jest dość powolny, co wynika z faktu, że okres półtrwania enzymu w krążeniu wynosi aż 32 dni /9/.

Wzrost aktywności GGT nie jest zjawiskiem specyficznym dla działania alkoholu. Enzym ten występuje w dużym stężeniu m.in. w błonach komórek wątroby oraz w błonach otaczających przewody żółciowe i pojawianie się go w osoczu jest charakterystyczne dla różnych schorzeń wątroby i dróg żółciowych /10/. Uważano nawet przez pewien czas, że wzrost obserwowany przy nadużywaniu alkoholu wynika z poalkoholowego uszkodzenia wątroby. Jednak obecnie wiadomo, że alkohol indukuje syntezę GGT w wątrobie i w jelicie cienkim, co przyczynia się do wzrostu aktywności enzymu w osoczu i dlatego objaw ten występuje również u pacjentów bez poalkoholowego uszkodzenia wątroby.

Test - pomimo wspomnianej powyżej małej dynamiki zmian - znalazł zastosowanie w wykrywaniu osób nadużywających alkoholu w grupach populacyjnych /12/, w diagnostyce poalkoholowego zespołu płodowego /FAS/ u noworodków /13/ oraz w przebiegu leczenia odwykowego. Aktywność GGT jest wysoka również u osób zażywających opiąty /14/.

#### HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości

Po spożywaniu alkoholu wzrasta w osoczu poziom HDL i oznaczanie składników tej frakcji lipoproteinowej znalazło zastosowanie w diagnostyce /15, 16/. Do zalet tego wskaźnika nadużywania alkoholu należą łatwość wykonania i duża dynamika.

Przyczyny wzrostu HDL pod wpływem alkoholu są złożone. Częściowo związany on jest z indukcją enzymów mikrosomalnych współdziałających z cytochromem P-450 /17/. Prawdopodobnie większą rolę w przypadku uzależnionych od alkoholu odgrywa wzrost lipolizy w osoczu. Znacznie zwiększona w czasie utleniania alkoholu synteza kwasów tłuszczowych doprowadza do wydzielania części z nich do krwioobiegu w postaci wysokotrójglicerydowych lipoprotein. Adaptacyjny wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej /18/ powoduje z kolei przeniesienie części lipidów na HDL i wzrost poziomu tej ostatniej frakcji. U osób umiarkowanie pijących też stwierdzono trochę wyższy poziom cholesterolu HDL w porównaniu z całkowitymi abstynentami /19/.

W Instytucie Psychiatrii i Neurologii stosowano od szeregu lat test HDL /część badań była wykonana we współpracy z Kliniką Psychiatryczną Akademii Medycznej w Warszawie/. Wysokie wartości stwierdzano u 75-80% alkoholików badanych bezpośrednio po okresie nadużywania alkoholu. Obniżenie występowało już po 2-3 dniach abstynencji. Wysoka aktywność GGT występowa-

ła u pacjentów trochę rzadziej i zmieniała się wolniej po przerwaniu picia /20/. Niektórzy autorzy twierdzą, że najkorzystniejsze jest oznaczanie jednego ze składników białkowych HDL, mianowicie apolipoproteiny A II /21/. W naszych badaniach stwierdzaliśmy, że wahania stężenia cholesterolu są większe niż wahania stężenia białka HDL. Oznaczanie cholesterolu jest zresztą prostsze i może być wykonane w każdym laboratorium.

W związku z dużą dynamiką testu HDL nadaje się on dobrze do monitorowania przestrzegania abstynencji u osób uzależnionych w trakcie leczenia odwykowego. W przypadku uchybienia abstynencji wartości cholesterolu HDL wzrastały. Rycina ilustruje wahania poziomu cholesterolu HDL u jednej z pacjentek Oddziału Odwykowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii /16/.

Oznaczanie cholesterolu HDL bywa często stosowane do celów innych niż wykrywanie nadużywania alkoholu. Ostatnio proponowano wykonywanie tego oznaczania w próbkach pełnej krwi, co może jeszcze bardziej uprościć procedurę /22/.

Z innych wywołanych przez alkohol zaburzeń w metabolizmie lipidów, które mogłyby być wykorzystane jako wskaźniki nadużywania alkoholu, należy wspomnieć o charakterystycznym obniżeniu poziomu kwasu linolowego w lipidach surowicy krwi /23/ oraz o wzroście ilości produktów peroksydacji lipidów /24/.

#### ALDH - dehydrogenaza aldehydowa krwinek czerwonych

Pierwszym produktem utleniania alkoholu etylowego, katalizowanym przez dehydrogenazę alkoholową /ADH/, jest aldehyd octowy. Utlenianie acetaldehydu do octanu katalizuje dehydrogenaza aldehydowa /ALDH/. Dwie główne odmiany tego enzymu to ALDH I - występująca w mitochondriach i ALDH II - enzym cytosolowy. Obie formy są obecne w komórkach wątroby, krwinki

czerwone zawierają tylko enzym odpowiadający wątrobowej ALDH II. Przy przewlekłym nadużywaniu alkoholu aktywność drugiego izoenzymu jest obniżona i proponowano wykorzystanie tego objawu w diagnostyce /25, 26/. Jednak znaczne trudności metodyczne, duża wrażliwość enzymu na disulfiram /co uniemożliwia badanie pacjentów, którzy zażywali ten lek/ oraz niska czułość wskaźnika nie zachęcają do jego stosowania /27/.

#### Produkty kondensacji acetaldehydu

Ze względu na obniżoną aktywność ALDH, aldehyd octowy może występować w zwiększonym stężeniu w tkankach alkoholików. Inną przyczyną wzrostu ilości acetaldehydu u dużo pijących jest indukcja mikrosomalnego układu utleniania alkoholu /MEOS/. Stwierdzono, że acetaldehyd, powstający w tym szlaku metabolicznym jest usuwany wolniej niż wytwarzany z udziałem ADH /28/.

Aldehyd octowy jest związkiem bardzo aktywnym chemicznie. Tworząc połączenia z endogennymi aminami tworzy pochodne, których pomiar może być zastosowany w diagnostyce nadużywania alkoholu, jak np. oznaczanie w moczu salsolinolu - produktu kondensacji acetaldehydu z dopaminą /29/.

Aldehyd octowy tworzy również połączenia z białkami, m.in. z hemoglobina. Wykrywanie w krwinkach takich pochodnych hemoglobiny może służyć jako test diagnostyczny /30/. Nie został on jednak jeszcze wypróbowany na większym materiale /4/.

#### Kwas octowy

Octan jest produktem utleniania bardzo wielu związków w przebiegu normalnego metabolizmu tkankowego, powstaje on również z aldehydu octowego. Jest szybko spalany w cyklu Krebsa. Jednak w czasie utleniania dużych ilości alkoholu w wątrobie

cykl Krebsa jest zahamowany. Przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do zwiększenia stężenia acetaldehydu, wzrasta wtedy również ilość octanu. Stwierdzono to u 60% osób uzależnionych od alkoholu lub dużo pijących /31/. Oznaczenie musi być koniecz- nie wykonane jeszcze w stanie intoksykacji pacjenta /w czasie spalania etanolu/. Ogranicza to przydatność tego testu. Pomiar stężenia octanu w celach diagnostycznych wymaga specjalnego zestawu enzymatycznego.

#### Zmodyfikowana transferryna

Ostatnio dość dużą popularność zyskał nowy wskaźnik naduży- wania alkoholu pomimo, że wykonanie jego jest dość skompli- kowane /32/. Stwierdzono mianowicie, że w surowicy osób naduży- wających alkoholu występuje zmodyfikowana forma transferryny - białka transportującego żelazo. Transferryna taka zawiera zmniejszoną ilość kwasu sjałowego, który jest składnikiem kom- ponentu cukrowej cząsteczki. Zmienia to punkt izoelektryczny transferryny. Przypuszcza się, że przyczyną wzrostu poziomu desjalilowanej transferryny jest albo niedostateczne przyłą- czanie cząsteczek cukrowych do nowo powstającego białka lub uszkodzenie pod wpływem alkoholu mechanizmu jej usuwania z krwioobiegu.

Czułość i wrażliwość tego wskaźnika nadużywania alkoholu jest zbliżona do testu GGT /33/. Wynik nie zależy od stanu wą- troby.

#### Enzymy lizosomalne

Zaobserwowano wpływ etanolu na wzrost poziomu niektórych enzymów lizosomalnych w surowicy krwi. Sądzone początkowo, że przyczyną jest wpływ alkoholu na zmianę przepuszczalności błon lizosomalnych i przechodzenie tych białek do płynu komórkowego,

a następnie do krwioobiegu. Jednak wydaje się, że związane jest to raczej z opóźnionym usuwaniem tych enzymów. Jest również możliwe, że są one wydzielane pod wpływem alkoholu z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego /34/. Oznaczanie aktywności niektórych enzymów lizosomalnych w surowicy krwi próbuje się zastosować w celach diagnostycznych. Metoda jest prosta w wykonaniu, wymaga jednak specjalnego wyposażenia, nie może więc być stosowana powszechnie.

#### mASAT - aminotransferaza asparaginianowa mitochondriów

Bardzo silnie uszkodzający wpływ alkoholu na mitochondria powoduje uwolnienie tego mitochondrialnego enzymu i pojawianie się go w krwioobiegu. Stosunek mASAT do całkowitej aktywności ASAT w surowicy krwi jest po nadużywaniu alkoholu bardzo wysoki, kilkakrotnie wyższy niż w różnych chorobach wątroby nie związanych z nadużywaniem alkoholu. Oznaczanie dokonuje się metodą immunochemiczną, co wymaga odpowiedniej surowicy odpornościowej /27/. Czulość wskaźnika jest bardzo wysoka, ale tylko u osób od dawna nadużywających alkoholu /35/.

#### Dolichol

Dolichole są pośrednikami w syntezie glikoprotein komórkowych. U osób nadużywających alkoholu pojawiają się w zwiększonej ilości w moczu. Obserwowano to u 68% badanych alkoholików /36/. Wzrost dolicholu stwierdzono również u noworodków, które były prenatalnie narażone na alkohol /37/. Wskaźnik ten nie jest specyficzny, ponieważ podobny wzrost obserwuje się w innych stanach patologicznych jak ceroidolipofuscynoza i rak z przerzutami. Poziom dolicholu oznacza się przy użyciu wysokociśnieniowej chromatografii cieczonej.



Powyżej omówiono różne, już stosowane lub tylko wstępnie przebadane, testy laboratoryjne wskazujące na picie dużych ilości alkoholu. W związku ze znacznym zainteresowaniem, jakim cieszy się ostatnio ta dziedzina, ilość proponowanych wskaźników wciąż wzrasta. Oczywiście, stosowanie więcej niż jednego testu znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia nadużywania alkoholu.

Wymienione dotychczas testy nie pozwalają jednak na ogół rozstrzygnąć, czy osoba dużo pijąca jest, czy nie jest uzależniona od alkoholu.

Proponowaną metodą rozpoznania uzależnienia jest pomiar powinowactwa płytek krwi do serotoniny. Stwierdzono, że powinowactwo jest zwiększone u osób uzależnionych nawet, jeżeli byli oni abstynentami przez wiele lat przed wykonaniem badania /38, 39/. Wyniki te nie zostały jednak jeszcze potwierdzone w innych laboratoriach.

Korzyści wynikające dla terapeutów ze stosowania laboratoryjnych wskaźników nadużywania alkoholu są jasne - obiektywizują i ulepszają diagnostykę, podobnie jak to ma miejsce w innych dziedzinach leczenia. Jednak przez bardzo długi czas alkoholizm nie był traktowany jak choroba i istnieją trudności z wprowadzeniem nawet prostych metod laboratoryjnych.

Jaki wpływ ma wykonywanie takich badań na osoby uzależnione lub zagrożone alkoholizmem? Dobrym przykładem jest eksperyment wykonany w Malmö /12/. Polegał on na wyodrębnieniu spośród dużej grupy mieszkańców tego miasta osób, u których stwierdzono wysoką aktywność GGT w surowicy krwi. Część z nich poddano okresowym działaniom interwencyjnym, które były "wzmocnione" informacją o aktualnym wyniku oznaczania GGT. Świadomość złych skutków picia alkoholu i korzystnego wpływu abstynencji na wy-

mierną cechę, ilustrującą stan zdrowia, wpływała korzystnie na postępowanie tej grupy osób. Niższa okazała się wśród nich, w porównaniu z grupą kontrolną, absencja chorobowa, liczba hospitalizacji oraz śmiertelność.

Podobnie, czynnikiem wspomagającym przestrzeganie abstynencji może być wykonywanie badań u alkoholików w czasie leczenia odwykowego. Osądzili tak autorzy francuscy, którzy stosowali oznaczanie aktywności GGT /40/. Wstępne obserwacje, dokonane na Oddziale Odwykowym III Kliniki Psychiatrycznej w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, również sugerują korzystne oddziaływanie na pacjentów okresowego wykonywania badań /był to test HDL /16/.

Na zakończenie należy wspomnieć o nowym kierunku poszukiwań, a mianowicie o dążeniu do rozpoznawania przy pomocy badań biochemicznych osób o zwiększonym ryzyku choroby alkoholowej. Jest to dziedzina przyszłości. W chwili obecnej, sprzyjające alkoholizmowi cechy genetyczne nie zostały jeszcze dostatecznie poznane.

\* \* \*

#### Biological markers of alcohol abuse

##### Summary

Numerous laboratory abnormalities associated with heavy drinking were summarized. Some of them became popular as diagnostic tests, but the ideal marker is still lacking. The list of new potential markers is continuously growing.

The markers differ in their sensitivities, specificities as well as dynamics. The possible advantage of their use for identifying heavy drinkers or for monitoring abstinence and its relapses in the subjects undergoing withdrawal treatment is presented.

Piśmiennictwo

1. Phillips M., Mc Aloon H.: A sweet-patch test for alcohol consumption: evaluation in continuous and episodic drinkers. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1980, 4, 391-395;
2. Wu A., Chanarin I., Levy A.J.: Macrocytosis in chronic alcoholism. *Lancet* 1974, 1, 829-830;
3. Stimmel B., Korts D., Jackson G., Gilbert H.S.: Failure of mean red cell volume to serve as a biological marker for alcoholism in narcotic dependence. A randomized control trial. *Am.J.Med.* 1983, 74, 369-374;
4. Salaspuro M.: Conventional and coming laboratory markers of alcoholism and heavy drinking. *Alcoholism: Clin.Exp.Res.* 1986, 10, 58-128;
5. Clemens M.R., Kessler W., Schied H.W., Schupmann A., Walter H.D.: Plasma and red cell lipids in alcoholics with macrocytosis. *Clin. Chim. Acta* 1986, 156, 321-328;
6. Shaw S., Stimmel B., Lieber C.S.: Plasma alpha-amino-n-butyric acid to leucine ratio: an empirical biochemical marker of alcoholism. *Science* 1987, 194, 1057-1058;
7. Dienstag J.L., Carter E.A., Wonds J.R., Isselbacher K.J., Fischer J.R.: Plasma alpha-amino-n-butyric acid to leucine ratio. Nonspecificity as a marker for alcoholism. *Gastroenterology* 1978, 75, 561-565;
8. Rosalki S.B., Ran P.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholism. *Clin. Chim. Acta* 1972, 39, 41-47;
9. Orrego H., Blake J.E., Israel Y.: Relationship between gamma-glutamyl transpeptidase and mean urinary alcohol levels in alcoholics while drinking and after alcohol withdrawal. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1985, 9, 10-13;
10. Zein M., Discombe G.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet* 1970, ii, 748-750;
11. Ishii H., Watanabe Y., Okuno F., Takagi T., Munakata Y., Miura S., Shigeta Y., Tsuchiya M.: Alcohol-induced enhan-

cement of intestinal gamma-glutamyl transpeptidase activity in rats and humans: a possible role in increased serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholics. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1988, 12, 111-115; 12. Kristenson H.: Methods of intervention to modify drinking patterns in heavy drinkers. *Rec.Developm. Alcoholism v.5 /ed./ Galanter M. Plenum 1987* 403-423; 13. Le Roux P., Le Luyer B., Gouille J.P., Chabrolle J.P.: Alcoolisme foetal. Un marqueur biologique, la gamma-glutamyl transferase. *Presse Med.* 1987, 16, 9; 14. Abramowska M., Jakimiak B., Krzyżowski J., Werezynska T.: Aktywność gamma-glutamylotransferazy w osoczu chorych z alkoholowymi i opiatowymi zespołami abstynencyjnymi. *Pol.Tyg.Lek.* 1983, 43, 239-241; 15. Barboriak J.J., Jacobson G.R., Cushman P., Herrington R.E., Lipo R.F., Dalay N.E., Anderson A.J.: Chronic alcohol abuse and high density lipoprotein cholesterol. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1980, 4, 346-349; 16. Wehr H., Woronowicz B.: Zastosowanie oznaczania cholesterolu lipoprotein wysokiej gęstości /HDL/ w lecznictwie odwykowym. *Psychiat.Pol.* 1986, 20, 27-32; 17. Luoma P.V., Sotaniemi E., Pelkonen R.O., Ehnholm C.: High density lipoproteins and hepatic microsomal enzyme induction in alcohol consumers. *Res.Comm.Chem.Pathol.Pharmacol.* 1982, 37, 91-96; 18. Ekman R., Fex G., Johansson B.G., Nilsson-Ehle P., Wadstein J.: Changes in plasma high density lipoproteins and lipolytic enzymes after long-term, heavy ethanol consumption. *Scand.J.Clin. Lab.Invest.* 1981, 41, 409-715; 19. Haskell W.L., Camargo C., Williams B.A.P., Vranizan K.M., Krauss R.M., Lindgren F.T., Wood P.D.: The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density-lipoprotein subfractions. A controlled study. *New Engl.J.Med.* 1984, 310,

- 805-810; 20. Wehr H., Matsumoto H., Abramowska M., Rodo M., Krzyżowski J., Woronowicz B. w przygotowaniu;
21. Puddey I.B., Masarei J.R.L., Vandongen R., Beilin L. J.: Serum apolipoprotein A II as a marker of changes in alcohol intake in male drinkers. Alcohol Alcoholism 1986, 21, 375-383;
22. Lippi U., Graziani M.S., Schinella M., Manzato F., Bazzani R.: Determination of high density lipoprotein cholesterol in venous and capillary whole blood. J.Lip.Res. 1989, 29, 112-115;
23. Sun G.Y., Sun A.Y.: Ethanol and membrane lipids. Alcoholism: Clin.Exp.Res. 1985, 9, 164-180; 24. Rosnowska M., Langer D., Cendrowski W. w przygotowaniu; 25. Towell J.F., Barboriak J.J., Townsend W.F., Kalbfleisch J.H., Wang R.I.H.: Erythrocyte aldehyde dehydrogenase: assay of a potential biochemical marker of alcohol abuse. Clin. Chem. 1986, 32, 734-738; 26. Volkens T., Agarwal D.P., Goedde H.W.: Biological markers of alcohol abuse: characteristic of human red cell and liver aldehyde dehydrogenase isozymes. 7th Intern.Congr.Hum.Gen.Berlin 1986, Abstr. 439-440; 27. Poupon R.E.: Les nouveaux indicateurs biologiques de l'alcoolisme. Gastroenterol. Clin.Biol. 1987, 11, 412-417; 28. Yasuhara M., Matsuda Y., Takada A.: Degradation of acetaldehyde produced by the nonalcohol dehydrogenase pathway. Alcoholism: Clin.Exp.Res. 1986, 10, 545-549; 29. Adachi J., Ugawa Y., Fukunaga T., Fujiwara S., Nishimura A., Mizai Y.: Effect of ethanol on urinary excretion of tetrahydroisoquinoline in healthy men and alcoholics. Alcohol Alcoholism 4th Congr. ISBRA Kyoto 1988, Abstr. 77; 30. Stevens V.J., Fanti W.J., Newman C.B., Sims R.V., Cerami A., Peterson C.M.: Acetaldehyde adducts with hemoglobin. J.Clin.Invest. 1981, 67, 361-369;

31. Korri V.M., Nuutinen H., Salaspuro M.: Increased blood acetate: a new laboratory marker of alcoholism and heavy drinking. *Alcoholism: Clin.Exp.Res.* 1985, 9, 468-471; 32. Stibler H., Hultcrantz R.: Carbohydrate-deficient transferrin in serum in patients with liver diseases. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1987, 11, 468-473; 33. Poupon R.E., Schellenberg F., Nalpas B., Weill J.: Assessment of desialylated transferrin as a marker of excessive alcohol intake in a non-selected population. *Alcohol Alcoholism 4th Congr. ISBRA Kyoto 1988*, Abstr. 74; 34. Isaksson A., Blanche C., Hultberg B., Joelsson B.: Influence of ethanol on the human serum level of beta hexosaminidase. *Enzyme* 1985, 33, 162-166; 35. Nalpas B., Poupon R.E., Vassault A., Schellenberg F., Lacour B., Berthelot P.: Present biological markers of alcohol abuse have a poor efficacy in early identification of heavy drinkers. *Alcohol Alcoholism 4th Congr. ISBRA Kyoto 1988* Abstr. W3-6; 36. Roine R., Turpeinen V., Ylikahri R., Salaspuro M.: Urinary dolichol - a new marker of alcoholism. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1987, 11, 525-527; 37. Wiśniewski K., Pullarkat R.K., Haring A., Vartolo M.: Increased urinary dolichol in newborns whose mothers were heavy alcohol users. *Ann. Neurol.* 1983, 14, 382; 38. Boismare F., Lhuintre J.P., Daoust M., Moore N., Saligaut C., Hillemand B.: Platelet affinity for serotonin is increased in alcoholics and former alcoholics: a biological marker for dependence? *Alcohol, Alcoholism* 1987, 22, 155-159; 39. Lhuintre J.P., Boismare F., Daoust M., Moore N., Chadelaud M., Frezel J., Hillemand B.: Increased platelet affinity for serotonin: a marker for alcohol dependence. *Alcohol Alcoholism 4th Congr. ISBRA Kyoto 1988*, Abstr. 79; 40. Lamy J., Baglin M.C., Ferrant J.P., Weill J.: Emploi de la mesure de la gamma-glutamyltranspeptidase serique pour controler le

succes des cures de desintoxication antialcoolique, Clin. Chim.  
Acta 1975, 60, 103-107.

WALENTYNA B. - r. urodz. 1932

początek  
leczenia  
odwykowego

pobyt na Oddziale

po wyjściu  
„na” przepustkę

