



UPPSALA
UNIVERSITET

Variation i etanolmetabolism

Fredrik Rimsén

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Med first-pass metabolism (FPM) av etanol avses den andel av en given dos som bryts ned i levern eller mag-tarmkanalen innan den har nått den systemiska cirkulationen. Den konventionella metoden att beräkna FPM, utifrån arean under kurvan på etanolkoncentration i den perifera cirkulationen (AUC), efter intravenöst respektive oralt intag har grovt överskattat andelen FPM av etanol. AUC-metoden är inte giltig för etanol, vars elimination beskrivs bäst med Michaelis-Menten kinetik. Alkoholdehydrogenas i levern (ADH klass I) mätas redan vid mycket låg etanolkoncentration (3 mM) och eliminationshastigheten är konstant vid högre koncentrationer. Skillnaden i AUC mellan intravenöst och oralt intag beror till stor del på olika absorptionshastighet. Andelen FPM är som störst när etanol intas efter måltid. Vid normal alkoholkonsumtion ($>0,4$ g/kg) är andelen FPM försumbar.

Etanolelimination beskrivs bäst med en 2-compartmentmodell eller en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell där etanolkoncentrationen i levern och absorptionshastigheten är avgörande variabler. Osäkerheter beror på varierande värden på K_M och V_{MAX} på ADH i levern (klass I) och ADH i magsäcken (klass III, IV). Var den största andelen FPM sker, i levern eller magsäcken, är fortfarande osäkert.

I vissa studier har etanolkoncentrationen i blodet varit högre vid behandling med histamin-2-antagonister, vilka kan hämma ADH i magsäcken *in vitro*. Men studierna är ofta genomförda på ett litet antal individer och större och mer systematiska undersökningar har inte kunnat bekräfta resultatet. Svårigheter tillkommer också av att etanolmetabolism varierar stort mellan individer och inom samma individ vid olika tidpunkter.

Kvinnor har höga etanolkoncentrationer i blodet en längre tid efter intag av en likvärdig dos etanol, vilket troligtvis predisponerar dem för alkoholskador. Enligt en studie har ADH i magsäcken (klass III) lägre aktivitet hos kvinnor än män vid intag av drycker med en etanolkoncentration på 40 procent, vilket kan bidra till en lägre andel FPM och högre etanolkoncentration i blodet efter intag. Även kvinnors mindre distributionsvolym bidrar till högre etanolkoncentration i blodet.

Inledning

Alkoholmissbruk leder varje år till sjukdom och för tidig död hos en stor andel av världens befolkning. Etanol är skadligt för bland annat levern och hjärnan, samt orsakar missbildningar hos foster. Känsligheten för alkoholskador varierar mellan individer men också mellan till exempel kvinnor och män. Kunskap om dessa skillnader är viktigt för att kunna bedöma risken för alkoholskador vid olika stor konsumtion av alkohol. Därför är det viktigt att nå en mer fullständig förståelse av hur kroppen hanterar alkohol. Trots att mycket forskning bedrivits inom området kvarstår många frågetecken.

En grundläggande toxikologisk princip är att effekten av ett giftigt ämne beror på koncentrationen i det känsliga organet eller vävnaden. Med absorption avses upptaget av ett ämne in i den systemiska cirkulationen, det stora kretsloppet som tar blodet från hjärtat till den övriga kroppen. Inget ämne absorberas till hundra procent. En viss andel etanol når aldrig den systemiska cirkulationen utan bryts ned (elimination) i magsäckens slemhinna samt i levern – dit blodkärlen från mag-tarmkanalen leder via portvenen. Detta kallas pre-systemisk elimination eller ”first-pass effect”, förkortat som ”FPM” (first-pass metabolism) (Medinsky & Valentine 2001).

Studier på människa och på råttor har visat att en märkbar andel av en dos intagen etanol omfattas av first-pass metabolism vid lägre doser. Andelen first-pass metabolism har uppmätts genom att jämföra etanolkoncentrationen i den perifera cirkulationen efter oralt intag jämfört med intravenöst. I tidiga studier beräknades andelen first-pass metabolism till att vara tillräckligt stor för att kunna anses ha medicinsk betydelse. I senare studier däremot är beräknad first-pass metabolism för liten för att ha någon avgörande medicinsk effekt. Skillnaden ligger till stor del i att nya modeller för beräkning av first-pass metabolism tar hänsyn till att hastigheten på etanolmetabolismen är begränsad; enzymen som bryter ned etanol mätas redan vid en låg etanolkoncentration i blodet (Levitt *et al.* 1994).

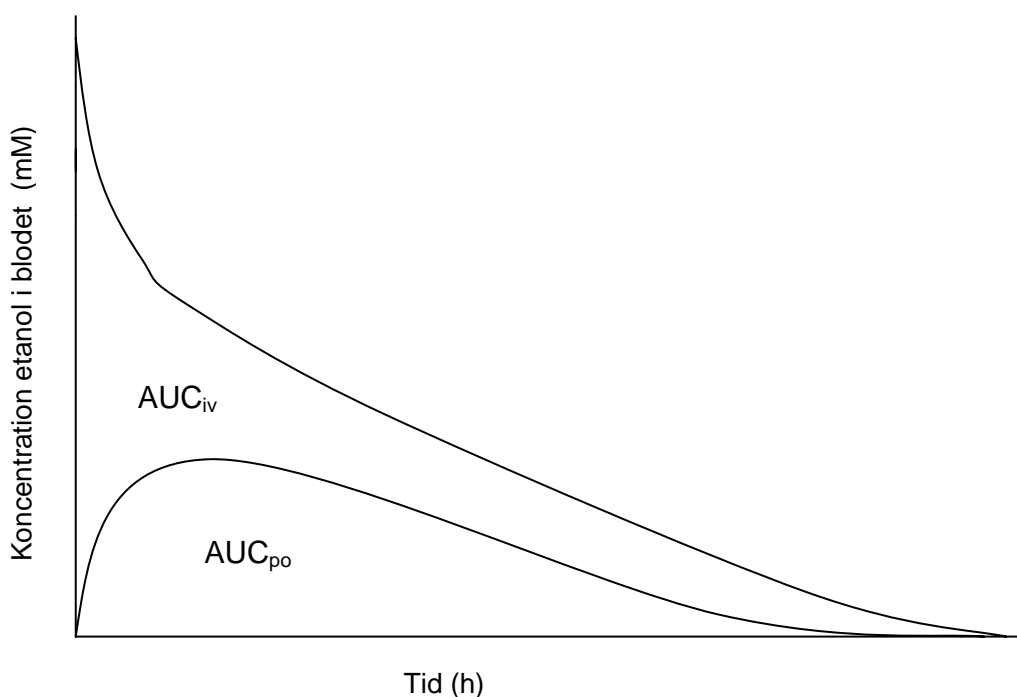
Etanol elimineras huvudsakligen genom metabolism av enzymet alkoholdehydrogenas (ADH). Levern är det organ där aktiviteten av alkoholdehydrogenas är störst. Trots det har många forskare hävdat att ADH i magsäcken står för en större andel av nyligen intagen etanol, det vill säga first-pass metabolism. Enligt en del studier hämmas ADH i magsäcken av magmediciner med utbredd användning (histamin-2-antagonister), vilket märks genom minskad first-pass metabolism och därmed förhöjd etanolkoncentration i blodet (Levitt & Levitt 1994). Kvinnor uppvisar högre etanolkoncentration i blodet än män efter att ha intagit en likvärdig dos etanol. Det anses av vissa forskare delvis bero på en lägre andel first-pass metabolism hos kvinnor (Baraona *et al.* 2001).

Tolkningen av resultaten försvåras av att storleken på FPM är starkt beroende av både miljöfaktorer och genetiska faktorer, särskilt som studierna oftast är utförda på ett fåtal individer som kan variera stort i storlek, ålder och andra egenskaper som kan påverka resultatet (Norberg *et al.* 2003). Sedan länge är det känt att intag av en måltid före etanolintag ökar FPM, vilket också underlättar upptäckten av skillnader. Samtidigt ökar måltidsintag också variationen mellan försökspersonerna. Därmed minskar möjligheten att finna signifikanta skillnader (Fraser *et al.* 1995). För att kunna fastställa bidraget till FPM av undersökta faktorer krävs mycket väl kontrollerade studier. Dessutom behövs realistiska modeller för etanolmetabolism som bygger på kunskap om vilka faktorer som reglerar hastigheten på etanolmetabolismen.

Syftet med uppsatsen är att beskriva modeller för beräkning av etanolmetabolism och first-pass metabolism. Med hjälp av dem ska de faktorer som mest påverkar metabolism och FPM av etanol lyftas fram. Vilket organ, levern eller magsäcken, som bidrar mest kommer också att diskuteras. Även effekten av kön och vissa läkemedel på etanolmetabolism och FPM kommer att behandlas.

Problembakgrund till etanolmetabolism

Etanolmetabolism studeras vanligen genom att följa hur koncentrationen etanol i blodet förändras över tid (figur 1). Koncentrationen etanol mäts i blodprov tagna vid olika tidpunkter efter att en given dos etanol antingen injicerats intravenöst (iv) eller tillförts kroppen på annat sätt, vanligen genom munnen (oralt, förkortat po). Beroende på vilken väg ett ämne tillförts kan kurvan över etanolkoncentrationen se dramatiskt olika ut. Inom farmakokinetiken och toxikokinetiken studeras hastigheten på absorptionen och eliminationen (nedbrytningen eller utsöndringen) och hur den beror på vilken väg ämnet intas och framförallt hur den beror på den tillförda dosen. Vanligtvis leder en ökning av dosen till en proportionell ökning av både absorptionshastigheten och eliminationshastigheten, som båda vanligen mäts i mmol/h eller mM/h.



Figur 1. Schematisk representation av kurvor över koncentrationen etanol i blodet och AUC (area under curve) efter intravenöst (iv) respektive efter oralt intag av samma dos etanol.

Figur 1 ger en schematisk bild över hur etanolkoncentrationen i blodet beror på vägen det tillförts, administrationsvägen. Vid intravenös injektion tillförs etanol direkt i blodet och det är praktiskt svårt att hinna mäta koncentrationsökningen. En egentlig absorptionsfas saknas. Det inledande branta fallet beror på att det tar tid för etanolen att sprida sig ut i kroppen från blodet. Vid oralt intag däremot kan en tydlig absorptionsfas iakttas, beroende på att det tar en viss tid för etanolen att tas upp i blodet från mag-tarmkanalen. Det sker allra snabbast inledningsvis då mängden etanol i mag-tarmkanalen är som störst. Eliminationsfasen för

etanol utmärks av att kurvan bildar en rät linje efter att absorptionsfasen och distributionsfasen är avslutad fram till mycket låga koncentrationer (Ammon *et al.* 1996). Det antyder att eliminationshastigheten för etanol är oberoende av koncentrationen i blodet, åtminstone under den största delen av tiden etanol finns kvar i blodet. Att eliminationshastigheten är konstant och oberoende av koncentration innebär följaktligen att den också är oberoende av dosen inom detta tidsintervall. Det normala förhållandet är att eliminationshastigheten är proportionell mot dosen av ett ämne. Det medför att eliminationshastigheten enklast uttrycks med en halveringstid – den tid det tar för mängden av ämnet i kroppen att halveras (Medinsky & Valentine 2001).

För ämnen med första ordningens kinetik gäller också att arean under etanolkoncentrationskurvan är proportionell mot den absorberade dosen (Levitt 2002). Det gör det enkelt att mäta hur stor andel av ett ämne som absorberas i mag-tarmkanalen. Måttet för det kallas biotillgänglighet (F) och är väldigt betydelsefullt inom toxikologi och farmakologi eftersom det anger hur mycket som kroppen faktiskt tar upp av ett ämne. Det är viktigt att veta för att bestämma hur stor dos av ett läkemedel som ska ges till patienten, samt hur stor dos av ett ämne som är acceptabelt att inta utan att riskera förgiftning. Biotillgängligheten bestäms genom att jämföra arean under kurvan (AUC) som är ett mått på den absorberade dosen, dels efter en intravenös injektion och dels efter att ämnet har givits oralt. Ifall olika doser har använts, så är det enkelt att kompensera vid jämförelsen. Biotillgängligheten för ett ämne kan vara mellan 0 och 1, där 1 innebär fullständig absorption (Medinsky & Valentine 2001).

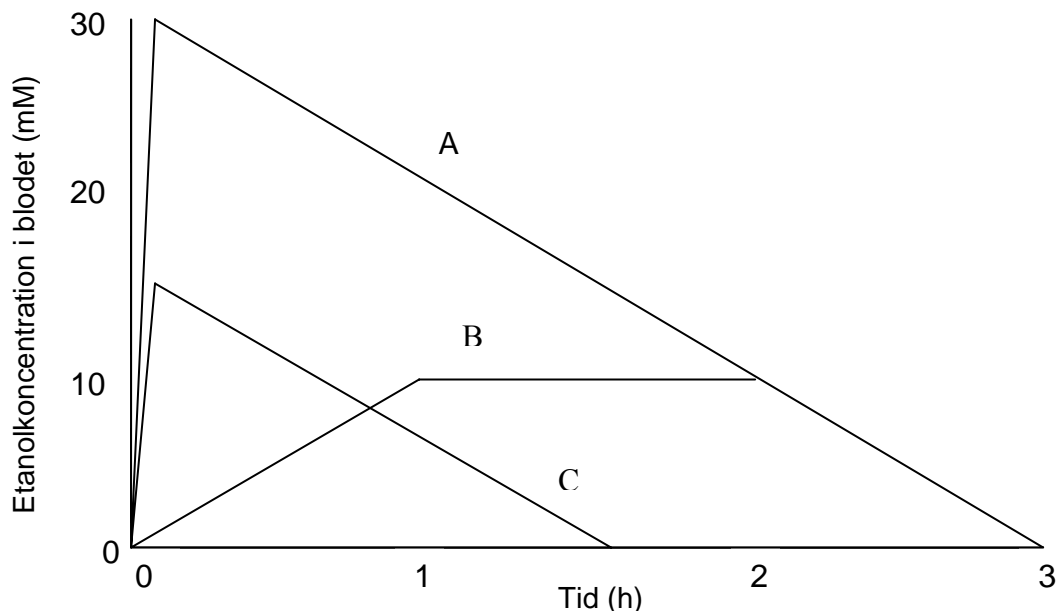
$$F = (AUC_{po} \times dos_{iv}) / (AUC_{iv} \times dos_{po})$$

Att biotillgängligheten för ett ämne är begränsad kan ha flera orsaker. Det kan bero på begränsad upptagning i mag-tarmkanalen, men också på nedbrytning av ämnet i mag-tarmkanalen eller i levern (Medinsky & Valentine). Levern är strategiskt placerad på vägen mellan mag-tarmkanalen och hjärtat – just för att hindra främmande ämnen att fritt passera ut i den systemiska cirkulationen och kunna påverka kroppens övriga organ. Det är detta som kallas first-pass effect. Så gott som all etanol tas upp från mag-tarmkanalen så den lägre biotillgängligheten för etanol har sin orsak i first-pass metabolism i mag-tarmkanalen eller levern. Också andelen first-pass metabolism brukar bestämmas utifrån arean under kurvan. Andelen first-pass metabolism beräknas genom att dividera skillnaden mellan AUC_{iv} och AUC_{po} med AUC_{iv} (Levitt 2002).

$$FPM = (AUC_{iv} - AUC_{po}) / AUC_{iv}$$

I tidiga studier, där andelen FPM beräknades utifrån AUC på detta sätt, kunde en andel first-pass metabolism på över 70 procent rapporteras vid en dos på 0,15 g/kg kroppsvikt; för en person på 70 kg motsvarande ungefär en halv femprocentig starköl. Motsvarande andel FPM för en hel starköl, en dos på 0,3 g/kg, kunde beräknas till nära 50 procent. Det innebär i så fall att first-pass metabolism av etanol har medicinsk betydelse. Senare studier beräknar FPM för 0,3 g/kg till under 10 procent, något som innebär att first-pass metabolism är försumbar vid normal alkoholkonsumtion (>0,4 g/kg) (Levitt 2002). Skillnaderna i resultat beror till största delen på vilken metod som har använts för beräkning av first-pass metabolism. För att förstå varför den konventionella metoden grundad på AUC inte kan anses giltig för att beräkna andelen first-pass metabolism av etanol behövs kunskap om kinetiken för etanolelimination.

Figur 2 visar en schematisk modell (Levitt *et al.* 1997) över hur etanolkoncentrationen och arean under kurvan påverkas av olika doser etanol och av olika absorptions hastighet när etanoleliminationen har uppnått konstant hastighet (10 mM/h). Exemplet avser intravenös injektion av etanol, så skillnaderna beror inte på first-pass metabolism. Figur 2 visar att arean under kurvan inte är proportionell mot dosen: arean under A är 4 gånger större än arean under C, trots att dosen bara är 2 gånger större. Det visar också att absorptionstiden är avgörande för arean under kurvan: arean under A är 2,2 gånger större än arean under B medan dosen är oförändrad. Den sistnämnda skillnaden mellan arean under kurvan vid snabb respektive långsam absorptions hastighet visar varför en skillnad i arean under kurvan mellan en intravenös dos och en oral dos aldrig står för den riktiga andelen first-pass metabolism. En intravenös dos injicerad vid ett tillfälle har ju alltid en snabbare absorptions hastighet än en oral dos som absorberas långsamt från mag-tarmkanalen. Ju långsammare absorptionen sker från mag-tarmkanalen, desto större blir skillnaden i area under kurvan. Det är en skillnad som aldrig endast motsvarar first-pass metabolism.



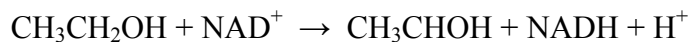
Figur 2. Schematisk modell av hur AUC (area under curve) påverkas av en intravenös infusion när ADH (alkoholdehydrogenas) är mättat; dels för olika doser etanol, dels för olika infusionshastighet. Vid mättad är hastigheten på etanolelimination konstant (V_{MAX}) och minskar etanolkoncentrationen med 10 mM/h. Kurvan A representerar en intravenös dos etanol given vid ett tillfälle som höjer etanolkoncentrationen med 30 mM. B visar samma dos injicerad med lägre hastighet: 2/3 under första timmen och 1/3 under andra timmen. C visar halva dosen injicerad vid ett tillfälle. Areal under kurvan A är 2,2 gånger större än arean under B (samma dos), och 4 gånger större än arean under C (halva dosen) (Bearbetning från Levitt & Levitt 1997).

Att FPM är beroende av administrationsvägen och endast förekommer vid oralt intag beror på att koncentrationen i portvenen vid koncentrationer då ADH i levern inte är mättat höjer eliminationshastigheten (Levitt & Levitt 1998). Alternativt kan det bero på att FPM sker i magsäckens slemhinna där ADH också återfinns (Pastino & Conolly 2000; Baraona *et al.* 2001).

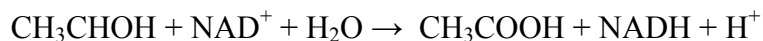
Absorption och elimination av etanol: biokemiska, fysiologiska och kinetiska aspekter

Metabolism av etanol

Enzymen som deltar i nedbrytningen av etanol finns i mindre utsträckning i de flesta av kroppens vävnader och organ. Levern står för den överlägset största andelen metabolism av etanol. Merparten etanol metaboliseras av enzymet alkoholdehydrogenas (ADH) som omvandlar etanol till acetaldehyd i cytosolen under bildning av NADH (Parkinson 2001).



Nedbrytningsprodukten acetaldehyd är ett giftigt ämne som bland annat framkallar yrsel och illamående. I mitokondrien bryts acetaldehyden ned av aldehyddehydrogenas (ALDH) till ättikssyra (Parkinson 2001).



En liten andel etanol (< 5 procent) bryts ned av enzymet CYP2E1 som återfinns i endoplasmatiska retiklet hos framförallt leverceller. Enzymet kan induceras, vilket betyder att det kan öka sin aktivitet vid stor alkoholkonsumtion. I vissa asiatiska folkgrupper har cirka 50 procent av befolkningen en muterad och inaktiv form av aldehyddehydrogenas. Det gör att acetaldehyd snabbt ansamlas redan vid liten alkoholkonsumtion. Samma effekt kan uppnås hos alkoholister med behandling av läkemedlet antabus som gör ALDH inaktivt (Parkinson 2001).

Kinetiska och fysiologiska aspekter på absorption och elimination av etanol

Absorption av etanol sker genom passiv diffusion. Etanol är en polär molekyl och därför vattenlöslig. Små polära molekyler som etanol passerar cellmembran. (Rozman & Klaasen 2001) Troligtvis passerar små vattenlösliga ämnen genom vattenfyllda kanaler bildade av kanalproteiner i plasmamembranen på celler (Benz *et al.* 1980). På det här distribueras etanol i kroppens hela vattenvolym (cirka 60 procent av kroppsvikten) och når i stort sett alla vävnader och organ, om än fettvävnad i mindre utsträckning. Etanolkoncentrationen beror i första hand på vattenvolymen (distributionsvolymen) i kroppen och inte själva kroppsvikten. (Rozman & Klaasen 2001) Därför får kvinnor med sin ofta större andel fettvävnad en något högre etanolkoncentration än vad man kan förvänta sig utifrån kroppsvikten och dosen (Ammon *et al.* 1996; Baraona *et al.* 2001).

Hastigheten (V) i till exempel mmol/h vid diffusion över ett membran beror på koncentrationsskillnaden (ΔC) mellan in- och utsida och arean (A) som är tillgänglig för absorption. Naturligtvis är den också beroende av både molekylens och membranets egenskaper, en faktor som kan uttryckas som en permeabilitetskonstant (Kp). Absorptionshastigheten är alltså proportionell mot koncentrationsskillnaden och upptagningsarean. Givet en viss area för absorption beror nettoflödet på koncentrationsskillnaden. Sambandet kan formuleras i Ficks lag:

$$V = K_p \times A \times \Delta C$$

I tunntarmen underlättar den specialiserade fysiologin absorption. Dels är absorptionsarean mycket stor, dels behålls koncentrationsskillnaden mellan blodkärlen och tunntarmens lumen

av det höga blodflödet (Randall *et al.* 1997) som för vidare den absorberade etanolen. Dessutom är avståndet för diffusion genom det stillastående vattenlagret närmast tunntarmens epitel kort. Därför absorberas etanol ögonblickligen i tunntarmen (Levitt *et al.* 1997). I magsäcken där också en viss andel etanol absorberas är både absorptionsarean mindre och avståndet över det stillastående vattenlagret längre. En större dos etanol medför en större koncentrationsskillnad (ΔC) över tunntarmens epitel samt i förhållande till koncentrationen i blodet. En koncentrationsgradient uppstår mellan tunntarmen och kroppens vävnader (Norberg 2003). Därför absorberas etanol snabbare vid större doser. Koncentrationsskillnaden och därmed hastigheten är allra störst när en intagen dos börjar absorberas. Det kan iaktas på den skarpa lutningen på koncentrationskurvan strax efter oralt intag av etanol (figur 1). Vid intravenös injektion är absorptionen så plötslig att den i regel inte är mätbar (Medinsky & Valentine 2001).

I likhet med absorption är hastigheten på många kemiska reaktioner i kroppen proportionell mot koncentrationen på de ämnen som reagerar med varandra. Givet att koncentrationen av ett enzym är konstant är hastigheten beroende av koncentrationen på substratet. Inom kinetiken kallas dessa för processer av *första ordningen* (Campbell 1995).

I processer med *nollte ordningens* kinetik är hastigheten på reaktionen oberoende av koncentrationen på substratet. Det inträffar vid en koncentration då alla enzym är bundna till substrat: enzymen är mättade. Hastigheten på reaktionen är då konstant och inte längre proportionell mot koncentrationen av substrat (Campbell 1995). Detta är fallet med elimination av etanol över en viss koncentration (Levitt *et al.* 1997; Pastino & Conolly 2000; Medinsky & Valentine 2001).

I figur 1 sjunker koncentrationen etanol med konstant hastighet under en stor del av tiden. Detta sker efter att absorptionsfasen är avslutad efter oralt intag och koncentrationen har slutat stiga. I kurvan för intravenöst intag sker det efter att etanolhalten i blodet har uppnått jämvikt med koncentrationen i den övriga kroppen, vilket sker under distributionsfasen då koncentrationen inledningsvis sjunker snabbare än under eliminationsfasen (Medinsky & Valentine 2001).

Vid lägre koncentrationer uppvisar etanoleliminationen ökad hastighet med ökad koncentration och följer då första ordningens kinetik. I figur 1 kan det inte ses efter intravenös injektion eftersom absorptionen sker för snabbt. Inte heller kan det iaktas direkt efter oralt intag eftersom absorption inledningsvis pågår samtidigt med elimination. Däremot syns det att hastigheten på alkoholeliminationen avtar när etanolkoncentrationen närmar sig noll mot slutet på kurvan i figur 1.

När koncentrationen närmar sig ett visst värde börjar enzymen bli mättade och kinetiken övergår stegvis till nollte ordningen. Den högsta hastigheten för reaktionen kallas för V_{MAX} . Sambandet mellan koncentrationen (C) och reaktionshastigheten (V) formuleras i Michaelis-Menten modellen för reaktioner där enzymen kan bli mättade.

$$V = V_{MAX}C / (C + K_M)$$

K_M är liksom V_{MAX} konstant och är den koncentration då hastigheten V är hälften av V_{MAX} (Campbell 1995). Vid hög koncentration ($C \gg K_M$) närmar sig värdet på $C / (K_M + C)$ 1. Då närmar sig reaktionshastigheten V_{MAX} . Att elimination av etanol är av nollte ordningen är alltså en approximation.

V_{MAX} kan mätas upp från lutningen på etanolkoncentrationskurvan under den linjära delen. Värdet på K_M kan liksom V_{MAX} antingen bestämmas *in vivo* eller *in vitro*. I de modeller över etanolmetabolism som diskuteras nedan har K_M bestämts *in vivo* genom att låta K_M anta det värde som får modellen att närmast följa de uppmätta värdena på etanolkoncentrationen. K_M är alltså beroende av den modell som används (Levitt & Levitt 1998).

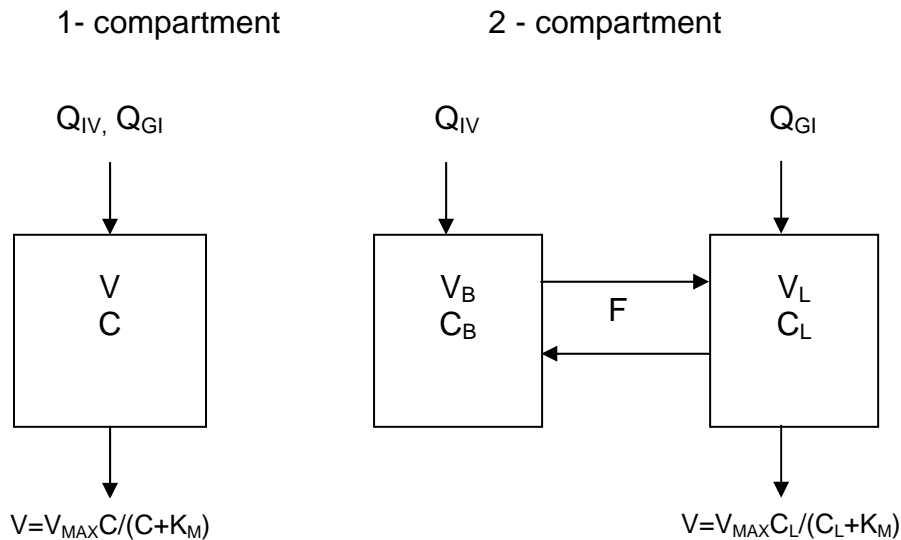
Det finns olika klasser av alkoholdehydrogenas med olika V_{MAX} och K_M . Klass I och klass IV ADH är mest betydelsefulla. Klass I ADH finns i stora mängder i levern och står för merparten av den totala etanolmetabolismen. Det har ett lågt värde på K_M , vilket innebär att det är aktivt redan vid låga koncentrationer men också att det mäts vid en relativt låg koncentration. Värdet på V_{MAX} är också lågt och bestämmer den låga hastigheten på etanoleliminationen. Klass IV ADH finns i magsäckens slemhinna i små mängder. Det har ett högt eller mycket högt värde på K_M , vilket betyder att det krävs högre koncentrationer för att nå en högre aktivitet. V_{MAX} är betydligt högre än för klass I ADH. Värdet på K_M och V_{MAX} är som alltid beroende av modellen. De är också beroende av det experiment som utförs för att skilja på bidraget till etanolmetabolismen från ADH i magsäcken (klass IV) och ADH i levern (klass I) (Levitt & Levitt 1998).

Modeller för beräkning av first-pass metabolism

1-compartmentmodellen och 2-compartmentmodellen

Det finns flera olika modeller för att beskriva hur koncentrationen av ett ämne i kroppen beror av absorptionshastigheten och eliminationshastigheten. Den enklaste kallas 1-compartmentmodellen (figur 3). I den beskrivs kroppen som en behållare med ett värde på koncentrationen (C_B). Distributionstiden för ämnet är kort jämfört med eliminationshastigheten – ingen distributionsfas kan iaktas – koncentrationerna i olika delar av kroppen når snabbt jämvikt. Systemet kan vanligtvis beskrivas med en första ordningens absorptionshastighet (Q_{IV} eller Q_{GI} beroende på om ämnet ges intravenöst eller oralt) och en första ordningens eliminationshastighet. I fallet med etanol antas eliminationen följa nollte ordningen ($V=V_{MAX}$) eller Michaelis-Menten elimination ($V=V_{MAX}(C_B/C_B+K_M)$) (Levitt & Levitt 1994; Norberg *et al.* 2003). Elimination via njurarna är av första ordningen men anses som försumbar: 2-4 procent av total elimination (Ammon *et al.* 1996; Norberg *et al.* 2003).

Vid låg koncentration av etanol i blodet kan etanolmetabolismen i levern antas sänka koncentrationen lokalt i levern (Levitt & Levitt 1994). Därför kan eliminationshastigheten bli något lägre än förväntat utifrån etanolkoncentrationen i blodet. För att mer exakt beskriva eliminationshastigheten vid låg etanolkoncentration kan 2-compartmentmodellen tillämpas (figur 3). Det innebär att kroppen behandlas som två behållare med olika koncentrationer. Till skillnad mot 1-compartmentmodellen beror eliminationshastigheten nu också på distributionshastigheten mellan behållarna (Medinsky *et al.* 2001). Etanol distribueras mellan levern och den övriga kroppen huvudsakligen med blodet och distributionshastigheten är därför proportionell mot blodflödet (F) i de stora blodkärlen som förbinder levern och den övriga kroppen: portvenen (1000 ml/min), leverartären (500ml/min) och levervenen (1500ml/min). (Levitt & Levitt 1998). Eftersom blodflödet i kärlen till och från levern är lika stort kan distributionshastigheten (F) (ml/min) anges till 1500ml/min (Levitt & Levitt 1998). Parametrarna ska vara typiska för en person på 80 kg. Volymen vatten (48 liter) motsvarar 60 procent av kroppsvikten och en lever på 1 kilo med samma andel vatten har en volym vatten på 0,6 liter (Levitt & Levitt 1998).



Figur 3. Två farmakokinetiska modeller: 1-compartmentmodellen och 2-compartmentmodellen. I 1-compartmentmodellen är eliminationshastigheten (V) beroende av koncentrationen i kroppen (C). I 2-compartmentmodellen är den istället beroende av koncentrationen i levern (C_L). V_{MAX} är den maximala eliminationshastigheten i Michaelis-Menten ekvationen. Q_{IV} är absorptionshastigheten för intravenös injektion, Q_{GI} är absorptionshastigheten för en oral dos genom mag-tarmkanalen. V , V_B och V_L är distributionsvolymerna i kroppen respektive levern. F är distributionshastigheten mellan levern och övriga kroppen. Se texten för närmare förklaring. (Bearbetning av Levitt *et al.* 1994 och Norberg 2003)

I 2-compartmentmodellen kan förändringen över tid av koncentrationen i kroppen (C_B) och koncentrationen i levern (C_L) beskrivas med två differentialekvationer. Dessutom är det möjligt att skilja på koncentrationen i levern av nyligen absorberad etanol (C_{GI}) och etanol som redan passerat levern, så kallad recirkulerad etanol (C_R) ($C_L = C_R + C_{GI}$). Endast elimination av nyligen absorberad etanol kan räknas som first-pass metabolism. Förändringen i C_R beskrivs med en tredje differentialekvation. Att bestämma C_R är av stor betydelse för precisionen i beräkningen av FPM och är en avgörande variabel i 2-compartmentmodellen och så kallade fysiologiskt baserade modeller (Physiologically Based Pharmacokinetic Model, PBPK) (Levitt & Levitt 1998; Pastino & Conolly 2000; Levitt 2002).

V_{MAX} kan bestämmas experimentellt från lutningen på koncentrationskurvan vid konstant eliminationshastighet ($V = V_{MAX}$). Levitt & Levitt (1998) hämtade värdet från Wilkinson *et al.* som har uppmätt V_{MAX} till (2,75 mmol/min/80 kilo) efter en två timmar lång konstant infusion av etanol på 6 försökspersoner. K_M (0,1 mM) bestämdes genom att optimera modellen efter uppmätta värden på etanolkoncentration över tid när övriga värden är givna. Vid simulering av data är absorptionshastigheten Q_{GI} eller Q_{IV} given från början. Det krävs för att kunna beräkna C_R och därmed FPM exakt. (Levitt & Levitt 1998)

Absorptionshastigheten från mag-tarmkanalen (Q_{GI}) är avgörande för andelen FPM av en dos etanol. Genom att låta Q_{GI} anta olika värden kunde Levitt visa hur FPM varierade. Med en hög absorptionshastighet blir ADH snabbt mättat och en större andel av etanolen når den systemiska cirkulationen. Omvänt gäller att vid en längre absorptionstid (lägre Q_{GI}) kan mer etanol metaboliseras innan den har passerat levern. Beroende på storleken av absorptionshastigheten varierade FPM mellan 29 och 83 procent vid en dos på 0,15 g/kg. Med en dos på 0,9 g/kg var andelen FPM mycket liten: 0,24-1,6 procent (Levitt & Levitt 1994).

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska modeller

De fysiologiskt baserade modellerna för etanolmetabolism representerar delvis en ny utveckling inom farmako- och toxikokinetiken. Både 1- och 2-compartmentmodellen är främst baserade på uppmätta värden på etanolkoncentrationen i blodet efter intag av olika doser etanol. Endast de mest avgörande fysiologiska parametrarna, som blodflödet till och från levern, ingår i modellen. En fysiologiskt baserad modell består av ett flertal behållare eller "compartments" – ett för varje organ eller typ av vävnader. Huvudsakligen beskrivs en compartment av parametrarna vattenvolym och blodflöde, vilka är avgörande för hur mycket en del av kroppen bidrar till fördelningen av etanol. Dessa parametrar är fysiologiska parametrar, uppmätta för varje organ eller vävnadstyp oberoende av de farmakokinetiska data i form av uppmätt etanolkoncentration i blodet som modellen ska simulera. Däremot är värdena på K_M och V_{MAX} fortfarande beroende av modellen. (Pastino & Conolly 2000, Medinsky & Valentine 2001, Levitt 2002)

Beräkning av FPM med 1-compartmentmodellen

Om Michaelis-Menten ekvationen integreras över tiden (0 – t) får man ett uttryck för total etanolmetabolism (M):

$$M = \int_{0-t} (V_{MAX}C/(C+K_M))$$

FPM vid tiden t är skillnaden mellan mängden återstående etanol i kroppens vatten ($V_B \times C_B$), den totala mängden metaboliserad etanol och den administrerade dosen (A). FPM är alltså den mängd etanol som inte har nått den systemiska cirkulationen (Lim *et al.* 1993, Baraona *et al.* 2001).

$$(1) FPM = A - C_B C_B (t) - \int_{(0-t)} (V_{MAX}(C_B / C_B + K_M))$$

Efter att mätningen av etanolkoncentrationen i blodet utförts tillräckligt lång tid kommer koncentrationen C_B i ekvation 1 och C_B och C_a i ekvation 2 sjunka till så låga värden att mängden kvarvarande etanol blir försumbar. Då kan FPM beräknas genom ekvation 2 (Levitt & Levitt 1998).

$$(2) FPM = A - \int_{(0-t)} (V_{MAX}(C_B/C_B+K_M))$$

Att som i ekvation (1) inte göra skillnad mellan koncentrationen i kroppen och koncentrationen i levern är antaganden i enlighet med den enklaste farmakokinetiska modellen: 1-compartmentmodellen. Det här är det enklaste sättet att beräkna FPM. Koncentrationen etanol i levern förutsätts vara den samma som i den övriga kroppen.

Beräkning av FPM med 2-compartmentmodellen och fysiologiskt baserade modeller

Levitt & Levitt (1998) med 2-compartmentmodellen och Pastino & Conolly (2000) samt Levitt (2002) med fysiologiskt baserade farmakokinetiska modeller skiljer mellan koncentrationen i kroppen (C_B) och koncentrationen i levern (C_L).

Vid experiment på människor är oftast etanolkoncentrationen i blodet enda tillgängliga data. För att kunna exakt beräkna FPM måste C_R (koncentration i levern av recirkulerande etanol) beräknas. Då krävs att Q (absorptions hastigheten) är given, vilket inte är något problem vid simulering av data (Levitt & Levitt 1998). Med 2-compartmentmodellen och fysiologiskt baserade modeller beräknas inte FPM direkt genom att sätta in uppmätta värden på

etanolkoncentrationen i blodet i Michaelis-Menten ekvationen. Istället låter forskarna modellen simulera värden på etanolkoncentrationen i blodet utifrån de parametrar som ingår i respektive modell. Värdet på K_M bestäms genom att den simulerade kurvan över etanolkoncentrationen i blodet optimeras efter kurvan över uppmätta värden. Det uppmätta värdet på K_M varierar därför mellan olika modeller (Levitt & Levitt 1998; Pastino & Conolly 2000).

Det beräknade värdet på FPM skiljer sig mellan olika metoder och modeller. Levitt (2002) har beräknat FPM för doser på 0,15 g/kg respektive 0,3 g/kg utifrån AUC, 1-compartmentmodellen samt en fysiologiskt baserad modell. Samtliga värden beräknades utifrån en simulering av etanolkoncentrationen i blodet över tid, vilket garanterar att skillnaderna endast beror på metoden eller modellen för beräkningen av FPM. Med AUC-metoden är FPM 73 procent vid en dos på 0,15 g/kg och 44 procent vid en dos på 0,3 g/kg. För 1-compartmentmodellen är FPM 59 procent för den lägre dosen och 30 procent för den högre. Ett lägre värde på FPM erhöles med 2-compartmentmodellen (Levitt & Levitt 1998): 50 procent för den högre dosen och 10 procent för den lägre. Med den fysiologiskt baserade modellen beräknades FPM till 38 procent (0,15 g/kg) respektive 7 procent (0,3 g/kg) (Levitt 2002). Orsakerna till att FPM är större beräknad utifrån AUC och beräknad med 1-compartmentmodellen har redan diskuterats. Skillnaden i AUC mellan oralt och intravenöst intag beror till stor del på olika absorptionshastighet och bara delvis på FPM. I 1-compartmentmodellen (figur 3) beräknas FPM direkt utifrån det uppmätta värdet på etanolkoncentrationen i blodet (C_B), medan FPM i 2-compartmentmodellen och fysiologiskt baserade modeller beräknas utifrån koncentrationen i levern (C_L) vilken är lägre vid låga koncentrationer etanol i blodet till följd av etanolmetabolism i levern (Levitt & Levitt 1998; Pastino & Conolly 2000).

I två studier beräknas FPM utifrån AUC (Ammon *et al.* 1996; Oneta *et al.* 1998). AUC vid intravenös injektion är uppmätt efter en 30 minuter lång infusion av etanol med konstant hastighet, vilket ska kompensera för den lägre absorptionshastigheten vid oralt intag. FPM är uppmätt vid olika doser men storleken på FPM skiljer sig inte drastiskt åt: 9,1 procent för män och 8,4 procent för kvinnor vid en dos på 0,6 g/kg (Ammon *et al.* 1996) och 6,5 procent vid en dos på 0,225 g/kg (Oneta *et al.* 1998).

Pastino & Conolly (2000) applicerade sin fysiologiskt baserade modell på råttor, vilket försvårar jämförelsen med värden på FPM från människor. De lyfter dock fram att deras värde på FPM hos råttor, 36 procent vid en dos på 0,5 g/kg, visar att FPM kan skydda kroppen mot alkoholskador. I sin fysiologiskt baserade modell definierar de FPM något annorlunda än Levitt & Levitt (1994) och Levitt (2002), vilket kan bidra till ett högre värde på FPM.

Definition av first-pass effect

Levitt *et al.* (1997) anser att FPM är den extra metabolism som är resultatet av att koncentrationen av etanol i portvenen är högre än i den systemiska cirkulationen. Levitt & Levitt föreslår (1994) att FPM i levern beräknas på följande sätt i deras 2-compartmentmodell:

$$FPM = \int_0-t (V_{MAX} \times C_L / (K_{MH} + C_L) - V_{MAX} \times C_{LR} / (K_M + C_{LR}))$$

V_{MAX} och K_{MH} är Michaelis-Menten konstanterna för ADH i levern, C_L är den totala koncentrationen av etanol i levern och C_{LR} är koncentrationen etanol i levern från recirkulerande etanol. För att beräkna FPM integreras högerledet över tiden. FPM är alltså

skillnaden mellan den totala metabolismen av etanol i levern och metabolismen av etanol i levern till följd av recirkulerande etanol.

Pastino och Conolly (2000) vänder sig emot detta sätt att beräkna FPM utifrån den totala levermetabolismen. De noterar att vid doser då enzymen är mättade av recirkulerande etanol kan det inte bli någon ytterligare metabolism. Då är koncentrationen från recirkulerande etanol (C_{LR}) så hög att högerledet och vänsterledet blir lika stora. FPM blir försumbar vid normalt alkoholintag. Istället föreslår Pastino och Conolly (2000) i sin fysiologiskt baserade modell en definition av FPM som utgår från etanolkoncentrationen i levern till följd av absorptionen från mag-tarmkanalen (gastrointestinal tract) (C_{GIL}). C_L står för den totala leverkoncentrationen ($C_L = C_{GI} + C_{LR}$).

$$FPM = \int_{0-t} (V_{MAX} \times C_{GIL} / (K_{MH} + C_L))$$

Pastino och Conolly (2000) behandlar förhållandet mellan nyligen absorberad etanol och recirkulerande etanol som att två substrat konkurrerar om att binda till enzymet och har därigenom nått fram till det här uttrycket. Koncentrationen etanol i levern blir aldrig så stor att FPM kan bli noll. Med det här sättet att räkna blir värdet på FPM högre och biotillgängligheten sjunker. De anser att deras definition är mest biologiskt relevant; eftersom andelen absorberad etanol från mag-tarmkanalen som elimineras innan den når den systemiska cirkulationen har stor betydelse genom att avgöra koncentrationen i känsliga vävnader och organ (Pastino & Conolly 2000).

Men Levitt och Levitt håller fast vid sin definition av FPM även i den fysiologiskt baserade modellen. I en senare artikel (Levitt 2002) hävdar han att utgångspunkten att FPM är andelen etanol som absorberas vid första passagen genom levern måste uppges. När absorptionen från mag-tarmkanalen sker vid en tidpunkt då etanolkoncentrationen är tillräckligt hög för att fullständigt mätta enzymen är eliminationshastigheten konstant och oberoende av en koncentrationsökning. Att en viss andel nyligen absorberad alkohol bryts ned i levern innebär ju inte att etanolkoncentrationen i kroppen förändras, utan bara att ny etanol bryts ned istället för systemisk (Levitt 2002).

Variation i etanolmetabolism och faktorer som påverkar storleken på FPM

Faktorer som påverkar absorptionshastigheten

Allt som påverkar absorptionshastigheten av etanol från mag-tarmkanalen påverkar också andelen FPM, vilket Levitt och Levitt (1998) kunde visa med 2-compartmentmodellen. Därför är det särskilt intressant att jämföra FPM hos fastande försökspersoner med FPM hos försökspersoner som har intagit en standardiserad måltid. Att FPM är större efter måltid än under fasta är bekräftat i flera studier. Effekten av intag av en måltid ger upphov till lägre etanolkoncentration i blodet jämfört med att inta etanol på fastande mage (Fraser *et al.* 1995; Ammon *et al.* 1996; Levitt & Levitt 1998).

Att etanolkoncentrationen i blodet är lägre vid måltidsintag antas bero på att magsäcken tömmer sitt innehåll i tunntarmen med lägre hastighet efter att en måltid intagits. Hastigheten med vilken magsäckens innehåll av etanol töms i duodenum kallas för ”gastric emptying rate” (GE) och anges i procent av intagen dos. Vid lägre doser av etanol (<0,2 g/kg) finns ett samband mellan hastigheten på magsäckens tömning och FPM. Det är ett samband som inte kan iaktas vid högre doser (>0,5-0,8 g/kg) (Jönsson *et al.* 1992). Oneta *et al.* (1998) har också undersökt sambandet mellan GE och FPM vid en dos etanol på 0,225 g/kg. GE

uppmättes med hjälp av ultraljud, en metod som har visat sig trovärdig när den har jämförts med mer avancerade metoder. I studien användes metoclopramid (MCP) och N-butylscopolamin (NBS) för att öka respektive minska GE. Skillnaden i FPM vid administration av MCP och NBS var signifikant. Det fanns också en signifikant korrelation mellan GE och FPM, som dock inte var särskilt stark ($r = 0,43$; $p = 0,047$).

Hastigheten på magsäckens tömning har uppmätts i flera studier. På människa har GE studerats genom att mäta innehållet av bland annat radioaktivt märkt polyetylenglykol ($[^{14}\text{C}]\text{PEG}$) i magsäcken vid olika tidpunkter. Mätningar har utförts antingen genom att ta prover från magsäcken (Cortot *et al.* 1986), eller genom att använda en så kallad gamma-kamera (Levitt *et al.* 1997) som mäter strålningen från den kvarvarande andelen $[^{14}\text{C}]\text{PEG}$ i magsäcken. Smith *et al.* (1992) uppmätte GE på råttan genom att bestämma andelen absorberad etanol utifrån $[^{14}\text{C}]\text{etanol}$ och $[^3\text{H}]\text{PEG}$ i maginnehållet när djuren hade avlivats.

Resultaten från Levitt *et al.* (1997) på människa och Smith *et al.* (1992) på råttan är i överensstämmelse med varandra. I undersökningen på människa med en dos på 0,15 g/kg uppmättes GE av etanol till 89 procent två timmar efter att etanol intagits tillsammans med vatten. När samma dos intagits med en standardiserad måltid hade som väntat en lägre andel etanol, 69 procent, tömts från magsäcken. Utifrån andelen etanol som hade tömts från magsäcken kunde man sluta sig till att 10 procent av dosen absorberats i magsäcken när den givits med vatten, respektive 30 procent när den givits med en måltid. I djurförsöken hade 71 procent av dosen (0,25 g/kg) tömts i tunntarmen efter en timme vid fri tillgång till mat. Under samma tid hade 20 procent absorberats i magsäcken.

Cortot *et al.* (1986) uppmätte med en annan metod och en högre dos (1 g/kg) andelen etanol absorberad i magsäcken efter 2 timmar till hela 73 procent. Det är svårt att säga om skillnaden påverkas av den högre dosen eller av att en annan metod använts. Till fördel för resultaten från Levitt *et al.* (1997) och Smith *et al.* (1992) talar dock att de har uppnått liknande resultat med två delvis olika metoder. I djurstudien kunde hela maginnehållet analyseras. Dessutom använde Levitt *et al.* (1997) och Smith *et al.* (1992) doser som är mer relevanta för studiet av hur magsäckstömningen inverkar på storleken av FPM. Som bekant har inte GE visat sig ha samma betydelse för storleken på FPM vid doser över 0,5-0,8 g/kg (Jönsson *et al.* 1992).

Att det finns ett samband mellan GE och FPM vid låga doser kan ges alternativa förklaringar. Den ena förklaringen baserar sig på att ADH i levern (klass I) har ett lågt K_M och V_{MAX} och därför mätas vid låga koncentrationer av etanol. Det gör att storleken på FPM är starkt beroende av absorptionshastigheten från mag-tarmkanalen. Det är en förklaring som stöds av Levitt & Levitts (1998) 2-compartmentmodell för etanolmetabolismen i levern. Att hastigheten på magsäckens tömning i tunntarmen bestämmer absorptionshastigheten från mag-tarmkanalen råder det inget tvivel om. Absorptionen i mag-tarmkanalen sker omedelbart, vilket bekräftas av att uppmätta koncentrationer i tunntarmen alltid är låga (Cortot *et al.* 1986).

En alternativ förklaring till sambandet mellan FPM och GE är att en lägre hastighet på magsäckstömningen innebär att mer etanol hinner absorberas i magsäcken. Där kan det brytas ned av ADH i magsäcken (klass IV). Den höga koncentrationen etanol i magsäcken skulle kunna kompensera för enzymets höga värde på K_M . Att mängden enzym är liten jämförd med mängden ADH i levern kan kompenseras av ett högt värde på V_{MAX} . Olika studier rapporterar dock vitt skilda värden på K_M och V_{MAX} för ADH klass IV. Thuluvath *et al.* (1994) anger ett K_M på 7,8 mM medan Frezza *et al.* (1990) och Moreno & Parés (1991) anger K_M till 500 mM

respektive 41 mM. Värdet på V_{MAX} i dessa studier varierar mellan 4,2 mmol/h (Thuluvath *et al.* 1994) till 21 mmol/h (Frezza *et al.* 1990). V_{MAX} är beräknat utifrån vikten på slemhinnan i magsäcken hos en person på 70 kg. Slemhinnan antas motsvara 1 g/kg kroppsvikt med ett proteininnehåll på 20 procent, vilket ger 14 g protein. Det är möjligt att vid större doser etanol är etanolkoncentrationen i magsäcken lika stor eller större än K_M , som är koncentrationen vid en hastighet av hälften av V_{MAX} (Levitt *et al.* 1997).

Studier av absorption i magsäcken (Smith *et al.* 1992; Levitt *et al.* 1997) gör det möjligt att uppskatta andelen FPM i magsäcken med Michaelis-Menten ekvationen och värdena på K_M och V_{MAX} ovan. Koncentrationen etanol i magsäckens lumen (C_{lum}) är dock inte den samma som i cellerna i magsäckens slemhinna (C_{muc}). Som bekant kan absorption över ett membran beskrivas med Ficks lag. Absorptionshastigheten av etanol i magsäcken beror av diffusionskonstanten för etanol i vatten (D), arean för absorption (A) och skillnaden mellan C_{lum} och C_{muc} . Den beror också av det stillastående vattenlagret närmast magsäckens slemhinna (Levitt *et al.* 1997) som nu kunde bestämmas utifrån uppmätta värden.

$$V_{abs} = DA (C_{lum} - C_{muc}) / \text{tjocklek av stillastående vattenlager}$$

Absorptionshastigheten (V_{abs}) och C_{lum} bestämdes utifrån mätningen av absorptionen i magsäcken och hastigheten på magsäckens tömning. Arean för absorption i magsäcken uppskattades till ytan på en sfär med volymen 500ml. Det stillastående vattenlagret i magsäcken visade sig vara 16 gånger större än uppgifter på det stillastående vattenlagret i tunntarmen från tidigare studier, vilket kan bidra till att förklara varför etanol tas upp så snabbt i tunntarmen (Levitt *et al.* 1997).

Koncentrationen av etanol i slemhinnan (C_{muc}) som behövs för att beräkna FPM med Michaelis-Menten ekvationen är beroende av blodflödet i magsäckens slemhinna samt absorptionshastigheten (V_{abs}). Den höga diffusiviteten hos etanol (Levitt *et al.* 1997) och närheten mellan magsäcksslemhinnans celler till kapillärerna, vilkas membran har hög permeabilitet för etanol (Smith *et al.* 1992), bör leda till att etanolkoncentrationen i slemhinnans celler är närmare den i kapillärerna än den i magsäckens lumen.

$$C_{muc} = V_{abs} / F_{muc}$$

Under två timmar sjönk det beräknade värdet på C_{muc} från 5 mM till 18 mM. Beräknad FPM för ADH i magsäcken med Michaelis-Menten ekvationen översteg inte 0,2 procent av den totala dosen med något av värdena på V_{MAX} , vilket är en mycket blygsam andel av total FPM (Levitt *et al.* 1997).

Variation i etanolmetabolism mellan individer och inom individer

Det är känt att ett stort antal faktorer kan påverka etanolmetabolism. Därför har också många studier ägnats åt att undersöka inverkan av bland annat måltid, kön (Ammon *et al.* 1996, Baraona *et al.* 2001), genetik, alkoholhalten i drycken (Baraona *et al.* 2001) och läkemedel (DiPadova *et al.* 1992, Raufman *et al.* 1993). Att så många faktorer är inblandade försvårar samtidigt försöken att undersöka effekten av var och en av faktorerna. Särskilt i äldre studier förekom stor variation i etanolmetabolism både mellan individer och inom samma individer vid olika försökstillfällen. Något förhastat tillskrevs detta ofta etanolmetabolismen i sig själv, snarare än upplägget på försöken. Att samma resultat kan uppnås vid olika tillfällen, reproducerbarhet, är viktigt för att resultaten ska anses som säkra. Därför har flera senare

undersökningar inriktats mot att undersöka variation mellan individer och inom individer (Fraser *et al.* 1995; Passananti *et al.* 1990).

För att undersöka variationen inom individer och därmed reproducerbarheten i studier av etanolmetabolism undersökte Passananti *et al.* (1990) etanolmetabolismen hos åtta män vid fyra tillfällen med en veckas mellanrum mellan försöken. Till skillnad från många tidigare studier kunde effekten av måltid på etanolmetabolismen undvikas genom att försökspersonerna hade fastat sedan natten före försöken. De hade dessutom genomgått en grundlig medicinsk undersökning och ingen av dem använde läkemedel eller brukade alkohol regelbundet, en faktor som kan påverka etanolmetabolismen.

I försöken uppnåddes hög reproducerbarhet (dos 0,8 g/kg) mellan olika försökstillfällen när lutningen vid den konstanta fasen av etanoleliminationen jämfördes. Variationen inom individer uttryckt i form av koefficient av variansen (standardavvikelse i procent av medelvärdet) var 8 procent. Något högre var motsvarande värde på variationen mellan individer: 14 procent. När försökspersonerna intog en måltid före etanolintag påverkades etanolkoncentrationen för 4 av 8 försökspersoner, vilket betyder att måltidsintaget ökade variationen mellan försökspersonerna. Författarna drar slutsatsen att det inte är nödvändigt att till exempel undersöka flera hundra tvillingpar i studier av genetikens betydelse för etanolmetabolism eftersom variationen mellan individer och inom individer inte är så stor som i tidigare studier (Passananti *et al.* 1990).

För studier av hur FPM påverkas av till exempel läkemedel är det relevant att undersöka variation mellan och inom individer vid lägre doser; upp till 0,3 g/kg. Fraser *et al.* (1995) undersökte effekten av måltid på variation inom individer och mellan individer på 24 slumpvist utvalda friska män med normala levervärden. Effekten av måltid på bland annat medelvärdet på högsta etanolkoncentration i blodet (C_{MAX}) och lutningen vid konstant eliminationshastighet (k_0) jämfördes vid upprepade försök under olika dagar; dels vid två tillfällen vid fasta, dels vid två tillfällen efter måltid. Signifikanta skillnader i medelvärden på AUC, C_{MAX} och k_0 mellan fasta och måltid kunde iaktas. Däremot saknades signifikanta skillnader i variansen inom och mellan individer när variation efter måltidsintag jämfördes med variation efter fasta, utom när variation uttrycktes i form av koefficient av variansen.

Värdet på parametrar som beror av absorption, som medelvärdet på den maximala etanolkoncentrationen i blodet, varierade mer än lutningen på etanolkoncentrationskurvan. Att eliminationshastigheten är relativt konstant mellan försök inom individer bekräftas av Passananti *et al.* (1990). Det är förväntat med tanke på att hastigheten på absorptionen från mag-tarmkanalen beror av hastigheten på magsäckstömningen (GE) som anses variera mer än eliminationshastigheten (Fraser *et al.* 1995).

För att undvika variation till följd av varierande absorptionshastighet kan eliminationshastighet och andra kinetiska parametrar studeras i försök med intravenös injektion av etanol. Sådana förhållanden är naturligtvis mer oralistiska. I ett sådant försök med injektion av 0,4 g etanol/kg vid två försökstillfällen varierade V_{MAX} endast med 5 procent uttryckt i koefficient av variansen (Norberg *et al.* 2000). Det kan jämföras med en oral studie (Fraser *et al.* 1995) där koefficient av variansen för k_0 var 15 procent efter fasta och 30 procent efter måltid.

Att lutningen på den konstanta fasen av eliminationskurvan skiljer sig åt mellan försök vid fasta och efter måltid hos samma individ kan tyckas märkligt, givet vad som är känt om

kinetiken hos eliminationen av etanol. Troligtvis är orsaken fortsatt absorption av etanol med olika hastighet mellan tidpunkterna då lutningen på kurvan beräknas (Fraser *et al.* 1995). Variationen i lutningen på eliminationskurvan har konsekvenser för osäkerheten i uppskattningar av etanolkoncentrationen vid ett tidigare tillfälle; något som ofta förekommer i rättegångar vid misstänkt rattonykterhet. Den vanliga metoden att extrapolera från den uppmätta koncentrationen till tiden för bilkörning innebär stora osäkerheter när eliminationshastigheten är så varierande mellan och inom individer (Fraser *et al.* 1995 och Norberg *et al.* 2003). Att anta en eliminationshastighet på 0,10 – 0,25 g/l/h innebär dock att en majoritet av befolkningen hamnar inom intervallet (Norberg *et al.* 2003).

Variation i etanolmetabolism mellan kvinnor och män

Sedan länge är det känt att kvinnliga alkoholister löper större risk för alkoholskador, vilket åtminstone delvis antas bero på högre etanolhalter i blodet än män efter intag av samma dos. Hos kvinnor ligger etanolkoncentrationen kvar på en högre nivå en längre tid än hos män vid intag av samma dos per kilogram kroppsvikt. Skillnaden uppmäts lättast genom att jämföra AUC för kvinnor och män. I två studier var AUC hos kvinnor i genomsnitt 28 procent (Ammon *et al.* 1996) respektive 47 procent större (Baraona *et al.* 2001). I båda studierna var lutningen på etanolkoncentrationskurvan under den konstanta delen av eliminationsfasen (k_0) högre hos kvinnor. Distributionsvolymen var lägre hos kvinnor enligt båda studierna. Baraona *et al.* beräknade den till 7,3 procent lägre för kvinnor medan Ammon *et al.* beräknade den till 14 procent lägre. Olikheten i resultat kan eventuellt förklaras med att distributionsvolymen beräknades på olika sätt. Den lägre distributionsvolymen kan bidra till de högre värdena på AUC hos kvinnor (Ammon *et al.* 1996; Baraona *et al.* 2001). Det är också möjligt att försökspersonernas genetik bidrog. Antalet försökspersoner i studien av Ammon *et al.* var 12 och i studien av Baraona *et al.* 20, varav hälften kvinnor och hälften män i båda studierna.

V_{MAX} hos kvinnor var 10 procent högre hos kvinnorna i studien av Baraona *et al.* (2001) medan V_{MAX} hos kvinnor var 25 procent lägre i studien av Ammon *et al.* (1996) Baraona *et al.* (2001) föreslår att ett högre V_{MAX} hos kvinnor tillsammans med högre etanolkoncentration i blodet skapar högre halter av acetaldehyd som kan bidra till att leverskador uppstår lättare hos kvinnor.

I en av studierna förklaras skillnaderna i AUC delvis med en lägre FPM hos kvinnor (Baraona *et al.* 2001) medan ingen skillnad i FPM kunde iaktas i den andra studien (Ammon *et al.* 1996). Att ingen skillnad i FPM återfanns i studien av Ammon *et al.* (1996) kan eventuellt förklaras av att en högre dos (0,6 g/kg) användes. Detta är en dos som kan anses för hög för att maximera FPM (Levitt & Levitt 1998) och därmed minskar möjligheten att finna en skillnad mellan könen (Baraona *et al.* 2001).

Orsaken till skillnaden i FPM mellan kvinnor och män undersöktes av Baraona *et al.* (2001). Skillnaden kunde inte förklaras av olika hastighet på magsäckstömningen (GE) som var lägre för kvinnor än för män. En långsammare GE kan annars förväntas sänka absorptionshastigheten från mag-tarmkanalen och därmed öka andelen FPM i levern (Levitt & Levitt 1998) eller öka absorptionen av etanol i magsäcken och därmed öka gastrisk FPM. Den lägre andelen FPM hos kvinnor var beroende av koncentrationen på den intagna etanolen. När koncentrationen på den intagna etanolen var 5 volymprocent (motsvarande starköl) kunde ingen signifikant skillnad i FPM iaktas. Däremot var FPM hos kvinnor endast hälften av FPM hos män vid intag av etanol med koncentrationen 40 volymprocent (motsvarande starksprit). I studien uppmätte också Baraona *et al.* (2001) aktiviteten på olika former av ADH (klass I-IV) från magsäcken. Medan ingen skillnad i aktivitet mellan kvinnor och män kunde

iakttas för övriga former av ADH iakttogs en nedsatt aktivitet på 58 procent hos ADH klass III som skulle kunna förklara skillnaden i FPM. Vid intag av alkoholhaltiga drycker med hög volymprocent är det möjligt att koncentrationen etanol i magsäcken är tillräckligt hög för att aktiviteten hos ADH klass III, som har ett högt K_M , ska vara betydande. Alltså skulle skillnaden i FPM mellan kvinnor och män vid intag av drycker med hög etanolkoncentration kunna förklaras med en lägre aktivitet av ADH klass III i magsäcken. Men det har än så länge inte kunnat bekräftas av andra studier (Baraona *et al.* 2001).

En viktig skillnad mellan oralt intag och intravenöst intag är absorptionshastigheten (Levitt & Levitt 1998). Skillnader i absorptionshastighet ger upphov till skillnader i AUC som bara delvis beror på en skillnad i FPM mellan administrationsvägarna. Baraona *et al.* (2001) injicerade etanol intravenöst med olika absorptionshastighet. Trots stora skillnader i AUC var det ingen skillnad i andelen av dosen som hade nått den systemiska cirkulationen. Även med en lägre absorptionshastighet var upptaget 100 procent. Endast vid oralt intag kunde en andel FPM uppmätas. Att ingen skillnad i FPM kunde uppmätas med olika absorptionshastighet är i konflikt med resultaten från Levitt & Levitt (1998).

FPM beräknades med den integrerade formen av Michaelis-Menten ekvationen (Lim *et al.* 1993). FPM beräknades genom att först beräkna mängden etanol metaboliserad efter intravenös injektion med den integrerade Michaelis-Menten ekvationen och sedan subtrahera mängden metaboliserad etanol efter oralt intag, beräknad på samma sätt. FPM är andelen etanol som aldrig har nått den systemiska cirkulationen (Baraona *et al.* 2001). Genom att beräkna FPM på det här sättet undviks problemen med skilda absorptionshastigheter mellan oralt och intravenöst intag som är ett problem med beräkning av FPM från AUC. Däremot används de uppmätta värdena på etanolkoncentrationen i blodet, vilket innebär att storleken på FPM överskattas. Troligen uppnås ett mer realistiskt värde med 2-compartmentmodellen där värdet på etanolkoncentrationen i levern kan beräknas. Då blir värdet på FPM lägre eftersom koncentrationen i levern vid låga koncentrationer i blodet hinner sjunka på grund av hög etanolmetabolism i förhållande till koncentrationen i blodet (Levitt & Levitt 1998). Det är svårt att säga exakt hur mycket mindre FPM skulle bli beräknad med 2-compartmentmodellen och därmed om resultaten från Baraona *et al.* bör ifrågasättas.

I undersökningen utförd av Ammon *et al.* (1996) beräknades FPM utifrån AUC. Metoden riskerar att grovt överskatta FPM eftersom AUC beror av absorptionshastigheten (Levitt & Levitt 1998). För att undvika detta har infusionshastigheten vid intravenös injektion anpassats efter en uppskattning av absorptionshastigheten vid oralt intag. Författarna menar att det är tillräckligt för att ge ett korrekt värde på FPM. De påpekar också svårigheterna med att beräkna FPM med Michaelis-Menten ekvationen. För att kunna beräkna FPM med Michaelis-Menten ekvationen krävs etanolkoncentrationen vid tiden 0. Det är ett värde som uppskattas med stor osäkerhet. Dessutom krävs värden på K_M och V_{MAX} , ofta hämtade från litteraturen, som varierar stort mellan studier och mellan individer (Ammon *et al.* 1996).

Effekten av läkemedel på etanolmetabolism och FPM

Flera studier har rapporterat effekter på etanolmetabolism av intag av vanligt förekommande läkemedel mot magkatarr och magsår som cimetidin, ranitidin och famotidin med läkemedelsnamnen Tagamet, Zantac respektive Pepcid. Samtliga är så kallade histamin-2-antagonister som minskar utsöndringen av saltsyra i magsäcken. En ofta citerad studie (DiPadova *et al.* 1992) rapporterade högre värden efter behandling av både cimetidin och ranitidin men inte famotidin på medelvärdet av AUC och högsta uppmätta etanolkoncentration (C_{MAX}). FPM var också lägre. Studien genomfördes på tre grupper av

friska män utan alkoholproblem med en dos etanol på 0,3 g/kg. 8 av dem intog en normal dos ranitidin under en vecka före försöken, 6 av dem intog cimetidin och ytterligare 6 intog famotidin. Varje person var sin egen kontroll. Stora skillnader i C_{MAX} , AUC och FPM uppmättes efter behandling med cimetidin respektive ranitidin. Efter behandling med ranitidin var medelvärdet på C_{MAX} 34 procent högre, medelvärdet på AUC 41 procent högre och FPM minskade från 23 procent till 10 procent. Författarna drog slutsatsen att ranitidin och cimetidin kan inverka på till exempel förmågan att köra bil efter att en normalt säker dos etanol intagits och att hänsyn till det måste tas vid användning av dessa läkemedel (DiPadova *et al.* 1992).

I en mer omfattande studie (Raufman *et al.* 1993) kunde inte någon effekt av läkemedlen i studien ovan samt ytterligare ett, nizatidin iakttas. 25 män som genomgått en omfattande medicinsk undersökning och vars alkoholvanor undersökts intog en normal dos av ett av läkemedlen under en vecka, varefter de intog 0,3 g/kg etanol efter måltid. Försöken upprepades för alla fyra läkemedel samt en kontrollgrupp tills samtliga försökspersoner genomgått alla fem behandlingar. Sannolikheten att de rapporterade skillnaderna i AUC i på 41 procent efter ranitidin och 96 procent efter cimetidin i studien ovan (DiPadova *et al.* 1992) inte skulle ha upptäckts i den aktuella undersökningen bedöms till mindre än en procent (99 procent konfidensintervall). Att variationen mellan försökspersoner kan vara större än den påstådda effekten av läkemedlen bekräftas av att variationen mellan försökspersoner i C_{MAX} och AUC var åttafaldig i kontrollgruppen (Raufman *et al.* 1993). Det kan också bekräftas av en studie som undersökte variationen i etanolmetabolism mellan individer (Fraser *et al.* 1995) där koefficienten av variansen (standardavvikelse i procent av medelvärdet) för variationen mellan individer var 34 procent för C_{MAX} efter måltid; lika stor som efter behandling med ranitidin (34 procent högre än medelvärdet) (DiPadova *et al.* 1992).

Omeprazol, ett läkemedel med samma användningsområde som histamin-2-antagonisterna men med en annan verkningsmekanism, har också undersökts med avseende på effekten på etanolkoncentrationen i blodet (Roine *et al.* 1992). Någon effekt av Omeprazol kunde inte upptäckas, vare sig i medelvärden på AUC eller C_{MAX} vid en dos etanol på 0,3g/kg. Inte heller upptäcktes någon effekt på aktiviteten hos ADH *in vitro*.

Som bekant överskattar metoden att beräkna FPM utifrån AUC grovt storleken på FPM (Levitt & Levitt 1998). De uppmätta skillnaderna i AUC och FPM hos till exempel DiPadova *et al.* (1992) representerar därför inte en motsvarande ökning av mängden etanol som når den systemiska cirkulationen. Därför finns det ingen anledning att befara att en eventuell sänkning av FPM är avgörande för vare sig hälsoeffekterna av att dricka alkohol eller på till exempel reaktionsförmågan. Den här slutsatsen omfattas av flera forskare (Levitt 1993; Raufman *et al.* 1993). Vad som gör effekten av dessa läkemedel så intressant är vad en verklig om än liten effekt på FPM kan säga om var den största andelen FPM sker. *In vitro* har histamin-2-antagonister inhiberat gastrisk ADH och sänkt enzymaktiviteten (DiPadova *et al.* 1992). En verklig effekt *in vivo* skulle därför kunna innebära att ADH i magsäcken bidrar till FPM.

Diskussion

Tidiga studier överskattade värdet på FPM genom att beräkna FPM från AUC, vilket är en metod som endast är tillämpbar på ämnen som elimineras med första ordningens kinetik (Levitt & Levitt 1998; Pastino & Conolly 2000). De flesta av de presenterade studierna anger värden på FPM som är för låga för att ha någon medicinsk betydelse vid måttlig alkoholkonsumtion ($>0,4$ g/kg). Levitt & Levitt (1998) med 2-compartmentmodellen och Levitt (2002) med en fysiologiskt baserad modell beräknade andelen FPM vid en dos på 0,3 g/kg, vilket ungefär motsvarar mängden etanol i en starköl, till under 10 procent. Liknande värden på FPM presenterar Oneta *et al.* (1998) och Ammon *et al.* (1996); 6,5 procent vid en dos på 0,225 g/kg, respektive mellan 9,1 procent för män och 8,4 procent för kvinnor vid en dos på 0,6 g/kg.

Att FPM är som störst när måltid intas före etanolintag bekräftas av flera studier. Orsaken är troligtvis att måltid sänker hastigheten på magsäckstömningen, vilket i sin tur sänker absorptionshastigheten från mag-tarmkanalen. Att den är en avgörande faktor för storleken på FPM har Levitt & Levitt (1998) visat med 2-compartmentmodellen.

Stor variation i etanolmetabolism förekommer mellan individer och inom individer (Fraser *et al.* 1996). Variationen kan reduceras avsevärt genom noggrann kontroll av försökspersoner (Passananti *et al.* 1990) eller genom att studera etanolmetabolism efter intravenös injektion (Norberg *et al.* 2000). Den senare metoden undviker variation i absorptionshastighet mellan och inom individer. Att variationer i etanolmetabolism då är mindre visar att etanolmetabolismen i sig själv inte är orsak till de stora variationer som tidigare observerats.

Eftersom stor variation mellan försökspersoner förekommer krävs omfattande studier för att resultaten ska anses pålitliga (Raufman *et al.* 1993). Därför kan resultaten av effekter från histamin-2-antagonister på FPM och AUC rapporterade från den mindre omfattande studien av DiPadova *et al.* (1992) inte tas som bevis för vare sig läkemedlets farlighet eller att en betydande andel FPM sker i magsäcken (Raufman *et al.* 1993). De studier av absorption av etanol i magsäcken som presenterats här (Levitt *et al.* 1997) tyder på att etanolkoncentrationen i magsäckens slemhinna är mycket lägre än koncentrationen i magsäcken. Den understiger definitivt vad som krävs för att etanoleliminationen i magsäcken ska bidra med en betydande andel till FPM. Om dessa resultat är korrekta kan FPM i magsäcken uteslutas. Uppskattningen av koncentrationen i magsäckens slemhinna framstår som trovärdiga, då de bygger på enkla fysiologiska samband om absorption över membran.

Att kvinnor har större AUC efter etanolintag kan anses styrkt (Ammon *et al.* 1996; Baraona *et al.* 2001), vilket sannolikt ökar risken för alkoholskador. Däremot är resultatet att kvinnors FPM är lägre vid intag av starksprit och att det har ett samband med lägre aktivitet av ADH (klass III) i magsäcken (Baraona *et al.* 2001) osäkert så länge det inte har bekräftats av andra studier.

Trots att AUC-metoden är underkänd på god teoretisk grund har flera forskarlag fortsatt använda den för att beräkna FPM (Ammon *et al.* 1996; Oneta *et al.* 1998). Att kompensera för olikheter i absorptionshastighet mellan intravenöst intag och oralt genom att anpassa infusionshastigheten är inte en väg framåt i utvecklingen av modeller för att bestämma FPM. Däremot är deras resultat i samma storleksordning som andra forskarlags resultat. Deras metod kan säkert kompensera för osäkerheter i värden på C_0 , K_M och V_{MAX} i Michaelis-Menten metoden när man beräknar FPM från experimentella värden på etanolkoncentration i

blodet. Men det är simuleringar med en avancerad modell som är vägen framåt inom farmakokinetiken. Vetenskapliga metoder måste vila på en god teoretisk grund för att bidra till ökad förståelse för de naturliga processer som studeras.

1-compartmentmodellen och 2-compartmentmodellen är främst utvecklade för att beskriva data och innehåller få fysiologiska variabler. De fysiologiskt baserade modellerna innehåller fler fysiologiska parametrar som kan mätas oberoende av de data som ska simuleras. Däremot är V_{MAX} och särskilt K_M , som optimeras efter data, modellberoende. Att K_M och V_{MAX} varierar så mycket mellan olika studier gör resultaten osäkra.

Pastino & Conolly (2000) applicerade sin fysiologiskt baserade modell på råttor, vilket försvårar jämförelsen med värden på FPM från människor. De definierar också FPM annorlunda än Levitt & Levitt (1994). Vilken definition av FPM är riktig, eller snarare lämpligast? Om man står fast vid den intuitiva idén att FPM är den andel av oralt intagen etanol som elimineras vid första passagen genom levern är Pastinos och Conollys (2002) den riktiga. Att behandla nyligen upptagen etanol och systemisk etanol som två substrat som kan binda till enzymet, verkar ha löst problemet med att kvantifiera andelen etanol som metaboliseras vid första passagen genom levern. När de sedan hävdar att deras definition är mest biologiskt relevant med tanke på koncentrationen i kroppens organ och vävnader anser jag att de har fel. Det är ju bara när etanolkoncentrationen är sådan att enzymen inte är mättade, som FPM har någon betydelse för den systemiska alkoholkoncentrationen. Som Levitt och Levitt (1998) slagit fast, beror det på att vid låga koncentrationer höjer den högre etanolkoncentrationen i portvenen eliminationshastigheten. Det ger upphov till vad de kallar en funktionell first-pass effect (Levitt 2002). Med den här definitionen av FPM blir det tydligt att FPM saknar betydelse för koncentrationen vid målorganen och därmed för alkoholskador vid halter i blodet som överstiger 3 mM, vilket de gör vid normal alkoholkonsumtion (>0,4 g/kg).

Referenser

- Ammon E., Schäfer C., Hofmann U. & Klotz U. 1996. Disposition and first-pass metabolism of ethanol in humans: Is it gastric or hepatic and does it depend on gender? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 59: 503-513.
- Baraona E., Abittan C.S., Dohmen K., Moretti M., Pozzato G., Chayes Z.W., Schaefer C. och Lieber S.C. 2001. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25: 502-507.
- Benz R., Janko K., Länger P. 1980. Pore formation by the matrix protein (porin) to *Escherichia coli* in planar bilayer membranes. *The New York Academy of Sciences* 358:13-24.
- Campbell M.K. 1995. The behavior of proteins: enzymes. I: Campbell M.K., *Biochemistry* pp. 136-178. Saunders College Publishing, Philadelphia.
- Fraser A.G., Rosalki S.B., Gamble G.D. och Pounder R.E. 1995. Inter-individual and intra-individual variability of ethanol concentration-time profiles: comparison of ethanol ingestion before or after an evening meal. 40: 387-392.
- Frezza M., DiPadova C, Pozzato G, Terpin M., Baraona E. och Lieber C.S. 1990. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New England Journal of Medicine* 322: 95-99.
- Jönsson K.A., Jones A.W. och Boström H. 1992. Lack of effect of omeprazole, cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics of ethanol in fasting male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 42: 209-212.
- Levitt M.D. 1993. Do histamine-2 receptor antagonists influence the metabolism of ethanol? *Annals of internal medicine* 118: 564-565.
- Levitt M.D. och Levitt D.G. 1994. The critical role of the rate of ethanol absorption in the interpretation of studies purporting to demonstrate gastric metabolism of ethanol. *Journal of Pharmacology: Experiments and Therapeutics* 269: 297-304.
- Levitt M.D., Levitt D.G., Furne J. & DeMaster E.G. 1994. Can the liver account for first-pass metabolism of ethanol in the rat? *Gastrointestinal and Liver Physiology* 30: 452-457.
- Levitt M.D., Li R., DeMaster E.G., Elson M., Furne J. och Levitt D.G. 1997. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. *Gastrointestinal and Liver Physiology* 36: 951-957.
- Levitt M.D. & Levitt D.G. 1998. Use of a two-compartment model to assess the pharmacokinetics of human ethanol metabolism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22: 1680-1688.
- Levitt D.G. 2002. PKQuest: measurement of intestinal absorption and first-pass metabolism – application to human ethanol pharmacokinetics. *BioMed Central Clinical Pharmacology* doi:10.1186/1472-6904-2-4.
- Lim R.T., Gentry R.T., Yokoyama I.H., Baraona E. & Lieber C.S. 1993. First-pass metabolism of ethanol is predominantly gastric. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 17:1337-1344.
- Medinsky M.A. & Valentine J.L. 2001. Toxicokinetics. I: Klaassen C.D. (red.), Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons, pp. 225-237. Mc Graw-Hill, New York.
- Moreno A. och Parés X 1991. Purification and characterization of a new alcohol dehydrogenase from human stomach. *Journal of Biology and Chemistry* 266: 1128-1133.
- Norberg Å., Gabrielsson J., Jones A.W. och Hahn R.G. 2000. Within- and between-subject variations in pharmacokinetic parameters of ethanol by analysis of breath, venous blood and urine. *British Journal of Pharmacology* 49: 399-408.

- Norberg Å., Jones A.W., Hahn R.G. & Gabrielsson J.L. 2003. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clinical Pharmacokinetics* 42: 1-31.
- Oneta C.M., Simanowski U.A., Martinez M., Allali-Hassani A., Parés X, Homann N., Conradt C., Waldherr R., Fiehn W, Coutelle C och Seitz H.K. 1998. First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut* 43: 612-619.
- Parkinson A. 2001. Biotransformation of toxicants. I: Klaassen C.D. (red.), Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons, pp. 133-244. Mc Graw-Hill, New York.
- Passananti G.T., Wolff C.A., och Vesell E.S. 1990. Reproducibility of individual rates of ethanol metabolism in fasting subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 47: 389-396.
- Pastino G.M. & Conolly R.B. 2000. Application of a physiologically based pharmacokinetic model to estimate the bioavailability of ethanol in male rats: distinction between gastric and hepatic pathways of metabolic clearance. *Toxicological Sciences* 55: 256-265.
- Randall D., Burggren W. och French K. 1997. Acquiring energy: feeding, digestion and metabolism. I: Eckert animal physiology: mechanisms and adaptations, pp. 627-664. W. H. Freeman and Company, New York.
- Roine R., Hernández-Munõz R., Baraona E., Greenstein R. och Lieber C.S. 1992. Effect of omeprazole on gastric first-pass metabolism of ethanol. *Digestive Diseases and Sciences* 37: 891-896.
- Rozman K.K. & Klaassen C.D. 2001. Absorption, distribution and excretion of toxicants. I: Klaassen C.D. (red.), Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons, pp. 107-132. Mc Graw-Hill, New York.
- Smith T., DeMaster E.G., Furne J.K., Springfield J. och Levitt M.D. 1992. First-pass gastric mucosal metabolism of ethanol is negligible in the rat. *The Journal of Clinical Investigations* 89: 1801-1806.
- Thuluvath P., Wojno K.J., Yardley J.H. och Mezey E. 1994. Effects of *Helicobacter pylori* infection and gastritis on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 18: 795-798.
- Wilkinson P.K., Sedman A.J, Sakmar E., Earhart R.H., Wedler D.J. och Wagner J.G. Blood ethanol concentrations during and following constant-rate intravenous infusion of alcohol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 19: 213-223.