

Pathobiochemie des Alkoholismus

Autor(en): **Wartburg, J.P. von**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **35 (1979)**

PDF erstellt am: **23.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309082>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern

PATHOBIOCHEMIE DES ALKOHOLISMUS

J.P. VON WARTBURG

Zusammenfassung

Die Alkoholdehydrogenase (ADH) in der Leber stellt das Hauptenzym des normalen Alkoholstoffwechsels dar. Die Gesamtaktivität dieses Leberenzym ist sehr variabel, was auf verschiedene Isoenzyme und einen genetischen Polymorphismus zurückzuführen ist. Eine genetische Variante wird als "atypische" ADH bezeichnet: sie zeichnet sich durch eine höhere katalytische Aktivität aus. Bei Trägern dieser Enzymvariante kann es infolge eines initial rascheren Alkoholabbaus zu erhöhten Blutacetaldehydspiegeln kommen. Acetaldehyd ist ein stark toxisches Zwischenprodukt, das Tachykardie, Nausea und Rötung im Gesicht hervorruft. Bei mongoliden Rassen ist die Frequenz der "atypischen" ADH hoch und dementsprechend die Häufigkeit von Alkoholunverträglichkeit infolge der Acetaldehydwirkungen häufig. Gewisse genetisch bedingte Enzymmuster können sich somit bezüglich Alkoholkonsum aversiv auswirken. Bei Kaukasiern sind die Phänotypen mit "atypischer" ADH weniger häufig. Bei Individuen mit der "atypischen" Variante ist jedoch bei regelmässiger Einnahme von Alkohol vermutlich mit einer erhöhten durch Acetaldehyd hervorgerufenen Organotoxizität zu rechnen.

Summary

Liver alcohol dehydrogenase (ADH) represents the main enzyme of normal alcohol metabolism. Total activity of this enzyme varies largely due to the occurrence of isoenzymes and of genetic polymorphisms. One genetic variant, called "atypical", is characterized by a higher specific activity. In carriers of this variant enzyme an initially faster rate of ethanol metabolism leads to higher blood acetaldehyde levels. Acetaldehyde, as a toxic intermediary metabolite, causes tachycardia, nausea and flushing of the face. A high frequency for "atypical" ADH is observed in mongolid races and consequently a hypersensitivity to alcohol is often observed in Orientals. Hence, certain genetically determined enzyme

patterns may represent an aversive factor with regard to alcohol consumption. In Caucasians the phenotypes with "atypical" ADH are less frequent. However, in individuals with the "atypical" variant regular intake of alcohol may lead to an increased organotoxicity due to acetaldehyde.

Ueber die Pathobiochemie des Alkoholismus zu schreiben heisst implicite die Arbeitshypothese anzunehmen, dass es sich beim "Alkoholismus" um eine Krankheit handelt (1). Auch wenn damit wesentliche Probleme der Alkoholisation*, wie z.B. gesteigerte Unfallhäufigkeit im Verkehr und bei der Arbeit, vernachlässigt werden (2), ist ein wichtiger gesundheitspolitischer Problembereich abgesteckt, nämlich die gesundheitsschädigenden Folgen der Alkoholisation, die auch volkswirtschaftlich grosse Kosten verursachen. Dank intensiver multidisziplinärer Forschung wissen wir heute schon viel über die pathogenetischen Mechanismen der mannigfaltigen alkoholbedingten Organschädigungen. Eine Fülle von Information ist in Monographien und Uebersichtswerken zusammengefasst (3-7).

Viel spärlicher sind unsere Kenntnisse über die neurochemischen und psychopharmakologischen Wirkungen von Alkohol. Historisch gesehen liess die heute überholte Ansicht, wonach Alkohol vorwiegend kalorienhaltiges Nahrungs- oder Genussmittel darstellt, wenig Forschung in Gang kommen, die sich mit den pathogenetischen Mechanismen für das Zustandekommen einer in Zeit und Menge exzessiven Alkoholisierung beschäftigt. Im folgenden seien ein paar pathobiochemische Aspekte beleuchtet, ausgehend von den noch zu wenig bekannten Gegebenheiten bezüglich Alkoholkonsum in unserer Bevölkerung.

Der durchschnittliche Alkoholkonsum betrug in den letzten Jahren über 10 Liter reinen Alkohol pro Kopf und Jahr. Die Konsumverteilung ist jedoch sehr ungleich. Den Erhebungen von WUTHRICH (8) kann entnommen werden, dass ganze 90 % der Bevölkerung (inklusive 11 % Abstinente) nicht viel mehr als die Hälfte konsumieren. Nur 10 % trinken die andere Hälfte, oder gar eine Gruppe von Höchstkonsumenten (5 %) bestreiten einen Drittel des Gesamtkonsums. In diesem Zusammenhang stellt sich die interessante Frage, ob es Trinkmuster gibt, welche die biologisch möglichen Grenzen erreichen. Bevor wir auf diese Frage eingreten können, müssen wir uns einige biologisch-medizinische Gegebenheiten in Erinnerung rufen.

Die Abbaugeschwindigkeit für Alkohol ist im wesentlichen von der Oxidationskapazität der Leber abhängig, wobei die Alkoholdehydrogenase das Hauptenzym darstellt. Das Enzym

* Alkoholisation: Zustand nach Zufuhr von Alkohol. Alkoholisieren: Dem Organismus Alkohol zuführen.

selbst, sowie die Oxidation des anfallenden Wasserstoffes wirken zusammen geschwindigkeitsbeschränkend (9). Die Eliminationsrate beträgt durchschnittlich 100 - 150 mg Aethylalkohol pro kg Körpergewicht in einer Stunde, oder eine Rate von 7 - 10 g Alkohol pro Stunde (10). Dementsprechend kann ein normaler Mensch während 24 Stunden ca. 170-250 g oxidieren. Es ist deshalb anzunehmen, dass bei Individuen, deren täglicher Konsum diese Menge übersteigt, neben der Alkoholdehydrogenase weitere Enzymsysteme an der Oxidation beteiligt sind. Das mikrosomale Aethanol-oxidierende System, welches von Dr. Lieber in New York entdeckt wurde, dürfte dabei eine entscheidende Rolle spielen. Im Gegensatz zur Alkoholdehydrogenase, welche auch nach langzeitiger Einnahme von Alkohol unverändert bleibt, nimmt dieses Enzymsystem nach chronischer Alkoholzufuhr an Aktivität zu, d.h. es ist induzierbar.

Die Konsumzahlen lassen sich auch als Alkoholkonsum in Gramm pro Tag für einzelne Kategorien der gesamten Bevölkerung ausdrücken. Ein Prozent der Bevölkerung weist einen täglichen Durchschnittskonsum von fast 270 g auf und die nächsten 4 % der Bevölkerung einen solchen von ca. 110 g pro Tag. Diese 5 % Höchstkonsumenten sind in Kategorie I zusammengefasst. In dieser Kategorie sind die meisten alkoholbedingten Organschädigungen zu erwarten. Zugehörigen dieser Gruppe kann meist nur noch kurativ geholfen werden.

Die nächsten 5 % der Bevölkerung machen die Kategorie II mit einem durchschnittlichen Konsum von 70 g pro Tag aus. Auch hier werden statistisch gehäuft Organschädigungen auftreten, jedoch in geringerem Ausmass als in Kategorie I. Diese Populationsgruppe ist aber besonders dadurch gefährdet, dass der Alkoholkonsum sich verstärken kann, was zu einem Uebertritt in die Kategorie I führt. Vom präventivmedizinischen Standpunkt aus wäre es deshalb besonders wichtig, eine konsequente Erfassung dieser Gruppe, z.B. mit Enzymtests, herbeizuführen.

Als Zwischenkategorie (Kategorie III) finden wir die Leute, welche ungefähr 20 g Alkohol pro Tag trinken. Rein biomedizinisch gesehen dürfte ein solcher Konsum vertretbar sein, wenn er nicht mit einem psychisch oder sozial bedingten Alkoholmissbrauch verbunden ist. Kategorie IV macht insgesamt fast 70 % unserer Bevölkerung aus. Diese überwiegende Mehrheit trinkt nur sehr wenig Alkohol, nämlich 0,3 - 3 g pro Tag. Auch wenn es sich dabei um einen Durchschnittswert handelt, ist es interessant festzustellen, dass die getrunkene Menge an Alkohol kleiner ist als diejenige, welche in unserem Organismus normalerweise produziert wird. Dieser sogenannte endogene Alkohol wird einerseits in unserem Stoffwechsel gebildet und andererseits von den Bakterien in unserem Darm quasi gratis geliefert. Bei dieser Kategorie stellt sich die Frage, ob für diese Individuen die "psychopharmakolo-

gische" Wirkung des Alkohols nicht als besonders positiv und angenehm erfahren und deshalb nur bei Gelegenheit praktiziert wird. Kategorie V schliesslich umfasst die Abstinenten, welche in der Schweiz 11 % der Bevölkerung ausmachen.

Aus den gezeigten Zahlen geht hervor, dass dem Wechsel aus einer Konsumentenkatégorie in die nächste grosse pathogenetische Bedeutung zukommt. Neben den soziokulturellen und psychischen Faktoren können auch biologische Faktoren bei der Veränderung des Trinkverhaltens und dem Wechsel von einer Kategorie in die nächste beteiligt sein. In diesem Zusammenhang stellen sich folgende Fragen:

1. Welche biologischen, möglicherweise genetischen Faktoren wirken für den Konsum von Alkohol prädisponierend bzw. aversiv?
2. Welche biologischen Mechanismen – wir müssen dabei sicher vor allem an diejenigen im Zentralnervensystem denken – sind bei der Ausbildung der Sucht mitbeteiligt?
3. Welches sind die biologischen Mechanismen der alkoholbedingten psychischen Veränderungen, sei dies bei einer akuten Einzeldosis von Alkohol, oder bei einem chronischen Gebrauch von Alkohol?

Es ist klar, dass bei all diesen Mechanismen grosse individuelle Unterschiede bestehen müssen. Eine Reihe neuerer Arbeiten zeigt, dass eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Alkohol nicht nur zwischen Individuen, sondern auch zwischen Rassen beobachtet werden kann. Diese Unterschiede können einerseits von einer variablen Empfindlichkeit gegenüber den direkten Wirkungen von Alkohol stammen oder aber von einer Variation im Stoffwechsel von Alkohol. Die letztgenannte Möglichkeit findet eine experimentell-biochemische Grundlage, die im folgenden erläutert werden soll.

Von verschiedenen Forschergruppen ist eine grosse Variabilität der Aktivität der Leber-Alkoholdehydrogenase sowie des Isoenzymmusters in menschlichem Biopsiematerial beobachtet worden (11-15). Diese biochemische Individualität lässt sich dadurch erklären, dass sich mehrere mögliche Genotypen phänotypisch verschieden ausdrücken (16). Drei autosomale Genloci (ADH_1 , ADH_2 und ADH_3) bestimmen die Struktur von drei Typen von Untereinheiten (α , β , γ) (17-20). An den Loci ADH_2 und ADH_3 kommen zwei allele Gene vor, welche durch Codierung von verschiedenen Untereinheiten (β_1 und β_2 bzw. γ_1 und γ_2) zu einem Polymorphismus führen. Wir haben gezeigt, dass sich die "normale" Untereinheit β_1 von der "atypischen" Untereinheit β_2 in ihrer Primärstruktur unterscheidet (21, 22). Je nach Genotyp können insgesamt 6, 10 oder 15 dimere Isoenzyme durch Kombination der verschiedenen Untereinheiten gebildet werden. Isoenzyme, welche die "atypische" Untereinheit enthalten, sind gegenüber den "normalen" Isoenzymen durch eine bedeutend höhere Aktivität charak-

terisiert (23). Dem genetischen Modell entsprechend gibt es 9 Genotypen: 3 homozygote "normale", 3 heterozygote "atypische" und 3 homozygote "atypische". Unsere Untersuchungen zeigen, dass es sich bei den "atypischen" Individuen in der Schweiz um Heterozygote handelt, die eine grosse Variabilität der Alkoholdehydrogenase-Aktivität aufweisen (21). Die Frequenz der "atypischen" Enzymvariante variiert je nach Bevölkerung stark. So finden wir bei Populationen der weissen Rasse Frequenzen von 3 - 20 % (10). Demgegenüber prädominiert das "atypische" Enzym mit 80 - 90 % in Japan und stellt bei mongoliden Rassen quasi das normale Enzym dar (24 - 27).

Misst man die Alkoholdehydrogenase bei Trägern des normalen Enzyms, so findet man ungefähr zwei internationale Einheiten pro Gramm Leber. Dieser Aktivität entspricht die normalerweise in vivo gemessene Oxidationsrate von 7 - 10 g Alkohol pro Stunde. Bei Trägern der "atypischen" Variante streut die Aktivität stark und beträgt bis vier mal mehr. Untersucht man die Eliminationsrate bei atypischen Individuen, so findet man - nicht wie man erwarten könnte - eine viermal höhere Abbaurrate, sondern einen Wert von 10 - 12 g Alkohol pro Stunde. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass bei diesen Individuen die Oxidation des gebildeten Wasserstoffes für die gesamte Abbaurrate geschwindigkeitsbegrenzend wird. Deshalb unterscheidet sich die Blutalkoholkurve eines "atypischen" Individuums relativ wenig von derjenigen eines "normalen". Trotzdem ist es in zwei Studien gelungen, entsprechende Rassenunterschiede nachzuweisen (28, 29). Danach oxidieren Europide (Kaukasier) mit entsprechend tiefen Genfrequenzen für atypische Alkoholdehydrogenase 0,1 g Aethanol pro kg Körpergewicht und Stunde, während Chinesen 0,137, Eskimos 0,14 - 0,15 und amerikanische Indianer als Mongolide mit hoher Genfrequenz für das atypische Enzym 0,183 g pro kg und Stunde abbauen. Bei Mongoliden ist ferner gezeigt worden, dass viele Individuen bereits nach Einnahme von kleinen Mengen Alkohol zum "flushing syndrome" neigen (30-32). Bei Kaukasiern ist dieses Phänomen relativ selten zu beobachten. Einhergehend mit dieser Rötung des Gesichts kommen auch Symptome wie Tachykardie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche und Müdigkeit vor. Es ist bekannt, dass diese Symptome als typische Folge einer Acetaldehydintoxikation auftreten. Dementsprechend konnten bei diesen Individuen mit Zeichen einer Alkoholunverträglichkeit erhöhte Blutacetaldehydspiegel nachgewiesen werden (29, 33-36), wie sie sonst nur bei Patienten nach Behandlung mit Antabus und Einnahme von Alkohol gefunden werden (37).

Die möglichen Folgen dieses Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase sind durch die Wirkungen eines akut oder chronisch erhöhten Acetaldehydspiegels im Blut bedingt. Die akuten Symptome beeinträchtigen das Wohlbefinden stark und können zu einer eigentlichen Ueber-

empfindlichkeit gegen Alkoholisierung und damit zu einer Aversion gegen Alkohol führen. Inwiefern solche Faktoren direkt dazu beitragen, dass grosse Teile unserer Bevölkerung nur sehr wenig Alkohol trinken, ist jedoch noch nicht abgeklärt. Im Tiermodell zeigt es sich, dass Rattenstämme mit hoher Alkoholpräferenz während der Alkoholoxidation tiefere Acetaldehydspiegel aufweisen als Rattenstämme mit Aversion gegen Alkohol (38). Auch ist die Alkoholdehydrogenaseaktivität bei den alkoholbevorzugenden Tieren wesentlich tiefer als bei den Tieren mit Aversion (39). Da Acetaldehyd für eine ganze Reihe toxischer Wirkungen verantwortlich gemacht wird (40, 41), ist bei einem Individuum mit "atypischer" Alkoholdehydrogenase, welches sich regelmässig alkoholisiert, eine entsprechende Verstärkung der Organotoxizität zu erwarten. Acetaldehyd stimuliert unter anderem die Ausschüttung von Catecholaminen (42). Er hemmt auch die Proteinsynthese im Myocard (43, 44) und könnte auf diese Weise am Entstehen der alkoholischen Myopathie beteiligt sein. Ferner ist Acetaldehyd auch für den pathogenetischen Mechanismus verschiedener alkoholbedingter Hypovitaminosen hauptverantwortlich. So ist der bei Alkoholikern häufig auftretende Vitamin-B6 Mangel auf eine Hemmung der Phosphorylierung zum Coenzym sowie auf einen acetaldehydbedingten beschleunigten Abbau zurückzuführen (45). Aehnliche Mechanismen stehen für den Mangel an der Coenzymform von Thiamin zur Diskussion (46). In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass bei Patienten mit dem Wernicke-Korsakoff Syndrom eine Abnormalität der thiaminpyrophosphatabhängigen Transketolase gefunden wurde (47). Das Enzym der Patienten hat eine verminderte Affinität zum Coenzym, die sich vor allem bei einer alkoholbedingten Hypovitaminose bemerkbar macht. Dieses Beispiel zeigt, wie die Kombination von Enzym polymorphismen im Zusammenhang mit Alkoholisation und sozialbedingter Mangelernährung möglicherweise zu spezifischen Organschädigungen führen kann, die nur in einem kleinen Prozentsatz der alkoholisierten Bevölkerung auftreten. Welche Rolle Acetaldehyd beim foetalen Alkoholsyndrom spielt, ist noch offen. Es wurde kürzlich die These aufgestellt, dass Blutacetaldehydspiegel von mehr als 30 µMol pro Liter bei der Mutter mit einer Gefährdung des Foeten einhergehen (48). Andererseits stellt die Placenta eine Schranke für Acetaldehyd dar, die durchbrochen werden müsste (49). Schliesslich bleibt die Bedeutung eines chronisch erhöhten Acetaldehydspiegels für das Gehirn zu diskutieren. Zunächst ist von Interesse, dass die chronische Verabreichung von Acetaldehyd an Mäuse zu ähnlichen Entzugssymptomen führt wie diejenige von Alkohol (50). Ueber die pathobiochemischen Mechanismen für die Ausbildung des physischen Abhängigkeitssyndroms bestehen mehrere Hypothesen (51). Diese umfassen Veränderungen der physico-chemischen Eigenschaften von neuronalen Membranen, Veränderungen im Stoffwechsel der biogenen Amine sowie anderer Neurotransmitoren und Modulatoren, Veränderungen der cyclischen Nucleotide, wie auch die Beeinflussung von Neuropeptiden.

Im Zusammenhang mit individuellen Unterschieden im Blutacetaldehydspiegel stellt die postulierte Bildung von pharmakologisch aktiven Alkaloiden durch Kondensation von Acetaldehyd mit biogenen Aminen eine besonders attraktive Hypothese dar (52, 53). Beim Menschen sind solche Alkaloide jedoch erst im Harn nachgewiesen worden (54), und es ist noch ungewiss, ob sie während der Alkoholoxidation auch im Gehirn gebildet werden können. Hingegen konnte an Ratten gezeigt werden, dass die direkte Verabreichung von solchen Alkaloiden in die Gehirnflüssigkeit dazu führt, dass die so behandelten Tiere in der freien Wahlsituation wesentlich mehr Alkohol trinken als entsprechende Kontrolltiere (55). Erstaunlicherweise ist dieser Effekt auch noch mehrere Monate nach der einmaligen Behandlung feststellbar. Es wird heute angenommen, dass diese Alkaloide als "falsche Neurotransmitoren" wirken und für das Auftreten von Entzugssymptomen mitverantwortlich sind. Es ist bekannt, dass chronische Alkoholisierung zu Veränderungen im Sinne einer biologischen Adaptation führen. Solche adaptative Phänomene sind in Bezug auf den Effekt von Alkohol auf die Fluidität neuronaler Membranen (56) oder für die Veränderungen im Stoffwechsel der Neurotransmitoren gefunden worden. Es ist wahrscheinlich, dass diese biologische Adaptation nicht ohne Folgen auf den psychischen Bereich bleibt. Sicher steht, dass der adaptierte Organismus, sobald zu wenig Alkohol im System ist, mit den wohlbekanntem Entzugssymptomen reagiert, die vom Tremor bis zum Delirium tremens reichen. Wichtiger in diesem Zusammenhang scheinen uns jedoch früher auftretende und subtilere Veränderungen im psychischen Bereich zu sein. Das Aufkommen von dysphorischen Empfindungen infolge einer partiellen oder vollständigen Reduktion der Alkoholisierung ist ebenso Teil des Entzugssyndroms. Die neurochemische Adaptation drückt sich nun aber z.B. in Angst, Furcht, Niedergeschlagenheit, Verzweiflung usw. aus, welche bei erneuter Alkoholisierung sofort verschwinden. Die Alkoholisierung erfolgt jetzt nicht mehr für eine Euphorisierung oder aus Kummer, aus Geselligkeit wegen der Trinksitten oder aus beruflichen Gründen, sondern um die unangenehmen Wirkungen des Entzugs zu beseitigen. Das Trinken hat jetzt infolge der Adaptation eine neue Qualität und eine Eigengesetzlichkeit erhalten. Parallel dazu entwickelt sich eine Toleranz, so dass zunehmende Alkoholmengen notwendig sind, um die erwünschten Wirkungen zu erzielen.

Es ist klar, dass der Wechsel in der neuropsychopharmakologischen Wirkung von Alkohol und in der Bedeutung der Alkoholisierung für das Individuum nicht nur neurobiologische Ursachen hat. Weitere Einflussfaktoren von aussen und innen kommen von der Persönlichkeit und seiner soziokulturellen Umgebung her. Die Studien über die psychopharmakologischen Aspekte zeigen, dass den individuellen Unterschieden eine nicht zu unterschätzende Be-

deutung zukommt. Es ist zu hoffen, dass in naher Zukunft multidisziplinäre Forschungsarbeiten zu den Grundlagen führen werden, die uns erlauben, mit einem verbesserten Instrumentarium und einer Gesamtkonzeption noch effizientere Präventivmassnahmen zu treffen.

1. J.M. Jellinek: *The disease concept on alcoholism*, Millhouse Press, New Haven, Connecticut, 1960.
2. WHO Publication No. 32, (eds.) G. Edwards, M.M. Gross, M. Keller, J. Moser and R. Room: *Alcohol-Related Disabilities*, 1977.
3. H. Wallgren and H. Barry: *Actions of Alcohol Vol. I*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1970.
4. Kissin and Begleiter: *The Biology of Alcoholism*, Vol. I-V, Plenum Press, New York, 1971-1977.
5. W. Steinbrecher und H. Solms: *Sucht und Missbrauch*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
6. Y. Jisrael and J. Mardones: *Biological Basis of Alcoholism*, Wiley-Interscience, New York, 1971.
7. Charles S. Lieber: *Metabolic Aspects of Alcoholism*, New York, MTP Press Limited, 1977.
8. P. Wüthrich und H. Hausherr: *Der Schweizerische Alkoholkonsum*, Arbeitsberichte der Forschungsabteilung SFA Lausanne, 1977.
9. B.V. Plapp, In: *Adv. in Exp. Med. and Biol. Vol. 56, Biochemical Pharmacology of Ethanol*, E. Majchrowicz (ed.), Plenum Press, New York, p. 77, 1975.
10. J.P. von Wartburg: *The Metabolism of Alcohol in Normals and Alcoholics: Enzymes*, In: Kissin and Begleiter, *The Biology of Alcoholism Vol. I*, p. 63, Plenum Press, New York, 1971.
11. J.P. von Wartburg, H.L. Bethune and B.L. Vallee: *Biochemistry* 3, 1775, 1964.
12. K. Moser, J. Papenberg and J.P. von Wartburg: *Enzym. Biol. clin.* 9, 447, 1968.
13. T.M. Schenker, L.J. Teeple and J.P. von Wartburg: *Eur. J. Biochem.* 24, 271, 1971.
14. R. Petruszko, H. Theorell and C. de Zalenski: *Arch. Biochem. Biophys.* 153, 279, 1972.
15. T.K. Li and L.J. Magnes: *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 63, 202, 1975.
16. J.P. von Wartburg and P.M. Schürch: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 151, 936, 1968.
17. M. Smith, D.A. Hopkinson and H. Harris: *Ann. Hum. Genet.* 34, 25, 1971.
18. M. Smith, D.A. Hopkinson and H. Harris: *Ann. Hum. Genet.* 35, 243, 1972.
19. M. Smith, D.A. Hopkinson and H. Harris: *Ann. Hum. Genet. London* 36, 401, 1973.
20. M. Smith, D.A. Hopkinson and H. Harris: *Ann. Hum. Genet. London* 37, 49, 1973.
21. D. Berger, M. Berger and J.P. von Wartburg: *Eur. J. Biochem.* 50, 215, 1974.
22. A.M. Dubied, J.P. von Wartburg, D.P. Bohlken and V.B. Plapp: *J. Biol. Chem.* 252, 1464, 1977.
23. J.P. von Wartburg, J. Papenberg and H. Aebi: *Can. J. Biochem.* 43, 889, 1965.
24. G. Stamatoyannopoulos, S.H. Chen and M. Fukui: *Amer. J. Hum. Genet.* 27, 789, 1975.
25. M. Fukui and C. Wakasugi: *Jap. J. Legal Med.* 26, 46, 1972.
26. S. Ogata and M. Mizohata: *Jap. J. Stud. Alcohol* 8, 33, 1973.
27. S. Tsukamoto: *Jap. J. Stud. Alcohol* 8, 10, 1973.
28. P. Fenna, L. Mix, O. Schäfer and J.A.L. Gilbert: *Canad. Med. Assoc. J.* 105, 472, 1971.
29. E.T. Reed, H. Kalant, R.J. Gibbins, B.M. Kapur and J.G. Rankin: *Canad. Med. Assoc. J.* 115, 851, 1976.
30. P.H. Wolff: *Science* 175, 449, 1972.

31. P.H. Wolff: *Amer. J. Hum. Genet.* 25, 193, 1973.
32. J.A. Ewing, B.A. Rouse and E.D. Pellizzari: *Amer. J. Psychiatry* 131, 206, 1974.
33. Y. Mizoi and N. Ohga: *Jap. J. Legal Med.* 17, 9, 1963.
34. M. Kinoshita: *Japan. J. Stud. Alcohol* 9, 1, 1974.
35. J. Jjiri: *Japan. J. Stud. Alcohol* 9, 35, 1974.
36. Y. Mizoi, T. Tatsuno, J. Jjiri, T. Kijima, S. Fujiwara, J. Adachi, T. Katajama and S. Hishida: *Int. Med. Symp. on Alcohol and Drug Dependence, ICAA, Tokyo and Kyoto, Japan, 21. - 26. August, Abstr. I-V, 1977.*
37. A. M. Sauter, D. Boss and J.P. von Wartburg: *J. Stud. Alc.* 38, 1680, 1977.
38. C.J.P. Eriksson: *Biochem. Pharmacol.* 22, 2283, 1973.
39. T. Koivula, M. Koivusalo and K.O. Lindros: *Biochem. Pharmacol.* 24, 1807, 1975.
40. M.J. Walsh: Role of acetaldehyde in the interactions of ethanol with neuroamines, In: M.K. Roach, W.M. Mckaac and P.J. Creaven, eds.: *Biological Aspects of Alcohol*, Austin and London: Univ. of Texas Press, p. 233, 1977.
41. K.O. Lindros: Acetaldehyde - its metabolism and role in the actions of alcohol, from *Res. Advances in Alcohol and Drug Problems, Vol. 4*, Eds. Y. Jsrael, F.B. Glaser, H. Kalant, R.E. Popham, W. Schmidt and R.G. Smart: Plenum Publ. Corp., 111, 1978.
42. N.R. Eade: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 29, 1959.
43. S.S. Schreiber, K. Briden, M. Oratz and M.A. Rothschild: *J. Clin. Invest.* 51, 2808, 1972.
44. S.S. Schreiber, M. Oratz, M.A. Rothschild, F. Reff and C. Evans: *J. Molec. Cell. Cardiol.* 6, 207, 1974.
45. R.L. Veitch, L. Lumeng and T.K. Li: *J. clin. Invest.* 55, 1026, 1975.
46. H. Baker, O. Frank, R.K. Zitterman, K. Rajan, W. Hoove and C.M. Leevy: *Am. J. Clin. Nutr.* 28, 1377, 1975.
47. J.P. Blass and G.E. Gibson: *The New England Journal of Medicine* 297, No. 25, 1367, 1977.
48. P. Végelyi and M. Osztrovics: In: *Alkohológia*, p. 66, 1978.
49. Y.A. Kesäniemi, H.W. Sippel: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 37, 43, 1975.
50. A. Ortiz, P.J. Griffiths and J.M. Littleton: *J. Pharm. Pharmacol.* 26, 249, 1974.
51. K. Blum: *Alcohol and Opiates: Neurochemical and Behavioral Mechanisms*, Academic Press, New York, 1977.
52. L.R. Meyerson, K.D. McMurtrey and V.E. Davis: *Neurochemical Research* 3, 239, 1978.
53. G. Cohen: *Biochem. Pharm.* 25, 1123, 1976.
54. M. Sandler, S. Bonham Carter, K.R. Hunter and G.M. Stern: *Nature* 241, 439, 1973.
55. R.D. Myers: *Clin. and Exp. Research* 2, No. 2, 145, 1978.
56. J.H. Chin and D.B. Goldstein: *Mol. Pharmacol.* 13, 435, 1977.

Adresse des Autors: Prof. Dr. J.P. von Wartburg, Medizinisch-chemisches Institut der Universität, Bühlstrasse 28, Postfach, CH-3000 Bern 9 (Schweiz)

