

Forschung, Wissenschaft

Biochemische Aspekte des Alkoholismus*

J.P. von Wartburg **

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern

Abstract

The use of alcohol in our societies has many social and economic consequences and the abuse of this drug leads to various alcohol-related disabilities. As a result, research is warranted which will lead to a better understanding of the parameters underlying alcohol use and abuse. In recent years biological research has yielded much knowledge regarding the effects of ethanol on the body. Direct effects of the unmetabolised molecule are observed on the cell membranes, particularly of the central nervous system. Normal metabolism of ethanol occurs mainly via oxidation by alcohol dehydrogenase (ADH) present in the liver, which produces acetaldehyde and reduced coenzyme. The total activity of ADH in human liver varies considerably due to the occurrence of isoenzymes and of a genetic polymorphism. One variant enzyme, called "atypical", leads to higher ADH activities. Individuals carrying this variant show a slightly faster alcohol metabolism, leading to higher initial acetaldehyde concentrations in blood. Acetaldehyde is quite toxic and can provoke symptoms such as flushing, tachycardia and nausea. "Atypical" ADH prevails in Mongoloid races, presumably leading to the frequently observed hypersensitivity to alcohol in Orientals. Only 3–20% of individuals in Caucasian populations are carrier of the "atypical" enzyme and accordingly signs of hypersensitivity occur less frequently. Hence, the genetically determined enzyme patterns may represent an aversive factor with regard to alcohol consumption. On the other hand, regular intake of alcohol in spite of the unpleasant consequences may lead to an increased organotoxicity due to acetaldehyde in individuals with the "atypical" variant, as compared to "normal" individuals.

Seit Jahrtausenden macht der Mensch weltweit Gebrauch von alkoholischen Getränken. Getrunken und genossen wird Alkohol, weil er unser Gemüt und unsere Stimmung beeinflusst und nicht um Kalorien zu decken. In diesem Sinne ist Alkohol unsere legale Droge und nicht ein Volksnahrungsmittel. Der durchschnittliche Alkoholkonsum betrug in der Schweiz in den letzten Jahren 10 bis 11 Liter reinen Alkohol pro Kopf und Jahr. Die Konsumverteilung ist jedoch sehr ungleich. Ganze 90% der Bevölkerung (inkl. 11% Abstinenten) konsumieren nicht viel mehr als die Hälfte. Nur 10% trinken die andere Hälfte, oder gar eine Gruppe von Höchstkonsumenten (5%) bestreiten einen Drittel des Gesamtkonsums [1]. Die totalen Aufwendungen der Konsumenten für Produktion, Import

und Handel sind auf etwas über 4 Milliarden Schweizerfranken zu beziffern. Dem sind total etwa 1,3 Milliarden an Kosten für alkoholbedingte Todesfälle, Krankheit, Unfälle, verminderte Erwerbstätigkeit und Bekämpfung des Alkoholismus gegenüberzusetzen. Einem besseren Verständnis der soziokulturellen, psychologischen aber auch biologischen Faktoren, die das Trinkverhalten der Individuen bestimmen, kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Für die Früherkennung und effiziente Behandlung alkoholbedingter Schädigungen sind zudem gute Kenntnisse der biochemischen Mechanismen Vorbedingung.

Die biochemischen Wirkungen von Äthanol auf den Organismus sind von komplexer Natur, und es gibt kaum einen Stoffwechsel, der davon nicht betroffen wäre [2–5]. Einerseits kennen wir eine Reihe von Wirkungen, welche wahrscheinlich auf das unveränderte Alkoholmolekül zurückzuführen sind. Dazu gehören bestimmte Effekte von Alkohol auf das Gehirn. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Membranen von Neuronen unter der Einwirkung von Alkohol im Sinne einer Zunahme der Fluidität verändert werden.

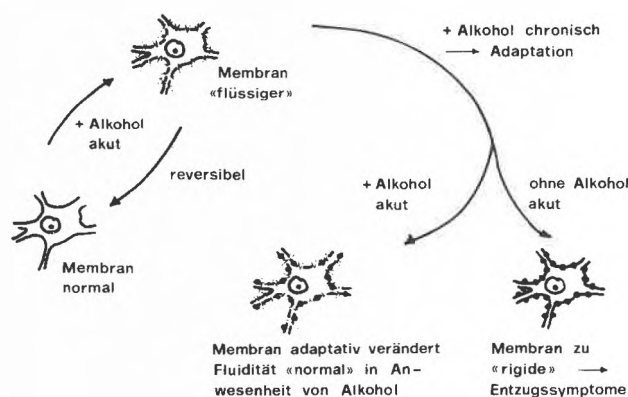


Abb. 1: Einfluss von Alkohol auf Membranen.

Dieser Prozess ist durchaus reversibel und verschwindet, sobald der Alkohol im Organismus abgebaut ist (Abb. 1). Wird Alkohol bei Versuchstieren jedoch chronisch verabreicht, wehrt sich das Gehirn gegen diesen ständigen Einfluss, indem es seine Membranen adaptativ verfestigt. Diese Anpassung führt dazu, dass

* Vortrag vor der Berner Chemischen Gesellschaft vom 6. 12. 78

** Prof. Dr. J. P. von Wartburg, Medizinisch-Chemisches Institut, Bülhstrasse 28, CH-3000 Bern 9

trotz Anwesenheit von Alkohol die Membranen eine normale Fluidität und damit wiederum einen normalen Funktionsgrad erreichen [6,7]. Durch diese adaptative Veränderung kommt es also zu einer sogenannten Toleranz des Gehirns gegenüber den Wirkungen von Alkohol. Fällt in diesem Zustande der Alkohol weg, so muss das Gehirn mit den zu rigiden Membranen funktionieren. Man nimmt heute an, dass dies einen Grundmechanismus darstellen könnte, wie Entzugssymptome zustande kommen können.

Auf der andern Seite ist heute bekannt, dass die meisten Wirkungen mit Abbauprodukten des Alkohols zusammenhängen, also mit dem Alkoholstoffwechsel eng verbunden sind. Wir wollen uns deshalb kurz den Stoffwechsel von Äthanol im menschlichen Organismus vor Augen führen. Alkohol verteilt sich nach dem Trinken rasch im gesamten Körperwasser (etwa $\frac{2}{3}$ des Körpergewichtes) und wird im wesentlichen durch Oxidation in der Leber eliminiert. Die durchschnittliche Abbaurate beträgt 7 bis 12 g pro Stunde und entspricht einem stündlichen Abfall der Blutalkoholkonzentration von rund $0,15\text{‰}$. Für den ersten Oxidationsschritt ist vor allem die Leberalkoholdehydrogenase verantwortlich, wobei Acetaldehyd als Produkt entsteht und der Wasserstoff auf das oxidierte Coenzym NAD (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) übertragen wird (Tabelle 1). Das Coenzym wird somit reduziert, und es fallen grosse Mengen von NADH an. Im zweiten Oxidationsschritt wird der gebildete Acetaldehyd hauptsächlich durch die Aldehyddehydrogenase in den Mitochondrien zu Acetat oxidiert. Die weitere Oxidation dieser Essigsäure braucht ihrerseits NAD als Coenzym. Da dieses von den Enzymen des Alkoholstoffwechsels jedoch in Beschlag genommen wird, kann die Leber das Acetat nicht mehr selber verbrennen, sondern gibt es an das Blut ab, von wo es durch periphere Gewebe aufgenommen und oxidiert wird.

Tabelle 1: Enzyme der Alkoholorxidation

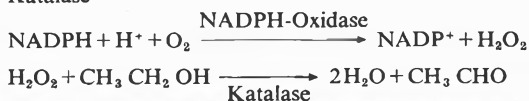
1. Alkoholdehydrogenase



2. Mikrosomales äthanoloxidierendes System



3. Katalase



Viele biochemische Auswirkungen des Alkoholkonsums beruhen nun darauf, dass für andere Enzyme im Intermediärstoffwechsel zuwenig NAD und zuviel NADH vorliegen. So wird dadurch die Bildung von Milchsäure gefördert, welche ihrerseits in der Niere zu einer Hemmung der Harnsäureausscheidung führt. Auf diese Weise kann durch Alkohol ein Gichtanfall pro-

voziert werden. Ebenso lässt sich die bekannte alkoholbedingte Leberverfettung biochemisch zwangslos erklären. Die Veränderung im Redoxzustand der Coenzyme führt zu einem verminderten Abbau der Fettsäuren, einer vermehrten Synthese derselben und einer Förderung der Veresterung von Fettsäuren mit α -Glycerophosphat zu Neutralfett. Zudem ist der Abtransport dieser Triglyceride als Lipoproteine aus der Leber infolge einer gestörten Synthese der Proteinkomponente beeinträchtigt.

Von Interesse sind auch die Enzymsysteme, welche neben der Alkoholdehydrogenase Äthanol zu Acetaldehyd zu oxidieren vermögen und nicht NAD als Coenzym brauchen. Es handelt sich dabei um das altbekannte Enzym Katalase bzw. um das kürzlich beschriebene mikrosomale äthanoloxidierende System (Tabelle 1). Währenddem dieses Enzymsystem im normalen Alkoholstoffwechsel nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, könnte es nach chronischer Einnahme von Alkohol von grösserer Bedeutung werden. Im Gegensatz zu der Alkoholdehydrogenase, welche auch nach langzeitiger Einnahme von Alkohol unverändert bleibt, d.h. nicht induzierbar ist, stellt man fest, dass das mikrosomale äthanoloxidierende System durch chronische Alkoholfuhr erhöht wird, d.h. induzierbar ist. Es wird heute angenommen, dass durch Induktion dieses Enzymsystems eine Beschleunigung des normalen Alkoholstoffwechsels zustande kommen kann. Auf diese Art kann eine metabolische Toleranz zustande kommen, die erlaubt überdurchschnittliche Mengen von Alkohol zu oxidieren [8].

Acetaldehyd ist das erste Zwischenprodukt im Stoffwechsel von Äthanol und ist für eine Reihe toxischer Wirkungen verantwortlich zu machen [9,10]. Acetaldehyd stimuliert unter anderem die Ausschüttung von Catecholaminen, was zu Änderungen im Blutdruck, zur Mobilisierung von Glukose aus Glykogen oder von Fettsäuren aus dem Depotfett führen kann [11]. Weitere Symptome einer akuten Intoxikation mit Acetaldehyd sind Rötung im Gesicht, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Beschleunigung des Pulses, Muskelschwäche und Müdigkeit. Neben diesen akuten Wirkungen hemmt Acetaldehyd die Synthese von Protein im Herzmuskel und könnte auf diese Weise an der alkoholischen Herzerkrankung beteiligt sein [12,13]. Ferner ist Acetaldehyd auch für das Auftreten von alkoholbedingten Hypovitaminosen hauptverantwortlich [14]. Während früher angenommen wurde, dass Vitaminmangel bei Alkoholikern vorwiegend auf eine einseitige vitaminarme Ernährung zurückzuführen sei, gibt es heute Beispiele, die zeigen, dass Acetaldehyd den Stoffwechsel von Vitaminen verändert. So wird die Phosphorylierung von Vitamin-B6 zum Coenzym sowie dessen Abbau durch Acetaldehyd gehemmt. Ähnliche Mechanismen stehen für den Mangel an der Coenzymform von Thiamin zur Diskussion [15].

Die Konzentration von Acetaldehyd im Blut, die bei einem Individuum während der Oxidation von Alkohol

auftritt, ist in Anbetracht der grossen Toxizität dieses Zwischenproduktes von besonderer Bedeutung. Eine Reihe von neueren Untersuchungen zeigt, dass der Blutacetaldehyd von einem Individuum zum andern, aber auch zwischen Rassen beträchtlich variieren kann. Wir wollen deshalb im folgenden die Mechanismen erläutern, die zu diesen individuellen sowie ethnischen Unterschieden führen.

Zunächst wäre die grosse Variabilität der Aktivität der Alkoholdehydrogenase in Menschenleber anzuführen, wie sie von mehreren Forschergruppen beobachtet worden ist [16–19]. Diese biochemische Individualität lässt sich durch das Vorliegen von Isoenzymen und Enzypolymorphismen erklären (Abb.2). Drei autosomale Genloci (ADH_1 , ADH_2 und ADH_3) codieren die Struktur von drei Typen von Untereinheiten (α , β , γ) [20–23]. Diese kombinieren zu den aktiven, dimeren Isoenzymen, die sich in ihren katalytischen Eigenschaften vor allem in der Substratspezifität unterscheiden.

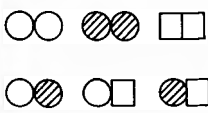
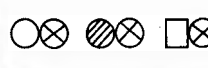
Gen Locus	Untereinheit	Multiple Molekulare Formen
1 2 3	α	Isoenzyme 
	β	
	γ	
Allel 1 2	β_1 "normal"	Polymorphismen → zusätzliche "atypische" Isoenzyme 
Allel 2	β_2 "atypisch"	

Abb.2: Aufbau der Isoenzyme der Alkoholdehydrogenase aus Menschenleber.

Ferner lassen sie sich infolge verschiedener isoelektrischer Punkte elektrophoretisch und chromatographisch trennen. An den Loci ADH_2 und ADH_3 kommen zudem zwei allele Gene vor, welche durch Synthese von verschiedenen Untereinheiten (β_1 und β_2 bzw. γ_1 und γ_2) zu je einem Polymorphismus führen. Wir haben zeigen können, dass sich die «normale» Untereinheit β_1 von der «atypischen» Untereinheit β_2 in ihrer Primärstruktur unterscheidet. In der Untereinheit β_2 ist im coenzymbindenden Teil des Enzyms ein Alaninrest durch einen Prolinrest substituiert [24,25]. Ähnlich wie beim Sichelzellhämoglobin führt diese Mutation zu einer drastischen Veränderung der funktionellen Eigenschaften. Isoenzyme, welche die «atypische» Untereinheit enthalten, sind gegenüber den «normalen» Isoenzymen durch eine bedeutend höhere Aktivität sowie durch ein tieferes pH-Optimum charakterisiert [26,27].

Einem genetischen Modell entsprechend können wir bezüglich Alkoholdehydrogenase beim Menschen 9

Genotypen unterscheiden: 3 homozygote «normale», 3 heterozygote «atypische» und 3 homozygote «atypische». Je nach Genotyp können insgesamt 6, 10 oder 15 dimere Isoenzyme durch Kombination der verschiedenen Untereinheiten gebildet werden (Abb.3). Unsere

	ADH_1	ADH_3		
		1	1–2	2
ADH_2	1	6	10	6
	1–2	10	15	10
	2	6	10	6

Abb.3: Isoenzyme der Alkoholdehydrogenase bei verschiedenen Genotypen. ADH_1 , ADH_2 , ADH_3 sind die 3 Genloci für Alkoholdehydrogenase. 1 bzw. 2 sind homozygote, 1–2 sind heterozygote Typen. Die Zahlen geben die Anzahl Isoenzyme der Alkoholdehydrogenase an.

Untersuchungen zeigen, dass es sich bei den «atypischen» Individuen in der Schweiz um Heterozygote handelt, die eine grosse Variabilität der Alkoholdehydrogenase-Aktivität aufweisen. Die Frequenz der «atypischen» Enzymvariante variiert je nach Bevölkerung stark. So finden wir bei Populationen der weissen Rasse Frequenzen von 3 bis 20% [3]. Demgegenüber prädominiert das «atypische» Enzym mit 80 bis 90% in Japan und stellt bei mongoliden Rassen quasi das normale Enzym dar [28–31].

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 bis 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 Abbaurate, sondern einen Wert von 10 bis 12 g Alkohol pro Stunde. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass bei diesen Individuen die Oxidation des gebildeten Wasserstoffes für die gesamte Abbaurate geschwindigkeitsbegrenzend wird. Deshalb unterscheidet sich die Blutalkoholkurve eines «atypischen» Individuums auch während der Eliminationsphase nur relativ wenig von derjenigen eines «normalen» (Abb.4). Trotzdem ist es in zwei Studien gelungen, entsprechende Rassenunterschiede nachzuweisen [32,33]. Danach oxidieren Europide (Kaukasier) mit entsprechend tiefen Genfrequenzen für atypische Alkoholdehydrogenase im Durchschnitt 100 mg Äthanol pro kg Körpergewicht und Stunde, während Chinesen

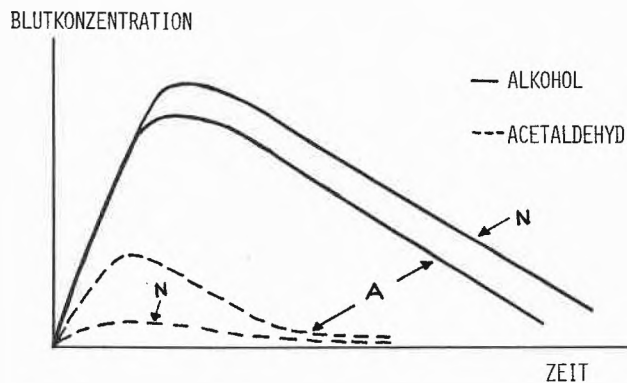


Abb. 4: Blutalkohol- und Blutacetaldehyd-Kurven nach dem Trinken von Alkohol bei Individuen mit «atypischer» (A) und «normaler» (N) Leber-Alkoholdehydrogenase.

137, Eskimos 140–150 und amerikanische Indianer als Mongolide mit hoher Genfrequenz für das atypische Enzym 183 mg 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 [34–36]. Bei Kaukasiern ist dieses Phänomen relativ selten zu beobachten. Die auftretenden Symptome sind die typischen Folgen einer Acetaldehydintoxikation. Dementsprechend konnten bei diesen Individuen mit Zeichen einer Alkoholunverträglichkeit erhöhte Blutacetaldehydspiegel nachgewiesen werden [37–40], wie sie sonst nur bei Patienten nach Behandlung mit Antabus und Einnahme von Alkohol gefunden werden [41].

Wenn wir uns den möglichen Folgen des beschriebenen Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase zuwenden, ist zu erwarten, dass sie durch die Wirkungen eines erhöhten Acetaldehydspiegels im Blut bedingt sind. Die akuten Symptome beeinträchtigen das Wohlbefinden stark und können zu einer eigentlichen Überempfindlichkeit 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 Alkoholorxidation tiefere Acetaldehydspiegel aufweisen als Rattenstämme mit Aversion gegen Alkohol [42]. Auch ist die Alkoholdehydrogenaseaktivität bei den alkoholbevorzugenden Tieren wesentlich tiefer als bei den Tieren mit Aversion [43]. Es liegt somit die paradoxe Situation vor, wo das Vorliegen einer aktiveren Enzymvariante (durch beschleunigte Bildung eines toxischen Zwischenproduktes) zu einer verminderten Toleranz gegenüber dem Substrat führt. Wird andererseits Alkohol trotzdem regelmässig getrunken, so ist mit einer entsprechenden Verstärkung der Organotoxizität zu rechnen.

Im Zusammenhang mit den beschriebenen individuellen Unterschieden im Blutacetaldehydspiegel ist die

postulierte Bildung von pharmakologisch aktiven Alkaloiden durch eine Pictet-Spengler-Kondensation von Acetaldehyd mit biogenen Aminen von besonderem Interesse [44–46]. Monoamine wie Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin dienen im Gehirn als Neurotransmittoren, indem sie als Überträger eines Nervenreizes von einem Neuron auf das nächste wirken. Tetrahydroisoquinoline können durch Kondensation von Catecholaminen mit Acetaldehyd gebildet werden. Der Abbau der biogenen Amine erfolgt zum grossen Teil durch oxidative Desaminierung durch das Enzym Monoaminoxidase, wobei biogene Aldehyde als Produkte gebildet werden (Abb. 5). Diese wiederum kön-

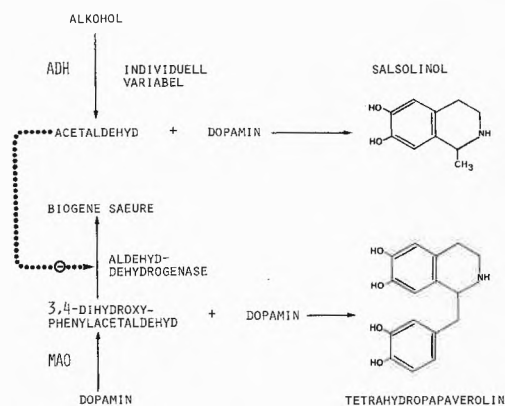


Abb. 5: Mögliche Wege zur Bildung von Alkaloiden (Tetrahydroisoquinoline).

nen durch die Aldehyddehydrogenase zu den entsprechenden Säuren oxidiert werden. Dabei handelt es sich um dasselbe Enzym, welches den vom Alkoholstoffwechsel anfallenden Acetaldehyd umsetzt. Die Anwesenheit von Acetaldehyd könnte den Abbau der biogenen Aldehyde hemmen, so dass es auch zur Kondensation biogener Aldehyde, z. B. des Dopamins mit dem biogenen Amin, selbst unter Bildung von Tetrahydropapaverolin kommen könnte. Beim Menschen sind solche Alkaloide jedoch erst im Harn nachgewiesen worden [47], und es ist noch ungewiss, ob sie während der Alkoholorxidation auch im Gehirn gebildet werden können. Hingegen konnte an Ratten gezeigt werden, dass die direkte Verabreichung von solchen Alkaloiden in die Gehirnflüssigkeit dazuführt, dass die so behandelten Tiere in der freien Wahlsituation wesentlich mehr Alkohol trinken als entsprechende Kontrolltiere [48]. Erstaunlicherweise ist dieser Effekt auch noch mehrere Monate nach einer einmaligen Behandlung feststellbar. Es wird heute angenommen, dass diese Alkaloide als «falsche Neurotransmittoren» wirken. Inwiefern die Bildung solcher Alkaloide mit dem Auftreten von Toleranz und physischer Abhängigkeit, oder den bei Alkoholikern zu beobachtenden Entzugssymptomen in Zusammenhang gebracht werden können, ist allerdings heute noch unklar.

Literaturverzeichnis

- 1 P. Wüthrich und H. Hausheer: Der schweizerische Alkoholkonsum, Forschungsbericht (SFA, Lausanne 1977).
- 2 J.-P. von Wartburg: Biochemie der Alkoholintoxikation und des Alkoholismus in: Sucht und Missbrauch, Steinbrecher, W. & Solms, H. (Herausgeber), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. II 78ff., 1975.
- 3 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.
- 4 H. Wallgren and H. Barry: Actions of Alcohol, Vol. I, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1970.
- 5 Charles S. Lieber: Metabolic Aspects of Alcoholism, New York, MTP Press Limited, 1977.
- 6 J. H. Chin and D. B. Goldstein: Drug tolerance in biomembranes: a spin label study of the effects of ethanol. Science 196 (1977) 684.
- 7 J. H. Chin and D. B. Goldstein: Mol. Pharmacol. 13 (1977) 435.
- 8 M. A. Korsten, S. Matsuzaki, L. Feinman and C. S. Lieber: High blood acetaldehyde levels after ethanol administration in alcoholics. N. Engl. J. Med. 292 (1975) 386.
- 9 M. J. Walsh: Role of acetaldehyde in the interactions of ethanol with neuroamines, In: M. K. Roach, W. M. McIsaac and P. J. Creaven, eds. Biological Aspects of Alcohol, Austin and London: Univ. of Texas Press, p. 233, 1977.
- 10 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. Israel, F. B. Glaser, H. Kalant, R. E. Popham, W. Schmidt and R. G. Smart, Plenum Publ. Corp., 111, 1978.
- 11 N. R. Eade: J. Pharmacol. Exp. Ther. 127 (1959) 29.
- 12 S. S. Schreiber, K. Briden, M. Oratz and M. A. Rothschild: J. Clin. Invest. 51 (1972) 2808.
- 13 S. S. Schreiber, M. Oratz, M. A. Rothschild, F. Reff and C. Evans: J. Molec. Cell. Cardiol. 6 (1974) 207.
- 14 R. L. Veitch, L. Lumeng and T. K. Li: J. Clin. Invest. 55 (1975) 1026.
- 15 H. Baker, O. Frank, R. K. Zitterman, K. Rajan, W. Hoove and C. M. Leevy: Am. J. Clin. Nutr. 28 (1975) 1377.
- 16 J. P. von Wartburg, J. L. Bethune and B. L. Vallee: Biochemistry 3 (1964) 1775.
- 17 K. Moser, J. Papenberg and J. P. von Wartburg: Enzym. Biol. clin. 9 (1968) 447.
- 18 T. M. Schenker, L. J. Teeple and J. P. von Wartburg: Eur. J. Biochem. 24 (1971) 271.
- 19 T. K. Li and L. J. Magnes: Biochem. Biophys. Res. Comm. 63 (1975) 202.
- 20 M. Smith, D. A. Hopkinson and H. Harris: Ann. Hum. Genet. 34 (1971) 25.
- 21 M. Smith, D. A. Hopkinson and H. Harris: Ann. Hum. Genet. 35 (1972) 243.
- 22 M. Smith, D. A. Hopkinson and H. Harris: Ann. Hum. Genet. 36 (1973) 401.
- 23 M. Smith, D. A. Hopkinson and H. Harris: Ann. Hum. Genet. 37 (1973) 49.
- 24 D. Berger, M. Berger and J. P. von Wartburg: Eur. J. Biochem. 50 (1974) 215.
- 25 A. M. Dubied, J. P. von Wartburg, D. P. Bohlken and V. B. Plapp: J. Biol. Chem. 252 (1977) 1464.
- 26 J. P. von Wartburg, J. Papenberg and H. Aebi: Can. J. Biochem. 43 (1965) 889.
- 27 J. P. von Wartburg and P. M. Schürch: Ann. N. Y. Acad. Sci. 151 (1968) 936.
- 28 G. Stamatoyannopoulos, S. H. Chen and M. Fukui: Amer. J. Hum. Genet. 27 (1975) 789.
- 29 M. Fukui and C. Wakasugi: Jap. J. Legal Med. 26 (1972) 46.
- 30 S. Ogata and M. Mizohata: Jap. J. Stud. Alcohol 8 (1973) 33.
- 31 S. Tsukamoto: Jap. J. Stud. Alcohol 8 (1973) 10.
- 32 P. Fenna, L. Mix, O. Schäfer and J. A. L. Gilbert: Canad. Med. Assoc. J. 105 (1971) 472.
- 33 E. T. Reed, H. Kalant, R. J. Gibbins, B. M. Kapur and J. G. Rankin: Canad. Med. Assoc. J. 115 (1976) 851.
- 34 P. H. Wolff: Science 175 (1972) 449.
- 35 P. H. Wolff: Amer. J. Hum. Genet. 25 (1973) 193.
- 36 J. A. Ewing, B. A. Rouse and E. D. Pellizzari: Amer. J. Psychiatry 131 (1974) 206.
- 37 Y. Mizoi and N. Ohga: Jap. J. Legal Med. 17 (1963) 9.
- 38 M. Kinoshita: Japan. J. Stud. Alcohol 9 (1974) 1.
- 39 J. Jiri: Japan, J. Stud. Alcohol 9 (1974) 35.
- 40 Y. Mizoi, T. Tatsuno, J. Jiri, 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.
- 41 A. M. Sauter, D. Boss and J. P. von Wartburg: J. Stud. Alc. 38 (1977) 1680.
- 42 C. J. P. Eriksson: Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 2283.
- 43 T. Koivula, M. Koivusalo and K. O. Lindros: Biochem. Pharmacol. 24 (1975) 1807.
- 44 K. Blum: Alcohol and Opiates: Neurochemical and Behavioral Mechanisms, Academic Press, New York 1977.
- 45 L. R. Meyerson, K. D. McMurtrey and V. E. Davis: Neurochemical Research 3 (1978) 239.
- 46 G. Cohen: Biochem. Pharm. 25 (1976) 1123.
- 47 M. Sandler, S. Bonham Carter, K. R. Hunter and G. M. Stern: Nature 241 (1973) 439.
- 48 R. D. Myers: Clin. and Exp. Research 2, No. 2 (1978) 145.