Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Historische Betrachtungen über Dioxyphenylalanin, Catecholamine und andere biogene Amine

Autor: Guggenheim, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307490

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 610 (09):612.015.33:612.015.348

Historische Betrachtungen über Dioxyphenylalanin, Catecholamine und andere biogene Amine

Von M. Guggenheim

Im Jahre 1913 publizierte *Torquato Torquati* zwei pflanzenbiologische Untersuchungen über das Vorkommen einer stickstoffhaltigen Substanz, die zuerst in den enteiweißten Extraktivstoffen der Keimlinge von Vicia faba, später auch in den Extraktivstoffen der Schoten dieser Leguminose nachgewiesen wurde und die charakteristischen Reaktionen des Brenzcatechins gab. Ich war damals, veranlaßt durch die Arbeiten von *Barger* und *Dale* (1909–10), mit einer Untersuchung über das biochemische und pharmakologische Verhalten einiger Alkyl- und Phenylalkylamine beschäftigt, welche die englischen Forscher zuerst in den Extrakten des Secale cornutum neben den Alkaloiden des Mutterkorns nachgewiesen und wegen ihrer pharmakologischen Wirkung als *sympathicomimetische Amine* bezeichnet hatten, Substanzen, welche ich 1913 wegen ihrer Beziehung zu den Eiweißbausteinen *proteinogene Amine* nannte, eine Bezeichnung, die ich später (1920) durch den umfassenderen Begriff *biogene Amine* ersetzte. Einige dieser Amine waren fast gleichzeitig auch von *Ackermann* und *Kutscher* (1910) aus Mutterkorn oder in bakteriell veränderten eiweißhaltigen Nahrungsstoffen tierischer oder pflanzlicher Provenienz (*Barger* und *Walpole*, 1909; *Barger* und *Dale*, 1911; *Rosenheim*, 1909) nachgewiesen worden (vgl. auch *Barger*, 1914). Sie entstanden auch bei der bakteriellen Decarboxylierung entsprechender Aminosäuren (*Ewins* und *Laidlaw*, 1910, 1913; *Ewins*, 1911; *Ewins* und *Pyman*, 1911).

Da sich die chemische Konstitution des von *Takamine* (1901) rein dargestellten physiologisch aktiven Prinzips der Nebenniere, *Adrenalin* (Epinephrin), durch die von *Stolz* (1904) durchgeführte Synthese als L-Dioxyphenyläthanolmethylamin erwiesen hatte, lag die Vermutung nahe, daß die von *Torquati* (1913) isolierte stickstoffhaltige Substanz eine biologische Vorstufe des Adrenalins sein könnte.

Indem ich mich im wesentlichen an die von *Torquati* gemachten Angaben hielt, gewann ich eine größere Menge der Substanz, deren Elementaranalyse der Formel $C_9H_{11}O_4N$ für *Dioxyphenylalanin* besser entsprach

als der von *Torquati* ermittelten Formel $C_{11}H_{15}O_5N$ oder $C_{11}H_{17}O_5N$ (*Guggenheim*, 1913). Die Anwesenheit des für das Adrenalin charakteristischen Brenzcatechinrestes erhellte aus der Grünfärbung mit Ferrisalzen, der Fällbarkeit des Bleisalzes sowie aus den anderen für den Catecholrest charakteristischen Farb- und Fällungsreaktionen. Für 3,4-Dioxyphenylalanin sprach auch die Bildung von Protocatechusäure in der Alkalischmelze, die Übereinstimmung des N-Gehaltes nach van Slyke und nach Dumas sowie die Zusammensetzung des Tribrom- und des Tribenzoylderivates. Nach oraler Verabreichung schieden Kaninchen und Mensch im Harn Protocatechusäure aus. Das Kaninchen vertrug 1 g/kg ohne merkliche Vergiftungssymptome oder hervortretende pharmacodynamische Wirkungen. Im Selbstversuch stellten sich nach Einnahme von 2,5 g heftige Brechreaktionen ein.

Nachdem die Konstitution der Verbindung eindeutig feststand, interessierte ich dafür *Bruno Bloch*, der damals als Chef der Dermatologischen Abteilung an der Medizinischen Klinik im Bürgerspital Basel arbeitete und schon früh die Bedeutung der Biochemie für die Medizin erkannt hatte. Er schenkte dem Dioxyphenylalanin sofort die größte Beachtung. Sie führte zu der grundlegenden Erkenntnis, daß das Dioxyphenylalanin, das er kurz *Dopa* nannte, das physiologische Substrat ist, an welchem sich die *Dopase*, ein im Pflanzen- und Tierreich verbreitetes Enzym, betätigt, das *Bertrand* (1895) als Tyrosinase, *Batelli* und *Stern* (1912) als Polyphenoloxydase bezeichnet hatten.

Diese Feststellung gab den Impuls für systematische Forschungen über die *Pigmentierung der Haut*, die *Bloch* allein und gemeinsam mit seinen Kollegen *Löffler*, *Lutz*, *Ryhiner*, *Schaaf* u. a. 1916–1927 im Medizinisch-Chemischen Laboratorium in Basel, im sogenannten Asyl, und später als Leiter der Dermatologischen Klinik in Zürich ausführte. Wer diese Arbeiten heute liest, staunt, mit wie viel Umsicht, Gründlichkeit, Geschicklichkeit und Ausdauer *Bloch* und seine Mitarbeiter sich bemüht haben, die damals vorliegenden Erkenntnisse der exakten und beschreibenden Naturwissenschaften, der Histologie, Pathologie und Klinik, und die verfügbaren, relativ beschränkten Untersuchungsmethoden anzuwenden, um das gestellte Problem erfolgreich zu entwickeln. In jeder dieser auf verschiedene Zielpunkte ausgerichteten Untersuchungen traten das Dopa als spezifisches Substrat, die Dopase als spezifisches Enzym für die katalytische Oxydation des Dopa in den Mittelpunkt der Kommentare, die immer auf den Kernpunkt, das Pigmentproblem, ausgerichtet blieben. Bei den histologischen Untersuchungen am Epithel menschlicher und tierischer Haut stand das Problem der Bildung und Ablagerung des Pigmentes im Vordergrund der Betrachtungen. Das

Pigment lagert sich nach den ausgeführten Versuchen hauptsächlich in den Granula der Basalzellen ab, die sich als welliger Streifen zwischen Epidermis und Corion hinziehen. Die Ablagerung zeigt bei verschiedenen Typen der menschlichen und tierischen Haut hinsichtlich Intensität des Pigmentes und Ort der Ablagerung erhebliche Unterschiede, die weitgehend von der phylogenetischen Entwicklungsstufe, von Erbfaktoren, individuellen Dispositionen, Klima und Ernährung abhängen. Als Vorbedingungen für die Bildung des Pigmentes erwiesen sich das Vorhandensein sowohl des Dopa, d. h. des spezifischen Substrats, als auch der Dopase, d.h. des spezifischen Enzyms zur Dopaoxydation und der damit verbundenen Überführung der Melaninvorstufe in Promelanin, Melanin und das Hautpigment. Fehlt aus inneren oder äußeren Umständen Dopa oder Dopase, so zeigen sich Pigmentverarmungen (Vitiligo, Morbus Addison, Albinismus) oder Hyperpigmentosen (Nävi, Chloasma, Epheliden, Melanurie, Melanome, Melanosarcome).

Eine andere Etappe der Enzymforschung wurde durch die Arbeiten von *Ewins* und *Laidlaw* (1910–13) und von *Oehme* (1913) eingeleitet, welche das Schicksal von p-Hydroxyphenyläthylamin (Tyramin), Indoläthylamin (Tryptamin) und Imidazolyläthylamin (Histamin) nach peroraler Eingabe, nach Perfusion der isolierten Leber und des isolierten Herzens sowie nach intravenöser Darreichung an Warmblütern studierten. *Guggenheim* und *Löffler* (1915–16) verfolgten die biochemische Umwandlung von Tyramin und Tryptamin am Hund und an der isolierten Hundeleber und erweiterten diese Versuche auf Isoamylamin, Phenyläthylamin und Cholin. Dabei stellte sich heraus, daß biogene Amine mit endständiger Aminogruppe – Amylamin, Phenyläthylamin, Tyramin, Tryptamin – durch oxydative Desaminierung über die Stufen der entsprechenden primären Alkohole – Tyrosol, Tryptophol, Isoamylalkohol, Phenyläthylalkohol – in die Carbonsäure Isovaleriansäure, Phenylessigsäure, p-Oxyphenylessigsäure und Indol-3-essigsäure übergehen. Unbekannt blieb das Schicksal des Histamins und des Cholins, dessen Umwandlungs- und Entgiftungsprodukte erst viel später ermittelt werden konnten.

Hier beginnen die vertieften enzymologischen Arbeiten von *Hare* und von *Bernheim-Hare* (1928–31) in den USA über Tyraminase, von *Pugh* und *Quastel* (1937), von *Blaschko* und Mitarbeitern (1937) in England über Aminoxydase bzw. Adrenalinoxydase, und von *Zeller* (1940), welcher diese Enzyme in die Gruppen der Mono- und Diaminoxydasen einteilte. Infolge dieser Entwicklung erstreckten sich die enzymologischen Studien, welche anfänglich nur die Biogenese der sympathicomimetischen Amine oder die Gruppe der proteinogenen Amine ins Auge gefaßt hatten, auch auf quartäre Ammoniumbasen wie Cholin und Acetylcholin,

Methyl- und Dimethylaminoäthanol, Betaine und andere einfachere basische und amphotere stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte, die als bekannte Eiweißbausteine und einfache Amine und Alkaloide in der belebten Natur vorkommen (vgl. hierzu auch *Ackermann* und Mitarbeiter), kurz zu jenen Verbindungen, die von mir unter dem Begriff *biogene Amine* zusammengefaßt wurden.

Hier will ich nur noch in aller Kürze andeuten, wie sich das mit dem Dopa zusammenhängende Pigmentproblem und die Vorstellungen über den Verlauf der Biogenese des Adrenalins und anderer Catecholamine bis heute weiter entwickelt haben. Ich stütze mich dabei im wesentlichen auf die zusammenfassenden Übersichten in den Advances of Enzymology über den Stoffwechsel von Phenylalanin und Tyrosin von *Lerner* (1953) und über die Oxydation der Proteine durch Tyrosinase und Peroxydase von *Sizer* (1953).

Die *Melaninbildung*, die nach *Bloch* in einer wellenförmigen Zellschicht zwischen der Cutis und dem Epithel erfolgt, vollzieht sich nicht in Epithelzellen, sondern in *Melanocyten neuralen Ursprungs*, die in diese Zellschicht eingelagert sind. Diese Feststellung geht aus vergleichenden zoologischen, histologischen und embryologischen Untersuchungen hervor, wonach bei Säugetieren Melanocyten in der Haut, in den Augen und in den Hirnhäuten auftreten und unter malignen Veränderungen Melanome bilden können. Die *Tyrosinase*, welche die Pigmentbildung bewirkt, ist in den Mitochondrien des Cytoplasmas der Melanocyten und auch in den Mikrosomen des Zellsaftes enthalten. Tyrosin oxydiert sich unter dem Einfluß von Tyrosinase und Sauerstoff zu Dopa und Dopa zu Dopachinon. Letzteres lagert sich um zur Leucoverbindung des Dopachinons, langsam ohne Mitwirkung der Tyrosinase, rasch in Gegenwart dieses Enzyms. Die Leucoverbindung des Dopachinons oxydiert sich zu dem rot gefärbten Dopachrom, welches sich durch intramolekulare Umwandlungen und Polymerisation in dunkel gefärbtes Melanin verwandelt. Dieses bindet sich an die Proteine der Haut, der Haare und der Augen und verursacht so ihre Pigmentierung.

Die Tyrosinase katalysiert sowohl die Oxydation des Tyrosins zum Dopa wie auch die Oxydation des Dopa zum Dopachinon und zu anderen Reaktionen, welche die Melaninbildung herbeiführen. Sie vereinigt also in sich die Eigenschaften einer *Monophenolase* und einer *Polyphenolase* (vgl. hierzu auch *Kendal*, 1949). Ihre Funktion ist an das Vorhandensein von Cupri-Ionen gebunden, die im Verlauf der Melaninbildung in die Cuproverbindung übergehen. Die Oxydation von Tyrosin zu Dopa erfolgt nur, wenn bereits vorgebildetes Dopa vorhanden ist, was auch mit den Befunden von *Bloch* übereinstimmt.

Verschiedene Untersuchungen über das biochemische Verhalten der fettaromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Dihydroxyphenylalanin und ihrer Decarboxylierungsprodukte Phenyläthylamin, Tyramin und *Dopamin* (Dihydroxyphenyläthylamin) in vivo und in vitro hatten auf biogenetische Beziehungen zu Adrenalin hingewiesen (*Ewins* und *Laidlaw*, 1910; *Schuler*, 1935; *Vinet*, 1940). Den endgültigen und eindeutigen Beweis für den Übergang des Phenylalanins in Adrenalin lieferten Versuche von *Gurin* und *Delluva* (1947) an Ratten, welchen Phenylalanin mit ^{14}C an der α-Stelle und am Carboxyl der Alaninseitenkette intraperitoneal verabreicht worden war. Sie schieden in der Nebenniere Adrenalin ab, welches das isotop-markierte C am endständigen C-Atom der Seitenkette trug. Zu einem analogen Ergebnis führte die Verfütterung von Tritium-markiertem Phenylalanin. Diese Feststellungen beweisen, daß nach der Decarboxylierung des Phenylalanins und der Umwandlung in Adrenalin isotop-markierte C- und H-Atome unverändert an der zweigliedrigen aliphatischen Seitenkette des Adrenalins haften bleiben. Sie erklären jedoch nicht, in welcher Reihenfolge und in welchen Organen Decarboxylierung, oxydative Veränderungen und N-Methylierung stattfinden, Vorgänge, die zur Umwandlung des Phenylalanins in Adrenalin führen. Auch die Versuche mit Phenyläthylamin und Dioxyphenyläthylamin an Schnitten des Nebennierenmarks (*Devine*, 1940; *Vinet*, 1940), die biochemischen Veränderungen bei der Einwirkung der Tyrosinase auf Dioxyphenylalanin in vitro (*Dulière* und *Raper*, 1930) und im menschlichen Organismus (*Medes*, 1932) brachten hierüber keine Aufklärung. In der Niere entsteht aus Tyrosin Tyramin, das in der Nebenniere wahrscheinlich in Dopamin und Noradrenalin übergeht und dort gespeichert wird (*Lerner*, 1953). Dopamin entsteht auch in der Niere aus Dopa.

Über den Abbau von Adrenalin und der Catecholamine durch die Monoaminoxydase sei auf die Monographie von *Pletscher*, *Gey* und *Zeller* (1961) verwiesen.

Zusammenfassung

Die historischen Betrachtungen geben einen Kommentar zu den grundlegenden physiopathologischen Forschungen über die *Pigmentbildung* in der Haut, die von *Bruno Bloch* und seinen Mitarbeitern 1916–1927 im Medizinisch-Chemischen Laboratorium der Medizinischen Klinik der Universität Basel und später in Zürich ausgeführt wurden. Sie basierten auf den Forschungen von *Barger* und *Dale* über *sympathikomimetische Amine* und wiesen auch auf die histologische und biogenetische Bedeutung des Dioxyphenylalanins (Dopa) und der Catecholamine 3,4-Dioxy-

phenyläthylamin (Dopamin), 3,4-Dioxyphenyläthanolamin (Noradrenalin) und 3,4-Dioxyphenyläthanolmethylamin (Adrenalin). Die sympathikomimetischen Amine bildeten auch den Ausgangspunkt für die Betrachtung der in tierischen und pflanzlichen Organismen vorkommenden *biogenen Amine*, einer Gruppe von Alkyl- und Alkanolaminen, Arylalkyl- und Arylalkanolaminen und ihren Derivaten, die im Zellstoffwechsel als Bausteine, Zwischen- und Abbauprodukte von verschiedenartiger physiologischer und pharmakotherapeutischer Bedeutung auftreten und im Zusammenhang mit den verfeinerten Methoden der Enzym- und der Zellforschung bis in die Gegenwart eine zunehmende Bedeutung gewonnen haben.

Résumé

Quelques commentaires historiques servent d'introduction aux travaux physiopathologiques de base, exécutés par *Bruno Bloch* et ses collaborateurs sur la *formation du pigment* dans la peau, à l'Université de Bâle, de 1916–1927, dans le laboratoire médico-chimique de la Clinique médicale, puis plus tard à l'Université de Zurich. Ces travaux s'appuyaient sur les recherches de *Barger* et *Dale* sur les *amines sympathicomimétiques* et démontraient l'importance histologique et biogénétique de la dioxyphénylalanine (Dopa) et des catécholamines 3,4-dioxyphényléthylamine (Dopamine), 3,4-dioxyphényléthanolamine (Noradrénaline) et 3,4-dioxyphényléthanolméthylamine (Adrénaline). Les amines sympathicomimétiques ont servi de point de départ pour l'étude des *amines biogènes*, qui surviennent dans les organismes animaux et végétaux, c'est-à-dire un groupe d'alcoyl- et d'alcanolamines, d'arylalcoyl- et d'arylalcanolamines et de leurs dérivés, qui jouent un rôle dans le métabolisme cellulaire comme élément de constitution, comme produit intermédiaire ou de dégradation, d'importance très diverse au point de vue physiologique ou pharmacothérapeutique. Ces substances ont gagné de plus en plus en importance, en rapport avec les méthodes plus parfaites de l'enzymologie et de la microbiologie.

Riassunto

Le considerazioni di carattere storico illustrano le fondamentali ricerche fisiopatologiche sulla *pigmentogenesi* cutanea che *Bruno Bloch* ed i suoi collaboratori eseguirono dal 1916 al 1927 nel Laboratorio Medico-Chimico della Clinica Medica dell'Università di Basilea, e più tardi a Zurigo. Tali ricerche si basavano sulle indagini di *Barger* e *Dale* sulle *amine simpatico-mimetiche* ed accennavano anche al significato istologico e biogenetico della diossifenilalanina (Dopa) e delle catecolamine 3,4-dios-

sifeniletilamina (dopamina), 3,4-diossifeniletanolamina (noradrenalina) e 3,4-diossifeniletanolmetilamina (adrenalina). Le amine simpatico-mimetiche costituivano pure il punto di partenza per l'esame delle *amine biogene* che si incontrano negli organismi vegetali ed animali; un gruppo d'alcoyl e d'alcanolamine, d'arylalcoyl e d'arylalcanolamine e anche sui derivati che compaiono nel metabolismo cellulare quali componenti strutturali, prodotti intermediari e di scissione dal molteplice significato fisiologico e farmacologico, e che, grazie ai raffinati metodi di indagine istologica ed enzimatica, hanno acquistato una sempre crescente importanza fino ai tempi attuali.

Summary

A historical survey is given as a commentary to the basic researches on the physio-pathology of the formation of pigment in the skin, which were carried out by *Bruno Bloch* and his coworkers (1916–1927) in the Chemical Laboratories of the Medical Clinic of the University of Basle, and later in Zurich. These researches were based on the work of *Barger* and *Dale* on the *sympathicomimetic amines* and showed the histological and biogenetical significance of dioxyphenylalanine (Dopa) and the catecholamines 3,4-dioxyphenylethylamine (Dopamine), 3,4-dioxyphenylethanolamine (Noradrenalin) and 3,4-dioxyphenylethanolmethylamine (Adrenalin). The sympathicomimetic amines also formed the starting point for the consideration of the *biogenic amines* which occur in plant and animal organisms, a group of alcanolamines and arylalcanolamines and their derivatives which appear in the cell metabolism as building stones, as intermediary products and as breakdown products of varying physiological and pharmaco-therapeutic significance. In connection with the refined methods of enzyme and cell research, they have gained continued importance up to the present day.

Ackermann und *Kutscher:* Z. Biol. **54,** 387 (1910); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **69,** 265 (1910). – *Ackermann* u. Mitarb.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **53,** 545; **54,** 1 (1907); **56,** 305 (1908); **60,** 482 (1909); **64,** 91; **65,** 504 (1910); **69,** 265, 273 (1910); Z. Biol. **56,** 87; **57,** 104, 273, 355 (1911); **64,** 44 (1914); **71,** 193; **72,** 177 (1920); **73,** 319; **74,** 67 (1921); Ber. dtsch. chem. Ges. **54,** 1940 (1921); **75,** 315, 325; **77,** 241 (1922); **79,** 113 (1923); **80,** 131, 155, 163, 193 (1924); **85,** 435 (1927); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **183,** 1 (1929); **197,** 135; **203,** 66 (1931); **235,** 115 (1935); **279,** 114 (1943); **281,** 197 (1944); 6. Coll. Ges. Physiol. Chemie, Mosbach, 22./24. 4. 1955, 110; Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **306,** 260; **308,** 270, 274 (1957). – *Barger:* J. chem. Soc. **95,** 1123 (1909). – *Barger:* The Simpler Natural Bases. Longmans, Green & Co., London 1914. – *Barger* und *Dale:* J. Physiol. (Lond.) **38,** Proc. lxvii (1909); **41,** 19 (1910); Proc. chem. Soc. **26,** 128 (1910); Zbl. Physiol. **24,** 885 (1910); J. chem. Soc. **97,** 2592 (1910); J. Physiol. (Lond.) **41,** 499 (1911). – *Barger* und *Walpole:* J. Physiol. (Lond.) **38,** 343 (1909); J. chem. Soc. **95,** 1720 (1909). – *Batelli* und *Stern:* Biochem. Z. **29,** 130 (1910);

Ergebn. Physiol. **12,** 96 (1912). – *Bernheim-Hare:* J. biol. Chem. **93,** 299 (1931). – *Bertrand:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **121,** 166 (1895); **122,** 1215; **123,** 463 (1896); **145,** 1352 (1908). – *Blaschko:* Adrenalin und Sympathin. – The Hormones, Physiology, Chemistry and Application **2,** 601 (1948), Academic Press Inc., New York. – *Blaschko:* Biochim. biophys. Acta **4,** 130 (1950). – *Blaschko, Richter* und *Schlossmann:* J. Physiol. (Lond.) **90,** 1 (1937); Biochem. J. **31,** 2187 (1937). – *Bloch:* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **98,** 226 (1916); Arch. Derm.-Syph. (Berl.) **124,** 129, 209 (1917); Korresp.-Bl. schweiz. Ärz. **1917**: Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. 1921; Arch. Derm.-Syph. (Berl.) **135** (1921); Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **8** (1923); Schweiz. med. Wschr. **1926,** 17; Arch. Derm. Syph. (Berl.) **1926**; Handbuch Haut- u. Geschl.-Kr., Herausgeber Jadassohn, I/1, 434, Springer-Verlag, Berlin 1927. – *Bloch* und *Löffler:* Dtsch. Arch. klin. Med. **121,** 262 (1917). – *Bloch* und *Ryhiner:* Z. ges. exp. Med. **5,** 179 (1917). – *Bloch* und *Schaaf:* Biochem. Z. **162** (1925). – *Bloch* und *Vischer:* Arch. Derm. Syph. (Berl.) **58,** 477 (1911). – *Devine:* Biochem. J. **34,** 21 (1940). – *Dulière* und *Raper:* Biochem. J. **24,** 239 (1930). – *Ewins:* J. chem. Soc. **99,** 270 (1911). – *Ewins* und *Laidlaw:* Proc. chem. Soc. **26,** 343 (1910) (Preliminary Note); J. Physiol. **40,** 275; **41,** 78 (1910); Biochem. J. **7,** 18 (1913). – *Ewins* und *Pyman:* J. chem. Soc. **99,** 339 (1911). – *Guggenheim:* Ther. Mh. **26,** Nov. (1912); **27,** Juli (1913); Biochem. Z. **51,** 369 (1913); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **88,** 276 (1913). – *Guggenheim:* Die biogenen Amine. 1. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1920; 4. Aufl. Karger-Verlag, Basel-New York 1951. – *Guggenheim:* Die biogenen Amine in der Pflanzenwelt. Handbuch der Pflanzenphysiologie, Herausgeber Ruhland, **8,** 889. Springer-Verlag, Heidelberg 1958. – *Guggenheim* und *Löffler:* Biochem. Z. **72,** 303, 325 (1915); **74,** 208 (1916). – *Gurin* und *Delluva:* J. biol. Chem. **170,** 545 (1947). – *Hare:* Biochem. J. **22,** 968 (1928). – *Kendal:* Biochem. J. **44,** 442. – *Jackson* und *Kendal:* Biochem. J. **44,** 477 (1949). – *Lerner:* Advanc. Enzymol. **14,** 73 (1953). – *Löffler:* Z. klin. Med. **87,** 2; Biochem. Z. **85,** 230 (1918). – *Lutz:* Arch. Derm. Syph. (Berl.) **124** (1917); Schweiz. med. Wschr. **51** (1921); Handbuch Haut- u. Geschl.-Kr., Herausgeber Jadassohn, III, 252, Springer-Verlag, Berlin 1929. – *Medes:* Biochem. J. **26,** 917 (1932). – *Oehme:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **72,** 76 (1913). – *Pletscher, Gey* und *Zeller P.:* Fortschr. Arzneimittelforschg. **1961,** 2. Herausgeber Jucker, Verlag Birkhäuser, Basel. – *Pugh* und *Quastel:* Biochem. J. **31,** 286 (1937). – *Rosenheim:* J. Physiol. **38,** 337 (1909). – *Schuler:* Klin. Wschr. **1935/I,** 606. – *Schuler* und *Wiedemann:* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **233,** 253 (1935). – *Schuler, Bernhardt* und *Reindel:* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **243,** 90 (1936). – *Sizer:* Advanc. Enzymol. **14,** 129 (1953). – *Stolz:* Ber. dtsch. chem. Ges. **37,** 4149 (1904). – *Takamine:* Amer. J. Pharm. **73,** 523; J. Physiol. **27,** Proc. XXIX (1901). – *Torquati:* Arch. Farmacol. sper. **15,** 213, 308 (1913). – *Vinet:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **210,** 552 (1940). – *Vischer:* Dissertation Basel, 1911 (aus der Dermatol. Abteilung der Med. Klinik, Basel, Leiter: PD. Dr. B. Bloch). – *Zeller E. A.:* Experientia (Basel) **16,** 399 (1960). – *Zeller E. A.* u. Mitarb.: Helv. chim. Acta **23,** 3 (1940); **24,** 539 (1941).