

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. P. HOLTZ)

Über die Dopadecarboxylase und Histidindecaboxylase des Nervengewebes*

Von

P. HOLTZ und E. WESTERMANN

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Dezember 1955)

Das von HOLTZ u. Mitarb. in Niere, Leber, Darm und Pankreas nachgewiesene Ferment decarboxyliert die Aminosäure 1-3,4-Dioxyphenylalanin (*Dopa*) zu 3,4-Dioxyphenyläthylamin (*Oxytyramin*, *Dopamin*). Die physiologische Bedeutung der von ihm katalysierten Reaktion dürfte u. a. darin bestehen, Ausgangsmaterial für die biologische Synthese der Sympathicusstoffe *Nor-adrenalin* und *Adrenalin* bereitzustellen. Diese wirken im Organismus einmal als Hormone des Nebennierenmarks, sodann als Überträgerstoffe sympathischer Nervenerregungen. Der Nachweis der Dopadecarboxylase auch an den Stellen, an denen die Bildung der Sympathicusstoffe erfolgt bzw. an denen sie ihre Funktionen ausüben, wäre deshalb von besonderem Interesse.

Vor einigen Jahren gelang der Nachweis des Fermentes im *Nebennierenmark* von Rindern und Schweinen (LANGEMANN; HOLTZ u. BACHMANN). Wir fanden, daß Markextrakte sich durch an sich unwirksame *Rindenextrakte* bzw. durch einen in der Nebennierenrinde vorhandenen hitzestabilen und dialysablen Stoff ähnlich wie durch *Pyridoxalphosphat* — das Coferment — aktivieren ließen.

Die Sympathicusstoffe — überwiegend *Nor-adrenalin* — finden sich auch in sympathischen Nerven (v. EULER) und im Gehirn (HOLTZ). Wir haben untersucht, ob sich in sympathischen *Nerven* und *Ganglien* sowie im *Grenzstrang*, *Rückenmark* und *Gehirn* Dopadecarboxylase nachweisen läßt. Zur Erfassung auch kleiner Fermentmengen dienten Ansätze mit *Pyridoxalphosphat*. Zum Vergleich führten wir Versuche mit Nieren- und Nebennierenextrakten durch sowie mit *Oxy- und Dioxyphenylserinen* als Substrat, da auch diese als Vorstufen der Sympathicusstoffe in Frage kommen und Dioxyphenylserin durch die Decarboxylase der Niere angegriffen werden soll (BLASCHKO). Gleichzeitig wurde die *Aminoxydase*-aktivität mit *Tyramin* als Substrat bestimmt.

* Siehe kurze Mitteilung P. HOLTZ u. E. WESTERMANN: Naturwiss. 42, 647 (1955); 43, 37 (1956).

Die *Histidindecaboxylase* wurde als von der Dopadecarboxylase verschiedenes, substratspezifisches Ferment in *Niere* und *Leber* (HOLTZ u. HEISE; WERLE u. HERRMANN), sowie im *Pankreas* und *Darm* nachgewiesen (HOLTZ u. CREDNER). *Histamin* kommt auch in Nerven und Gehirn vor (KWIATOWSKI). Die bei antidromer elektrischer Stimulierung der hinteren Rückenmarkswurzeln bei Hunden auftretende Gefäßerweiterung im segmental entsprechenden Gebiet mit gleichzeitig vermehrter Magensaftsekretion ist auf das Freiwerden von Histamin zurückgeführt worden (UNGAR). In Nerven mit hohem *Nor-adrenalin*gehalt soll auch der Histamingehalt besonders hoch sein (v. EULER u. ÅSTRÖM). Wir haben versucht, Histidindecaboxylase auch in Gehirn und Nerven nachzuweisen.

Methodik

Herstellung der Extrakte: Die meisten Versuche wurden mit Extrakten aus Organen frisch geschächelter Ochsen gemacht. Gehirn und Rückenmark stammten für den betreffenden Versuch vom gleichen Tier; Grenzstrang, Ganglien (ggl. stellata) und Nerven (Milznerven, Hals sympathicus, Vagus, Phrenicus) von 10–20 Tieren. Die Organe wurden auf Eis ins Laboratorium gebracht und nach grober Zerkleinerung mit der Schere im Multimix zu Homogenaten bzw. Phosphatextrakten verarbeitet. Die Extrakte wurden durch Zentrifugieren gewonnen.

1. *Dopadecarboxylase.* Organextrakte wurden mit *l-Dopa* inkubiert und die abgespaltene CO_2 manometrisch in der WARBURG-Apparatur gemessen. Die Gefäße enthielten im Hauptraum $2,5 \text{ cm}^3$ m/15 Natrium-Phosphateextrakt 1:3, pH 6,5 bzw. $7,4 + 0,2 \text{ cm}^3$ Pyridoxalphosphat* (200γ) bzw. Aqua dest.; im Anhang $0,4 \text{ cm}^3$ Aqua dest. (Kontrollansätze) bzw. $0,4 \text{ cm}^3$ einer $0,025 \text{ m}$ Lösung (etwa 2 mg) von *l-Dopa* bzw. *m-Oxy-(erythro)* oder *3,4-Dioxy-(erythro- bzw. threo) phenylserin*** (Versuchsansätze). — N_2 -atmosphäre, $37,5^\circ \text{C}$.

Am Ende des Versuchs wurden $0,3 \text{ cm}^3$ 10%ige H_2SO_4 eingekippt, um die gebundene CO_2 freizusetzen.

2. *Aminoxydase.* Organextrakte wurden mit Tyramin inkubiert und die O_2 -Aufnahme manometrisch in der WARBURG-Apparatur gemessen. Die Gefäße enthielten im Hauptraum $2,5 \text{ cm}^3$ Organextrakt wie oben, pH 7,4; $0,25 \text{ cm}^3$ NaCN m/50; $0,25 \text{ cm}^3$ Semicarbazid m/10; — im Einsatz $0,2 \text{ cm}^3$ KOH/NaCN; — im Anhang $0,2 \text{ cm}^3$ einer $0,2 \text{ m}$ Lösung (etwa 7 mg) von Tyraminhydrochlorid. — O_2 -atmosphäre, $37,5^\circ \text{C}$.

Nach eingetretenem Temperatúrausgleich wurden die Substratlösungen aus den birnenförmigen Anhängen in den Hauptraum eingekippt. Die Fermentaktivitäten werden in der Tabelle in $\text{mm}^3 \text{ O}_2$ pro 1 g Gewebe und 2 Std ausgedrückt.

3. *Histidindecaboxylase.* Natriumphosphateextrakte (m/15, pH 7,4) aus Nerven und Gehirn von Rindern (1:3) wurden mit 10 mg Histidin pro Kubikzentimeter unter Zusatz von 100γ Pyridoxalphosphat pro Kubikzentimeter in N_2 -atmosphäre unter Toluol 24 Std bei 37°C inkubiert. Der Histamingehalt wurde am isolierten Meerschweinchendarm getestet (20 cm^3 Tyrodebad, Atropin 10^{-7}). Als Kontrollen dienten histidinfreie, sonst gleichbehandelte Extrakte, denen vor der Austestung

* Der Fa. Hoffmann La Roche danken wir für die Überlassung von Versuchsmengen.

** Herrn Prof. EHRHART, Farbwerke Hoechst, danken wir für die freundliche Überlassung.

die entsprechende Histidinmenge zugesetzt wurde. — Die Histidindecaboxylase-aktivität ist in der Tabelle in γ Histamin ausgedrückt, das — auf 1 g Gewebe bezogen — aus Histidin während der Inkubation zusätzlich gebildet wurde.

Ergebnisse

1. Dopadecarboxylase und Aminoxydase

Die Tab. 1 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse, die in mehreren Einzelversuchen mit jedem der untersuchten Organe erhalten wurden. Es ergibt sich eine charakteristische Verteilung der Fermentaktivität auf die verschiedenen Anteile des Nervensystems.

Die höchste Aktivität besitzen *postganglionäre* sympathische Nerven (Milznerven), sympathische *Ganglien* (ggl. stellata) und *Grenzstrang* (Nr. 1 bis 3). Wesentlich schwächer decarboxylieren *Rückenmark* und *Stammhirn* (Nr. 4 und 5), am schwächsten die *Gehirnrinde* (Nr. 6).

Tabelle 1. *Dopadecarboxylase- und Aminoxydaseaktivität*

WARBURG-Apparatur: Die Fermentaktivität ist in $\text{mm}^3 \text{CO}_2$ bzw. $\text{O}_2/120 \text{ min}$ ausgedrückt und für 1 g Frischgewebe berechnet. Die Ansätze enthielten 2–3 cm^3 Phosphatextrakt + 0,2 cm^3 Pyridoxalphosphat (200 γ) sowie Dopa bzw. Tyramin.

Die Leerwerte sind in Abzug gebracht (siehe Methodik)

Nr.	Rinderorgane (Phosphatextrakte)	Dopadecarboxylase $\text{mm}^3 \text{CO}_2/\text{g}/120 \text{ min}$	Aminoxydase $\text{mm}^3 \text{O}_2/\text{g}/120 \text{ min}$
1	Milznerven	310, 370, 510, 530	445
2	Gangl. stellatum . .	308, 400	270
3	Grenzstrang	265, 290	257
4	Rückenmark	85, 108, 110, 117, 138, 180	130, 164
4a	Medulla oblongata .	106, 118, 126	
5	Stammhirn	60, 66, 95, 104, 105, 117, 128, 138	440, 500, 575
5a	Hypothalamus	130, 175	
5b	Thalamus	68, 120	
5c	Nucl. caudatus . . .	111, 120, 174	
6	Gehirnrinde	5, 12, 28, 29, 38	240, 285
7	Halssympathicus . .	16, 32	45, 34
8	Halsvagus	4, 8, 11	14
9	N. Phrenicus	0	0

Extrakte aus dem *präganglionären* Halssympathicus (Nr. 7), der mit dem Vagus in gemeinsamer Scheide verläuft, sind mindestens 10fach schwächer wirksam als Extrakte aus den rein *postganglionären* Milznerven. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der Halssympathicus auch *postganglionäre* Fasern beigemischt enthält, die z. B. aus dem ggl. stellatum stammen. Die — noch geringere — Wirksamkeit von

Halsvagusextrakten (Nr. 8) dürfte auf einer Beimischung sympathischer Fasern beruhen, deren vollkommene Abtrennung kaum möglich ist. *Phrenicusextrakte* sind unwirksam (Nr. 9).

Bei einem Vergleich der ebenfalls in der Tab. 1 wiedergegebenen Werte für die *Aminoxydase*- mit denjenigen der *Dopadecarboxylaseaktivität* ergibt sich eine gewisse Proportionalität in den einzelnen Abschnitten des Nervensystems. Nur das Gehirn enthält unverhältnismäßig viel Aminoxydase.

Auffällig ist die starke *Aktivierbarkeit* der Dopadecarboxylierung durch *Pyridoxalphosphat*. Die Abb. 1 zeigt gleichzeitig, daß in den mit Dopa inkubierten Extrakten der Abspaltung von CO_2 die Entstehung einer presorisch wirksamen Substanz entspricht. In *Gehirnextrakten* wäre der Nachweis des Fermentes ohne Zusatz des Cofermentes überhaupt nicht möglich gewesen. Das wird besonders deutlich bei einem Vergleich mit dem Verhalten der *Oxy- und Dioxyphenylserine*.

2. Decarboxylierung von Oxy- und Dioxyphenylserinen

Die Phenylserine werden durch Nerven-, Gehirn- und Rückenmarksextrakte unvergleichlich schwächer und langsamer decarboxyliert als Dopa. Bemerkenswert ist, daß — im weiteren Gegensatz zu Dopa — ihre Decarboxylierung durch Pyridoxalphosphat nur wenig aktiviert wird (Tab. 2, Nr. 1—4).

Die in der Tab. 2 aufgeführten Beispiele entsprechen Versuchen, in denen die 4 verschiedenen Substrate gleichzeitig mit je $2,5 \text{ cm}^3$ des gleichen Extraktes inkubiert wurden. Aus einem in der Abb. 2 kurvenmäßig dargestellten Versuch mit Milznervenextrakt ist die verschiedene *Geschwindigkeit* der Decarboxylierung von Dopa und Oxyphenylserin zu ersehen.

Auch Nierenextrakte decarboxylieren Dopa viel stärker und schneller als die Phenylserine (Tab. 2, Nr. 5 und 6), und auch hier aktiviert Pyridoxalphosphat kaum.

Das gleiche trifft für *Nebennierenextrakte* zu: *Schweine*nebenniere decarboxyliert, wie wir schon vor mehreren Jahren gefunden hatten (HOLTZ u. BACHMANN), Dopa sehr gut; die Phenylserine werden auch bei Zusatz von Pyridoxalphosphat fast überhaupt nicht angegriffen (Tab. 2, Nr. 11

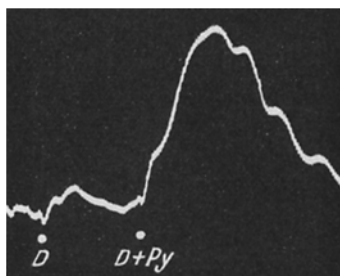


Abb. 1. Aktivierung der Dopadecarboxylase durch Pyridoxalphosphat. Katze 1,8 kg. Pernoctonnarkose. 4 mg Hibernon (p-Brombenzyl- α -pyridyl-dimethylamino-äthylaminhydrochlorid) als Antihistaminicum. Atropin sulf. 1 mg/kg. Injektion von $0,2 \text{ cm}^3$ eines enteweißten Inkubates (60 min bei 37° C in N_2) von D: Milznervenextrakt + Dopa (2 mg); D + Py: Milznervenextrakt + Dopa (2 mg) + Pyridoxalphosphat (200 γ)

Tabelle 2. *Decarboxylierung von Dopa und Oxy- bzw. Dioxyphenylserinen*
 WARBURG-Apparatur: Ansätze = 2,5 cm³ Organextrakt; 0,4 cm³ Substrat (0,025 mol); 0,2 cm³ Pyridoxalphosphat (Py), 200 γ. Die Leerwerte sind in Abzug gebracht

Nr.	Organe (Phosphatextrakte)	pH	mm ³ CO ₂ /60 min							
			<i>Dopa</i>		[l]- <i>m</i> - <i>Oxyph. S.</i>		[e] <i>Dioxyph.</i> <i>S.</i>		[th] <i>Di-</i> <i>oxyph. S.</i>	
			—	Py	—	Py	—	Py	—	Py
1	Milznerven (Rind) 1:5 .	6,5	16	98	4	8	0	4	0	2
2	„ „ 1:2 .	7,4	21	128	19	23	12	17	0	0
3	Gehirn (Rind) 1:2 . .	7,4	0	26	1	4	0	3	0	0
4	Rückenmark (Rind) 1:2	7,4	6	30	3	4	3	5	0	0
5	Niere (Schwein) 1:3 . .	7,4	102		26		27		10	
6	„ „ 1:3 . .	6,5	146		27		33		7	
6a	„ „ 1:20 .	6,5	21	123	6	8				
7	Nebennierenmark (Rind) 1:2	7,4	36	128	25	35	24	32	6	8
8	Nebennieren (Rind) 1:3	6,5	14	98		9		11		
9	„ „ 1:3	6,5		162		11		10		0
10	„ „ 1:3	6,5		167		24		29		15
11	Nebennieren (Schwein) 1:3	6,5		159		7		1		1
12	Nebennieren (Schwein) 1:3	7,4		132		0		0		0

und 12). In Versuchen mit *Rindernebenniere* läßt sich die Dopadecarboxylierung durch Pyridoxalphosphat auf das 4—6fache steigern, die der Phenylserine hingegen kaum nennenswert (Tab. 2, Nr. 7—10)*.

3. Histidindecarboxylase

Aus der Tab. 3 ist zu erkennen, daß *Milznerven* und *ggl. stellatum*, deren Dopadecarboxylaseaktivität besonders hoch ist, auch *Histidin* besonders gut decarboxylieren. Die Aktivität beider Fermente sinkt dann in *Rückenmark*, *Stammhirn* und *Gehirnrinde* stark ab. Andererseits findet sich in *Vagus* und *Phrenicus*, die praktisch frei von Dopadecarboxylase und Nor-adrenalin sind, aber Histamin enthalten, eine höhere Histidindecarboxylaseaktivität, die allerdings bei weitem nicht an diejenige der nor-adrenalinreichen — und histaminhaltigen — postganglionären

* WERLE, E. (Naturwiss. 42, 371 (1955) fand demgegenüber mit Pyridoxalphosphat im Rindernebennierenmark eine Aktivitätssteigerung der „Serindecarboxylase“ auf etwa das Dreifache.

sympathischen Nerven (Milznerven) und der Ganglien (ggl. stellata) heranreicht.

Die Abb. 3 gibt ein Beispiel für die Austestung eines mit Histidin inkubierten Milznervenextraktes und eines Kontrollansatzes.

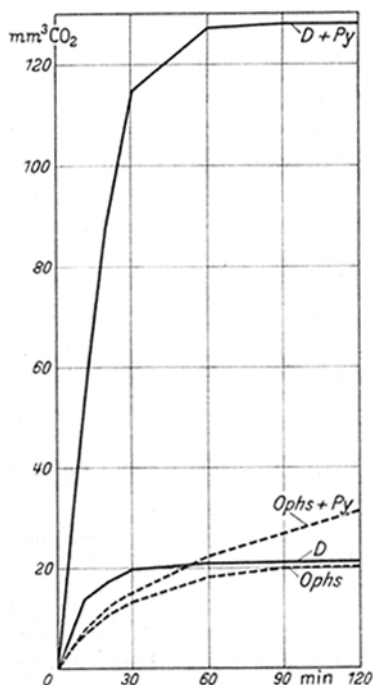


Abb. 2

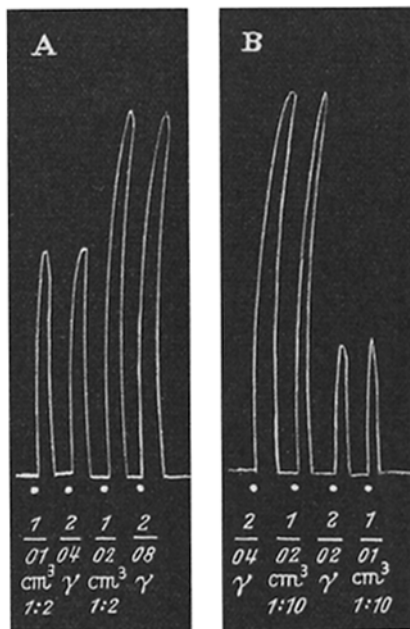


Abb. 3

Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Decarboxylierung von Dopa und Oxyphenylserin. WARBURG-Apparatur: manometrische Messung der abgespaltenen CO_2 . Versuchsanordnung siehe Methodik. Versuchsansatz: 1. 2,5 cm³ Milznervenextrakt 1:3 (pH 6,5); 2. je 0,4 cm³ (0,025 mol) Substratlösung: D = Dopa; Ophs = m-Oxy(erythro)phenylserin. Py = 200 γ Pyridoxalphosphat

Abb. 3. Histidindecaboxylase. Austestung folgender Inkubate (24 Std bei 37° C in N_2) am atropinisierten Meerschweinchenileum (siehe Methodik). A: 5 cm³ Milznervenextrakt (Rind) 1:3, pH 7,4, 0,05 cm³ Pyridoxalphosphat (500 γ). Vor der Austestung Zusatz von 1 cm³ Histidin (50 mg). Ergebnis: 0,2 cm³ (1:2) = 0,8 γ Histamin; 1 cm³ Originalansatz = 8 γ Histamin. 1: Extrakt; 2: Histamin B: wie A, jedoch mit 50 mg Histidin inkubiert. Ergebnis: 0,2 cm³ (1:10) = 0,4 γ Histamin; 1 cm³ Originalansatz 20 γ Histamin. 1: Inkubat; 2: Histamin

Bemerkungen

1. Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit scheint uns zu sein: 1. daß die *Dopadecarboxylase* — das Ferment, dessen physiologische Aufgabe in der Bereitstellung von Muttersubstanz für die Biosynthese der Sympathicusstoffe besteht — nicht nur in den großen parenchymatösen Organen vorkommt, sondern auch da, wo die Sympathicusstoffe ihre wichtigste Funktion ausüben, — im sympathischen Nervensystem;
2. daß die *Dopadecarboxylaseaktivität* der verschiedenen Anteile des

sympathischen Systems ihrem Nor-adrenalin (Arterenol)-gehalt parallel geht, dessen Kenntnis wir den Untersuchungen U. S. v. EULERS verdanken, indem z. B. die nor-adrenalinreichen sympathischen *Ganglien* und die *postganglionären* — „arterenergischen“ — Nervenstrecken auch eine besonders hohe Fermentaktivität besitzen, während sich in den nor-adrenalinarmen präganglionären — „cholinergischen“ — Nervenstrecken ähnlich wie in Vagus und Phrenicus nur eine kaum nachweisbare Decarboxylaseaktivität findet. Auch im Gehirn scheint die von M. VOGT näher

Tabelle 3. Histidindecaboxylase
Die Fermentaktivität ist in γ Histamin ausgedrückt, das zusätzlich während der Inkubation aus zugesetztem Histidin gebildet wurde (siehe Methodik)

Nr.	Rinderorgane (Phosphatextrakte)	Histaminbildung γ/g
1	Milznerven	68
2	Ggl. stellatum	46
3	N. Phrenicus	16
4	N. Vagus	11
5	Rückenmark	7
6	Stammhirn	5
7	Gehirnrinde	1

untersuchte Topographie der Nor-adrenalinverteilung mit derjenigen der Dopadecarboxylase übereinzustimmen, indem wir in den relativ nor-adrenalinreichen Kernregionen des Stammhirns auch eine hohe Dopadecarboxylaseaktivität finden, während die Hirnrinde praktisch unwirksam ist. Diese Befunde machen die Annahme vielleicht unnötig, daß den Ganglien und postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems die für die Bildung

der Überträgerstoffe erforderliche Muttersubstanz — Oxytyramin (Dopamin) — auf dem Blutwege zugeführt werden müsse, da alle Bedingungen für ihre Entstehung an Ort und Stelle gegeben sind.

In diesem Zusammenhang verdient die außerordentlich starke Aktivierbarkeit der Dopadecarboxylase des Nervengewebes durch Pyridoxalphosphat oder — anders ausgedrückt — das im Nervensystem anscheinend bestehende mengenmäßige Mißverhältnis zwischen Apo- und Coferment besonderes Interesse. Die Erfahrung, daß selbst in konzentrierten Gehirnhomogenaten ohne Zusatz von Pyridoxalphosphat der Nachweis der Dopadecarboxylase nicht möglich gewesen wäre, läßt die Annahme nicht abwegig erscheinen, daß im Nervensystem tatsächlich ein relativer — *physiologischer* — Mangel an Coferment besteht, unbeschadet der Tatsache, daß die Dopadecarboxylase ein besonders stark dissoziierendes Proteid ist. Daraus ließe sich dann vielleicht weiter folgern, daß das Coferment bzw. seine Muttersubstanz *Pyridoxin* oder *Vitamin B₆* — in ganz besonderem Maße „limiting factor“ der Fermentaktivität — ein Regulator für die Bildung der Überträgerstoffe der Nervenwirkung und damit für den Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems von Bedeutung ist.

2. In früheren Untersuchungen über die *Spezifität* der Aminosäuren-decarboxylasen fanden wir, daß *Tyrosin* (p-Oxyphenylalanin) kein Substrat der tierischen Dopadecarboxylase ist (HOLTZ, CREDNER u. WALTER). Dieser Befund wurde von BLASCHKO u. Mitarb. bestätigt und dahin erweitert, daß nur solche Phenylalanine durch Dopadecarboxylase angreifbar sind, die eine phenolische OH-Gruppe entweder in der *Ortho*- oder *Metastellung* besitzen. So wurden — wenn auch bei weitem nicht so gut wie Dopa (1-3,4-Dioxyphenylalanin) — o- und m-Tyrosin, ferner 1-3,5-Dioxyphenylalanin vom Ferment decarboxyliert. Es ist deshalb verständlich, daß *Phenylserine* mit einer m-OH-Gruppe bei der Inkubation mit dopadecarboxylasehaltigen Organextrakten CO₂ abspalten, wie das die untersuchten Oxy- und Dioxyphenylserine tun. Ihre Affinität zum Ferment ist aber größenordnungsmäßig von derjenigen des Dopa verschieden: die Decarboxylierung erfolgt weit langsamer und ist durch Pyridoxalphosphat — das Coferment — viel weniger aktivierbar als die Dopadecarboxylierung. *Threo*-3,4-Dioxyphenylserin wurde am schlechtesten decarboxyliert. Das ist deshalb besonders bemerkenswert, weil gerade dieses Phenylserin durch CO₂-abspaltung direkt in *l*-Noradrenalin übergehen würde.

Wir konnten ferner in früheren Untersuchungen zeigen, daß die Affinität eines Fermentes zu einem bestimmten Substrat organ- und artspezifische Unterschiede aufweist, indem z. B. die Mono-aminoxidase der Katzenleber oder -niere andere Amine bevorzugt abbaut als das Ferment der entsprechenden Meerschweinchenorgane (HOLTZ u. BÜCHSEL). Wenn deshalb die Phenylserine durch Extrakte aus Schweinenebnieren, die eine hohe *Dopadecarboxylaseaktivität* besitzen, praktisch nicht angegriffen werden, wohl aber durch *Rindernebnierenextrakte*, so braucht das nicht notwendig für die Existenz einer von der Dopadecarboxylase verschiedenen „Serindecaboxylase“ zu sprechen, wäre vielmehr mit der Vorstellung vereinbar, daß auch die Serine Substrate der Dopadecarboxylase sind, daß nur die Decarboxylierungsgeschwindigkeit eine geringere ist.

Wenn somit auch die im Vergleich mit Dopa weitaus geringere Affinität der Oxy- und Dioxyphenylserine zum Ferment, ferner die Tatsache, daß im Gegensatz zu Dopa ihr Vorkommen im Tierkörper unseres Wissens bisher nicht erwiesen ist, dafür spricht, daß nicht sie, sondern *Dopa* die Muttersubstanz der Sympathicusstoffe im Nervensystem ist, so wäre doch für die endgültige Beweisführung der *Nachweis von Oxytyramin* im dopadecarboxylasehaltigen Nervengewebe erforderlich. Dieser Nachweis wird in einer folgenden Arbeit von H. J. SCHÜMMANN erbracht.

Summary

1. In extracts of different parts of the nervous system the activity of *l*(-)*dopa decarboxylase* is determined manometrically by measuring the formation of carbon dioxide in nitrogen-atmosphere. Highest activity is found in extracts of *postganglionic* sympathetic nerves (splenic nerves), sympathetic ganglia (ggl. stellatum) and the *sympathetic trunk*; lower

activity in extracts of the *spinal cord* and *brain stem*; lowest activity—nearly none—in *cerebral cortex*. Extracts of *praeganglionic* sympathetic nerves and of the *Vagus* have very low, the *phrenic* nerve none activity.

2. Addition of *pyridoxalphosphate*—the codecarboxylase—raises the activity of the extracts four to five fold. In brain extracts only by addition of pyridoxalphosphate dopa decarboxylase activity is detectable.

3. *m-Hydroxy-* and *Dihydroxyphenylserine* were only very little decarboxylated. Pyridoxalphosphate scarcely activated.

4. The activity of *histidine-decarboxylase* was determined by incubating the extracts with l-histidine and testing the histamine content of the incubated extracts on the isolated guinea-pig ileum. Highest activity was found in *splenic nerves* and in the *ggl. stellatum*, lower activity in the *phrenic* and *vagal* nerve, lowest in the *spinal cord*, *brain-stem* and *cerebral cortex*.

5. The results strongly indicate, that the formation of *hydroxytyramine* by l (-) dopa decarboxylase not only represents an intermediary step in the *nor-adrenaline synthesis*, but that this synthesis can be performed by the nervous tissue itself.

Literatur

- BLASCHKO, H.: Brit. J. Pharmacol. **3**, 315 (1948); **5**, 431 (1950). — BLASCHKO, H. u. Mitarb.: J. of Physiol. **101**, 337 (1942); **108**, 427 (1949); **110**, 482 (1950). — EULER, U. S. v.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **13**, 1 (1946). — J. of Physiol. **105**, 26, 38 (1946). — EULER, U. S. v., u. A. ÅSTRÖM: Acta physiol. scand. (Stockh.) **16**, 97 (1948). — HOLTZ, P. u. Mitarb.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **191**, 87 (1938); **199**, 145 (1942); **200**, 356 (1942). — Erg. Physiol. **44**, 230 (1941). — HOLTZ, P., u. F. BACHMANN: Naturwissenschaften **39**, 116, 235 (1952). — HOLTZ, P.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **20**, 354 (1950). — HOLTZ, P., u. R. HEISE: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **186**, 377 (1937). — Naturwissenschaften **1937**, 201. — Klin. Wschr. **1937**, 1561. — HOLTZ, P., u. K. CREDNER: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **193**, 688 (1939). — HOLTZ, P., K. CREDNER u. H. WALTER: Z. physiol. Chem. **262**, 111 (1939). — HOLTZ, P., u. H. BÜCHSEL: Z. physiol. Chem. **272**, 201 (1942). — KWIATOWSKI, H.: J. of Physiol. **102**, 32 (1943). — LANGEMANN, H.: Brit. J. Pharmacol. **6**, 318 (1951). — SCHÜMANN, H. J.: Naturwissenschaften **43**, 37 (1956). — Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **227**, 566 (1956). — UNGAR, G.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **118**, 620 (1935). — VOGT, M.: J. of Physiol. **123**, 451 (1954). — WERLE, E., u. H. HERRMANN: Biochem. Z. **291**, 105 (1937).

Prof. Dr. P. HOLTZ, Frankfurt/M., Ludwig-Rehn-Str. 14, Pharmacol. Institut der Universität