

Summary

Time is measured by timekeepers the oldest of which are clepsydrae and sand-glasses. In the Middle Ages, the lamp timekeeper was used. The first foliot clocks appeared about 1360, and the first pendulum clock, planned by Huygens, in 1657. The diapason clock, which uses the vibrations of a tuning-fork, was built by JULES LISSAJOUS in 1857.

The crystal clock is the most modern timekeeper. It is based upon piezoelectricity discovered in 1880 by the CURIE brothers. Since 1921 quartz oscillators have been used for the control of frequencies.

The Observatory of Neuchâtel has two crystal clocks built by the Oscilloquartz department of Ebauches S.A. in Neuchâtel. The year regulated by a small quartz

crystal, the frequency of which is of 100 c/s. To control a crystal clock, its correction is taken to be a function of the second degree of time, and each astronomical determination of time gives a dot on the curve representing the correction which is a parabola. By means of the method of least squares, we can determine the constants of this parabola; and the differences between the observed corrections and the computed corrections allow us to measure the variations of the earth's rotation.

It is also possible to compare the frequency of crystal clocks with the frequency of the broadcasting station at Droitwich in England. Precision of measurement is about 1/10,000 s. The precision of a clock compared with another clock measured by a frequency comparator, is very high. The daily error is never more than 0.2 ms.

Die Wirkung synaptotroper Substanzen auf gewisse efferente und afferente Strukturen des autonomen Nervensystems

Von H. KONZETT und E. ROTHLIN¹, Basel

Die Nikotinwirkung auf die Synapsen des vegetativen Systems, die in einer primären Erregung und sekundären Lähmung besteht, wurde von SCHMIEDEBERG schon 1870 am Herzvagus aus scharfsinnigen Experimenten erschlossen²; er lokalisierte den Nikotineffekt in die «Zwischenapparate» zwischen Vagusnerv und Vagusnerv-Endigung. LANGLEY gelang der Nachweis dieser typischen Nikotinwirkung 1889 am sympathischen Ganglion³. Mit Hilfe des Nikotintestes konnte LANGLEY in der Folge in systematischen Untersuchungen seine Lehre von den Umschaltstellen des autonomen Nervensystems, den Synapsen, begründen. So charakteristisch erwies sich die Nikotinwirkung auf die autonomen Ganglien, dass «nikotinartig» in der Folge ein fester Begriff für einen bestimmten Wirkungstypus wurde. Bei der Untersuchung der nikotinartigen Wirkung quaternärer Ammoniumbasen fanden BURN und DALE 1914 im Tetraäthylammonium eine Substanz mit nur lähmender Wirkung⁴. Dieser Befund wurde 1926 von HUNT⁵ bestätigt. Aber erst durch die neuerliche eingehende Untersuchung der Tetraäthylammoniumverbindung von ACHESON und MOE (1945/46) wurde das allgemeine Interesse an ganglionär blockierenden Substanzen geweckt⁶. In den Methoniumverbindungen entdeckten PATON und ZAIMIS bald

nachher (1948) ganglionär blockierende Substanzen von besonderer Wirksamkeit¹.

Weder Nikotin noch die anderen bisher bekannten *synaptotropen*, das heisst an vegetativen Ganglien wirksamen Substanzen entfalten ihre Wirkung ausschliesslich an den synaptischen Strukturen. Am Ganztier kann daher der ganglionäre Effekt im Rahmen der Gesamtwirkung maskiert sein. Zum Studium der reinen synaptotropen Wirkung sind deshalb Versuche an einem *isolierten Ganglion* vorzuziehen.

Infolge anatomisch günstiger Verhältnisse ist es möglich, das *obere sympathische Halsganglion der Katze isoliert zu durchströmen* und auf diese Weise Pharmaka elektiv an die Synapsen heranzubringen. Die so applizierten Substanzen können an den präganglionären Nervenendigungen, an den Ganglienzellen selbst und an den hier beginnenden postganglionären Fasern wirken. Werden die präganglionären Nervenendigungen durch eine dem Durchströmungsexperiment vorangegangene Durchtrennung der präganglionären Fasern zur Degeneration gebracht, so ist die Wirkung der mit der Durchströmungsflüssigkeit zugeführten Pharmaka auf das postganglionäre Neuron beschränkt, nämlich auf die Ganglienzellen und den Beginn der postganglionären Fasern. Zur Erfassung der an den ganglionären Synapsen ausgelösten Wirkungen können die Aktionsströme von den postganglionären Nervenfasern abgeleitet oder die Reaktion eines von diesen Nerven versorgten Erfolgsorgans gemessen werden.

¹ Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG., Basel.

² Zit. bei W. HEUBNER, Arch. exp. Pathol. 204, 33 (1947).

³ J. N. LANGLEY und W. L. DICKINSON, Proc. Roy. Soc. 46, 423 (1889).

⁴ J. H. BURN und H. H. DALE, J. Pharm. exp. Therap. 6, 417 (1914/15).

⁵ R. HUNT, J. Pharm. exp. Therap. 28, 367 (1926).

⁶ G. H. ACHESON und G. K. MOE, J. Pharm. exp. Therap. 87, 220 (1946).

¹ W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Nature 162, 810 (1948).

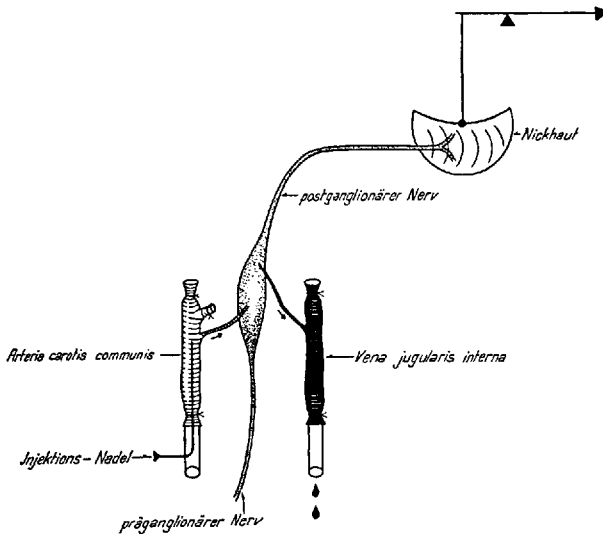


Abb. 1. Das isoliert durchströmte obere Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan (siehe Text).

Das isoliert durchströmte obere Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan (siehe Abb. 1) erweist sich als ein geeignetes Modell zum Studium synaptotroper Effekte (Methode nach KIBJAKOW¹). Das Ganglion wird von der Arteria carotis communis aus, nach Abbindung aller Äste ausser den zum Ganglion führenden, mit Locke-Lösung durchströmmt, die aus der Vena jugularis interna oder aus einer tieferen, zur Vena vertebralis ziehenden Vene wieder abfließt, ohne zu anderen Organen zu gelangen. Das Ganglion kann durch chemische Reize (ganglionnahe Injektion von Wirkstoffen) oder durch elektrische Reizung der präganglionären Nervenfasern erregt werden. Über die intakt gebliebenen postganglionären Nervenfasern gelangt der Reiz zur Nickhaut und bewirkt hier eine Verkürzung der glatten Muskulatur. Die Nickhautkontraktionen lassen sich quantitativ messen und dienen zur Auswertung der ganglionären Wirksamkeit der untersuchten Substanzen. Wird der Halssympathicus 1–4 Wochen vor dem Durchströmungsexperiment (aseptisch) durchschnitten, so zeigt das »denervierte« Ganglion eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber den meisten Wirkstoffen².

¹ A. W. KIBJAKOW, Pflügers Arch. 232, 432 (1933).

² W. B. CANNON, Amer. J. Med. Sci. 198, 737 (1939).

Am isoliert durchströmten oberen Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan sind im Lauf der letzten Jahre eine Reihe von Wirkstoffen auf ihre synaptotropen Eigenschaften untersucht worden. Diese sind teils fördernder, teils hemmender Art.

Die fördernden Eigenschaften äussern sich an der Nickhaut »manifest« oder bleiben »latent«. Um eine manifest erregende Wirkung handelt es sich, wenn die Ganglienzellen direkt erregt werden und eine Nickhautkontraktion erfolgt. Wird hingegen unter dem Einfluss gewisser Stoffe lediglich der Effekt von Acetylcholin und/oder anderen ganglionären Reizmitteln verstärkt, so liegt eine latent erregende Wirkung vor. Um diese an der Nickhaut sichtbar werden zu lassen, ist die nachfolgende Verabreichung eines manifesten Ganglienerregers oder Reizung des präganglionären Nerven notwendig.

Die hemmenden Eigenschaften sind dadurch gekennzeichnet, dass bei präganglionärer Reizung die Bildung des Reizüberträgerstoffes an den Nervenendigungen ausbleibt (zum Beispiel durch Lokalanästhetika¹) oder dass die Ganglienzellen gegenüber der Reizwirkung körpereigener und körperfremder Substanzen weniger empfindlich oder unerregbar werden (zum Beispiel durch Salze quaternärer Basen²). Zum Nachweis dieser Hemmwirkung, die am durchströmten oberen Halsganglion mit der Nickhaut als Testorgan latent ist, müssen die synaptischen Strukturen chemisch oder elektrisch gereizt werden. Der Hemmeffekt ist dann an der Abschwächung der Reizwirkung festzustellen.

In die Gruppe der am durchströmten Ganglion manifest fördernden Substanzen gehören so verschiedenartige Substanzen und Körperklassen, wie Acetylcholin³, Cholin⁴, Cholazyl⁵, Nikotin⁶, Lobelin⁷, organische Phosphatverbindungen, wie ATP und Kreatinphosphat⁸, anorganische Phosphate⁸, Natriumcitrat⁸, KCl⁶,

¹ A. M. HARVEY, Bull. J. Hopkins Hosp. 65, 223 (1939).

² T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. 2, 268 (1947).

³ W. FELDBERG und J. H. GADDUM, J. Physiol. 81, 305 (1934). – W. FELDBERG und A. VARTAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

⁴ W. FELDBERG und A. VARTAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

⁵ F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

⁶ W. FELDBERG und A. VARTAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).

⁷ H. KONZETT, Arch. intern. Pharmacodyn. 85, 446 (1951).

⁸ W. FELDBERG und C. O. HEBB, J. Physiol. 107, 210 (1948).

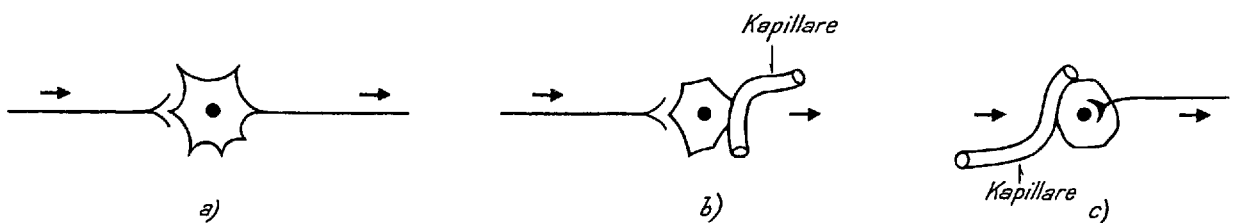


Abb. 2. Strukturen des autonomen Nervensystems (schematisch, siehe Text). a) Sympathisches Ganglion: Erregungsübertragung von der präganglionären Nervenfasern auf die Ganglienzelle und Fortleitung in der postganglionären Nervenfasern. b) Nebennierenmark: Erregungsübertragung von der präganglionären Nervenfasern (N. splanchnicus) auf die Markzelle und Freisetzung von Adrenalin ins Blut. c) Glomus caroticum: Erregungsübertragung von der Epitheloidzelle, die auf Änderungen der Blutbeschaffenheit anspricht, auf die afferente Nervenfasern.

NH₄Cl¹, BaCl₂², Pilocarpin², Veratrumalkaloide³, Salze quaternärer Basen, wie von Tetramethylammonium⁴ und dem muskarinähnlichen Äthyl-trimethylammoniumpropandiol⁵, und gelegentlich Histamin⁶. *Latent fördernde Substanzen* am durchströmten Ganglion sind Physostigmin⁷, Adrenalin⁸, Noradrenalin und gewisse Sympathikomimetika⁹, herzwirksame Glykoside¹⁰, Morphin¹¹, Coffein⁴, ausserdem in bestimmter Dosierung Lobelin¹², gewisse Veratrumalkaloide³ und Histamin⁶.

In der Gruppe der *am durchströmten Ganglion hemmenden Substanzen* finden sich zunächst einmal gewisse erregende Substanzen, wenn sie entsprechend hoch dosiert werden, wie Acetylcholin¹³, Cholin¹⁴, Cholazyl¹⁵, Nikotin¹⁴, Lobelin¹², Physostigmin¹⁴, Tetramethylammonium⁴, herzwirksame Glykoside¹⁰, gewisse Veratrumalkaloide⁴, unter bestimmten Bedingungen auch Adrenalin¹⁶, Noradrenalin¹⁷, ausserdem Atropin¹⁸, Lokalanästhetika¹⁹, Analgetika¹¹, Salze quaternärer Basen, wie Tetraäthylammoniumbromid²⁰, Butylscopolamin⁴, Bis-triäthylammonium-Verbindungen²⁰, Bis-trimethylammonium-Verbindungen²¹, d-Tubocurarin und synthetische curareähnliche Körper²², Schlafmittel, wie die Barbiturate Luminal²³, Veronal²⁴, Evipan²³, Prominal²⁴, Thiothyr²⁴ und Pentothal²⁴, Chloralhydrat²⁵ und

Urethan¹, Diphenylhydantoin², Antihistaminika³, Gallensäuren⁴, KCN⁵, Essigsäure⁵, Chinidin⁶, Chinin², Paludrin⁷.

Eine Besonderheit hinsichtlich der Wirkung von Tetraäthylammoniumchlorid am denervierten Ganglion verdient Erwähnung. Entsprechend dem CANNONschen Gesetz der Denervation⁸ sind im allgemeinen denervierte Organe empfindlicher gegenüber Wirkstoffen als innervierte Organe. Diese Regel trifft am durchströmten oberen Halsganglion für Tetraäthylammoniumchlorid nicht zu⁹. Das denervierte Ganglion ist im Gegenteil unempfindlicher gegenüber Tetraäthylammoniumchlorid als das innervierte⁹. Auch gegenüber Hexamethonium ist das denervierte sympathische Ganglion sehr unempfindlich¹⁰. Worauf dieses merkwürdige Verhalten beruht, ist noch nicht aufgeklärt.

Im folgenden soll nicht das ganze ausserganglionäre Wirkungsspektrum synaptotroper Substanzen besprochen, sondern nur ihr unmittelbar ganglionärer Effekt in Beziehung zur Wirkung auf gewisse andere reizbeantwortende Strukturen des vegetativen Nervensystems gesetzt werden (siehe Abb. 2).

Vergleicht man zum Beispiel die am isoliert durchströmten Ganglion geprüfte Wirkung der synaptotropen Substanzen mit ihrer *Wirkung auf das Nebennierenmark* (Förderung bzw. Hemmung der Adrenalin-ausschüttung), so ergibt sich einerseits eine auffällige Übereinstimmung. Das ist leicht verständlich, da das Nebennierenmark entwicklungsgeschichtlich aus der Keimanlage der sympathischen Ganglien entstanden ist. Die chromaffinen Zellen sind nämlich ebenso wie die sympathischen Ganglienzellen aus der indifferenten Anlage der Primitivganglien, den Sympathogonien, hervorgegangen¹¹. Das Nebennierenmark ist somit gewissermassen ein umgewandeltes Ganglion mit spezifischer sekretorischer Funktion¹². Die das Nebennierenmark versorgenden präganglionären Fasern im Nervus splanchnicus sind ebenso cholinergischer Natur wie die präganglionären Nerven sympathischer Ganglien¹³. In der pharmakologischen Beeinflussbarkeit von sympathischen Ganglienzellen und Nebennierenmark bestehen aber andererseits doch auch trotz des ge-

¹ J. BANISTER, C. O. HEBB und H. KONZETT, J. Physiol. 110, 13 P (1949).

² N. AMBACHE, J. Physiol. 110, 164 (1949).

³ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁴ H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁵ N. AMBACHE, J. Physiol. 110, 145 (1949).

⁶ H. KONZETT, J. Mt. Sinai Hospital 19, 149 (1952).

⁷ W. FELDBERG und J. H. GADDUM, J. Physiol. 81, 305 (1934). W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).

⁸ E. BÜLBRING, J. Physiol. 103, 55 (1944). – H. KONZETT, Helv. physiol. Acta 8, 245 (1950).

⁹ H. KONZETT, Helv. physiol. Acta 8, 245 (1950).

¹⁰ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Arch. intern. Pharmacodyn. 89, 343 (1952).

¹¹ C. O. HEBB und H. KONZETT, Quart. J. exp. Physiol. 35, 213 (1949).

¹² H. KONZETT, Arch. intern. Pharmacodyn. 85, 446 (1951).

¹³ W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

¹⁴ W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).

¹⁵ F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

¹⁶ E. BÜLBRING, J. Physiol. 103, 55 (1944). – H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. 215, 547 (1952).

¹⁷ H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. 215, 547 (1952).

¹⁸ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 7, C 46 (1949).

¹⁹ A. M. HARVEY, Bull. J. HOPKINS Hosp. 65, 223 (1939). – N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949).

²⁰ T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. 2, 268 (1947).

²¹ W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. 6, 155 (1951).

²² G. L. BROWN und W. FELDBERG, J. Physiol. 86, 10 P (1936). – E. BÜLBRING und F. DEPIERRE, Brit. J. Pharmacol. 4, 22 (1949).

²³ F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. 59, 537 (1947). – H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. 215, 547 (1952).

²⁴ H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. 215, 547 (1952).

²⁵ F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. 59, 537 (1947).

¹ F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. 59, 537 (1947).

² H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. 215, 547 (1952).

³ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 281 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁴ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 9, 177 (1951).

⁵ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952).

⁶ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949).

⁷ J. R. VANE, Brit. J. Pharmacol. 4, 14 (1949).

⁸ W. B. CANNON, Amer. J. Med. Sci. 198, 737 (1939).

⁹ G. K. MOE und H. KONZETT, Fed. Proc. 9, 302 (1950). – H. KONZETT, G. K. MOE und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 8, C 25 (1950).

¹⁰ W. L. M. PERRY, Persönliche Mitteilung (1952).

¹¹ A. KOHN, Arch. mikroskop. Anatomie 62, 263 (1903).

¹² T. R. ELLIOTT, J. Physiol. 46, 285 (1913).

¹³ W. FELDBERG, B. MINZ und H. TSUDZIMURA, J. Physiol. 81, 286 (1934).

meinsamen Ursprungs erhebliche Unterschiede, auf die einzugehen ist.

Bei der Wirkung auf sympathische Ganglien und das Nebennierenmark handelt es sich um Effekte auf Strukturen des *efferenten vegetativen Systems*. Vielfältige Beobachtungen liegen aber auch über die Wirksamkeit synaptotroper Substanzen an *afferenten Nervenstrukturen* vor, die mit dem vegetativen System anatomisch nah und funktionell eng verbunden sind. Sie betreffen das *Chemorezeptorensystem im Glomus caroticum* vor allem sowie die *Rezeptoren* für den BEZOLD-JARISCH-Effekt im Herzen.

Das Glomus caroticum stellt mit seinen Epitheloidzellen und dem reichen Kapillarnetz einen spezifisch sensorischen Apparat dar, dessen Erregung über Synapsen auf Nervenfasern übertragen wird, die im N. glossopharyngeus zum verlängerten Mark ziehen¹. Hier erreicht dann der Impuls das Atem- sowie die Herz- und Kreislaufzentren.

Die sensiblen Rezeptoren für den BEZOLD-JARISCH-Effekt sind aus der Vielzahl nervöser Elemente (Nervenfasern und -endigungen) im Herzen morphologisch bisher noch nicht herausgefunden worden².

Der Effekt synaptotroper Wirkstoffe auf diese Strukturen soll besprochen und ein Vergleich mit der Wirkung am sympathischen Ganglion gezogen werden.

Die Abbildung 2 skizziert die Synapse in einem sympathischen Ganglion (a), im Nebennierenmark (b), sowie im Glomus caroticum (c). Bei den Rezeptoren für den BEZOLD-JARISCH-Effekt im Herzen ist eine Synapse offenbar nicht vorhanden.

1. Synaptotrope Wirkstoffe und Nebennierenmark

Die Tabelle I zeigt eine Übereinstimmung hinsichtlich fördernder Eigenschaften am Halsganglion (Nickhautkontraktion) und am Nebennierenmark (Adrenalin- bzw. Noradrenalin ausschüttung) für Acetylcholin, Cholin, Cholazyl, Nikotin, Lobelin, KCl, Pilocarpin, Tetramethylammonium, Histamin, Veratrumalkaloide und Morphin.

Während es sich bei Acetylcholin, Nikotin, Lobelin, KCl und Tetramethylammonium um typische Erregungsmittel für die cholinergischen Synapsen des sympathischen Ganglions handelt; ist das bei den übrigen angeführten Mitteln nicht im gleichen Ausmass der Fall. Immerhin kann am isoliert durchströmten Halsganglion der Katze die manifest erregende Wirkung von Histamin gelegentlich, seine latent erregende Wirkung aber häufig nachgewiesen werden³. Was die Veratrumalkaloide (Veratridin, Protoveratrin, Germerin) anbelangt, so verstärken sie am Halsganglion in kleinen Dosen die Acetylcholinwirkung, erregen in mittleren Dosen direkt die sympathischen Ganglien-

Tabelle I

Wirkstoffe am isoliert durchströmten oberen Halsganglion und am Nebennierenmark

Ganglion	Nebennierenmark
Erregend	
(manifeste Wirkung) Acetylcholin ¹ Cholin ² Cholazyl ³ Nikotin ⁴ Lobelin ⁵ KCl ⁶ Pilocarpin ⁶ Tetramethylammonium ⁷ Histamin ⁸ Veratrumalkaloide ⁹ (latente Wirkung) Morphin ¹⁰	Acetylcholin ¹¹ Cholin ¹² Cholazyl ¹³ Nikotin ¹⁴ Lobelin ¹⁵ KCl ¹⁶ Pilocarpin ¹⁷ Tetramethylammonium ¹⁸ Histamin ¹⁹ Veratrumalkaloide ²⁰ Morphin ²¹ KCN ²² Tetraäthylammonium ²³ Gallensäuren ²⁴ Antihistaminika ¹⁶
Hemmend	
Atropin ²⁵ KCN ²⁶ Tetraäthylammonium ²⁷ Gallensäuren ²⁸ Antihistaminika ²⁹	Atropin ¹¹

¹ W. FELDBERG und J. H. GADDUM, J. Physiol. 81, 305 (1934). – W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).
² W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).
³ F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).
⁴ W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).
⁵ H. KONZETT, Arch. intern. Pharmacodyn. 85, 446 (1951).
⁶ N. AMBACHE, J. Physiol. 110, 164 (1949).
⁷ H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
⁸ H. KONZETT, J. Mt. Sinai Hospital 19, 149 (1952).
⁹ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
¹⁰ C. O. HEBB und H. KONZETT, Quart. J. exp. Physiol. 35, 213 (1949).
¹¹ W. FELDBERG und B. MINZ, Arch. exp. Pathol. 163, 66 (1932).
¹² S. GLAUBACH und E. P. PICK, Arch. exp. Pathol. 110, 212 (1926). – P. GUTMANN, Arch. exp. Pathol. 166, 612 (1932).
¹³ S. GLAUBACH und E. P. PICK, Arch. exp. Pathol. 110, 212 (1926).
¹⁴ W. B. CANNON, J. C. AUB und C. A. L. BINGER, J. Pharmacol. exp. Therap. 3, 379 (1912).
¹⁵ B. A. HOUSSAY und E. A. MOLINELLI, C. r. Soc. Biol. 93, 1126 (1925).
¹⁶ N. EMMELIN und A. MUREN, Acta physiol. Scand. 17, 345 (1949).
¹⁷ H. H. DALE und P. P. LAIDLAW, J. Physiol. 45, 1 (1912). – W. FELDBERG, B. MINZ und H. TSUDZIMURA, J. Physiol. 81, 286 (1934).
¹⁸ F. EICHHOLTZ, Arch. exp. Pathol. 99, 172 (1923).
¹⁹ J. SZCZYGLSKI, Arch. exp. Pathol. 166, 319 (1932).
²⁰ A. J. KUSNETZOW, Z. ges. exp. Med. 48, 679 (1926).
²¹ B. A. HOUSSAY, J. T. LEWIS und E. A. MOLINELLI, C. r. Soc. Biol. 99, 1408 (1928).
²² E. BÜLBRING, J. H. BURN und F. J. DE ELIO, J. Physiol. 107, 222 (1948).

¹ F. DE CASTRO, Acta physiol. Scand. 22, 14 (1951).
² A. JARISCH, Arch. Kreislaufforsch. 17, 260 (1940).
³ H. KONZETT, J. Mt. Sinai Hospital 19, 149 (1952).

zellen und wirken in noch höherer Dosierung lähmend¹; die Reizwirkung am Ganglion hat somit ihre Entsprechung im adrenalinfreisetzenden Effekt am Nebennierenmark. Morphin endlich hat nur in dem durch präganglionäre Nervendurchschneidung (Denervation) überempfindlich gemachten sympathischen Ganglion eine verstärkende Wirkung auf den Acetylcholineffekt²; dieser latente Effekt ist aber jedenfalls richtungsgleich mit der Wirkung auf die Nebennierenmarkzellen.

Eine deutliche Diskrepanz der Wirkung auf das isolierte sympathische Halsganglion und das Nebennierenmark wird bei innerer (durch KCN bedingter) oder äusserer Hypoxie sowie bei Tetraäthylammonium, bei den Gallensäuren und bei den Antihistaminika auffällig.

Während KCN am Halsganglion in kleinen Dosen (1–10 µg) wirkungslos bleibt, in höheren Dosen aber die Wirkung von Acetylcholin abschwächt³, ist seine Wirkung auf das Nebennierenmark erregend, das heisst adrenalinausschüttend⁴. Dasselbe gegensätzliche Verhalten am isolierten Halsganglion und am Nebennierenmark fällt auch bei kurzdauernder Unterbrechung der äusseren Sauerstoffzufuhr auf⁵. Hier liegt offenbar ein Wirkungsunterschied vor, der wohl mit der verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel zusammenhängt. Die sympathischen Ganglienzellen sind ausserordentlich resistent gegenüber Sauerstoffmangel; während einer kurzdauernden Sauerstoffeinschränkung verlieren sie ihre Funktionsfähigkeit nicht⁶. Bei länger dauernder Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr kommt es zu einer reversiblen Lähmung der Ganglienzellen. Selbst nach einstündiger Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr können sich diese synaptischen Strukturen wieder erholen und leistungsfähig werden⁶. Der Sympathicus ist demnach in seinem efferenten Anteil gegenüber der Schädlichkeit hyp- und anoxischer Zustände weitgehend gesichert. Das Nebennierenmark hingegen als Organ mit reichlicher Durchblutung, hohem Sauerstoffverbrauch und be-

sonderer Bedeutung für die Notfallfunktion erweist sich gegenüber Sauerstoffmangel empfindlicher¹.

Unterbrechung der Blutzufuhr zu dem *in situ* belassenen oberen Halsganglion der Katze kann allerdings bei Einhaltung bestimmter Reizqualitäten die synaptische Übertragung präganglionärer Reize *vorübergehend* erleichtern, bevor die Reizübertragung im Ganglion gelähmt wird². Das gilt unter bestimmten Bedingungen offenbar auch für das isoliert durchströmte Ganglion stellatum³. Am isoliert durchströmten oberen Halsganglion aber haben wir eine Verstärkung des Effektes ganglionärer Wirkstoffe unter dem Einfluss äusseren oder inneren Sauerstoffmangels nicht beobachtet.

Tetraäthylammonium, das am isoliert durchströmten Halsganglion nur blockierend und nicht erregend wirkt⁴, vermag in hohen Dosen eine Freisetzung von Nebennierenmarkshormonen auszulösen⁵. Diese quaternäre Base hat demnach neben ihrer vorwiegend ganglionär blockierenden Wirksamkeit auch erregende Eigenschaften, die allerdings nur unter bestimmten Bedingungen zum Vorschein kommen.

Was die Gallensäuren (Glykocholsäure, Taurocholsäure, Desoxycholsäure) anbelangt, so wirken sie in verhältnismässig grossen Dosen am Ganglion lähmend; lediglich die Cholsäure kann gelegentlich die Acetylcholinwirkung verstärken⁶. Das Nebennierenmark hingegen wird durch Gallensäuren (Glyko-, Tauro-, Desoxycholsäure) zur Abgabe von Adrenalin angeregt⁷. Diese letztere Wirkung soll, ähnlich wie bei Lysolecithin, mit der «lytischen» Wirkung der Gallensäuren auf die Zellen des Nebennierenmarkes zusammenhängen⁷; ob die Gallensäuren bei den Durchströmungsversuchen an den sympathischen Ganglienzellen ihre Hemmwirkung über einen ähnlichen Mechanismus ausüben, kann nicht gesagt werden.

Die Antihistaminika wirken auf das sympathische Ganglion derart, dass die Acetylcholineffekte abgeschwächt werden⁸. Am Nebennierenmark verhindern sie in kleinen Dosen die Adrenalinfreisetzung durch Histamin, nicht aber die Adrenalinfreisetzung durch Acetylcholin⁷. Hinsichtlich der Beeinflussung der Acetylcholinwirkung zeigen die Antihistaminika demnach am sympathischen Ganglion ein anderes Verhalten als am Nebennierenmark. Worauf das beruht, kann vorderhand nicht erklärt werden. Vielleicht hängt es damit zusammen, dass manche Antihistaminika (in

¹ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

² C. O. HEBB und H. KONZETT, Quart. J. exp. Physiol. 35, 213 (1949).

³ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952).

⁴ E. BÜLBRING, J. H. BURN und F. J. DE ELIO, J. Physiol. 107, 222 (1948).

⁵ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952). – E. BÜLBRING, J. H. BURN und F. J. DE ELIO, J. Physiol. 107, 222 (1948).

⁶ D. W. BRONK, J. Neurophysiol. 2, 380 (1939).

²³ J. H. PAGE, Amer. J. Physiol. 158, 403 (1949). – C. A. STONE, G. E. ENTWISLE und E. R. LOEW, J. Pharm. exp. Therap. 101, 34 (1951).

²⁴ N. EMMELIN und A. MUREN, Acta physiol. Scand. 17, 356 (1949).

²⁵ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 7, C 46 (1949).

²⁶ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952).

²⁷ T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. 2, 268 (1947).

²⁸ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 9, 177 (1951).

²⁹ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 281 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

¹ E. BÜLBRING, J. H. BURN und F. J. DE ELIO, J. Physiol. 107, 222 (1948).

² D. BARGETON, Amer. J. Physiol. 121, 261 (1938).

³ D. W. BRONK und M. G. LARRABEE, Amer. J. Physiol. 119, 279 (1937). – J. M. POSTERNAK, M. G. LARRABEE und D. W. BRONK, Fed. Proc. 6, 182 (1947).

⁴ T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. 2, 268 (1947). – H. KONZETT, G. K. MOE und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 8, C 25 (1950).

⁵ J. H. PAGE, Amer. J. Physiol. 158, 403 (1949). – C. A. STONE, G. E. ENTWISLE und E. R. LOEW, J. Pharm. exp. Therap. 101, 34 (1951).

⁶ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 9, 177 (1951).

⁷ N. EMMELIN und A. MUREN, Acta physiol. Scand. 17, 356, 345 (1949).

⁸ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 281 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

höherer Dosierung) eine direkte Wirkung auf das Nebennierenmark haben und die Freisetzung von Adrenalin auslösen¹.

Atropin hemmt den Acetylcholineffekt sowohl am sympathischen Ganglion² wie am Nebennierenmark³. Bemerkenswert ist, dass am isoliert durchströmten sympathischen Halsganglion Atropin stärker blockierend wirkt als die quaternäre Butylverbindung von Scopolamin, das Butylscopolaminiumbromid⁴, das seinerseits am Ganztier eine selektiv blockierende Wirkung auf vagale Ganglien aufweist, die dem Atropin weitgehend fehlt⁵. Wie sich Butylscopolamin am Nebennierenmark verhält, ist nicht untersucht.

2. Synaptotrope Wirkstoffe und Chemorezeptorensystem des Glomus caroticum

Das Ganglion cervicale superius und das Glomus caroticum unterscheiden sich in ihrer Funktion wesentlich voneinander. Werden im einen Fall wie über ein Relais Impulse vom Zentrum zu peripheren Organen geleitet, so sendet im anderen Fall ein empfindliches peripheres Organ Signale an zentrale Regulationsstellen. Während es sich im Ganglion cervicale superius um eine einfache, im zentralen und autonomen Nervensystem weit verbreitete Einrichtung handelt, nämlich um eine Synapse oder Umschaltstelle, liegen im Glomus caroticum (und in ähnlichen afferenten Strukturen wie im Paraganglion aorticum) besonders differenzierte afferente Strukturen vor⁶. Diese werden vom arteriellen Blut in sinusartigen Kapillaren umströmt und sind dadurch besonders geeignet, geringfügige Änderungen in der Blutbeschaffenheit, zum Beispiel hinsichtlich Sauerstoffsättigung, wahrzunehmen, an Atem-, Herz- und Gefässzentren entsprechende Signale zu geben und damit reflektorisch Atmung und Kreislauf zu beeinflussen⁶. Die Sauerstoffabnahme im arteriellen Blut ist der adäquate Reiz für die Zellen des Glomus caroticum⁷. Cyanide und Sulfide, die über eine Blockierung der Zellfermente die Sauerstoffaufnahme verhindern, sind spezifische Reizstoffe für die Chemorezeptoren des Carotissinus⁷. Auf die Ganglienzellen im efferenten Schenkel des Sympathicus hingegen wirkt, wie schon erwähnt, äusserer oder innerer (durch KCN bedingter) Sauerstoffmangel nicht⁸ oder höchstens vorübergehend⁹ erregend.

Es ist nun bemerkenswert, dass bestimmte Substanzen gleichsinnige Wirkungen auf die Ganglienzellen im oberen sympathischen Halsganglion *und* auf den Chemorezeptorenapparat im Glomus caroticum trotz der Verschiedenheit der Funktion beider Strukturen ausüben (siehe Tab. II). Das gilt für erregende und hemmende Wirkstoffe. Acetylcholin, Nikotin, Lobelin und KCl haben eine elektiv erregende Wirkung sowohl auf die sympathischen Ganglienzellen¹ wie auf die Chemorezeptoren im Glomus caroticum². Dieser pharmakologische Befund hat zur Annahme geführt, dass im afferenten Chemorezeptorensystem des Glomus caroticum eine Synapse ebenso vorkomme wie im efferenten Teil vegetativer Nerven³. Histologische Untersuchungen haben dann tatsächlich eine Synapse zwischen den epitheloiden Zellen und den afferenten Fasern im Glomus caroticum ergeben, deren Struktur gewisse Ähnlichkeiten mit derjenigen von Synapsen im efferenten Schenkel des vegetativen Systems aufweist⁴.

Ausser den schon angeführten synaptotropen Wirkstoffen haben auch Veratrumalkaloide eine erregende Wirkung auf das Chemorezeptorensystem⁵ und auf das sympathische Ganglion⁶. Desgleichen wirken ATP und Natriumcitrat erregend auf beide Strukturen⁷.

Zu den sowohl am isolierten oberen Halsganglion wie am Chemorezeptorensystem hemmenden Substanzen gehören Atropin⁸, Tetraäthylammonium⁹, Hexamethonium¹⁰, Lokalanästhetika¹¹, Curarin¹² und Essigsäure¹³.

¹ W. FELDBERG und J. H. GADDUM, *J. Physiol.* **81**, 305 (1934). – W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, *J. Physiol.* **83**, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, *Arch. exp. Pathol.* **177**, 532 (1935). – H. KONZETT, *Arch. intern. Pharmacodyn.* **85**, 446 (1951).

² C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT und L. DAUTREBANDE, *Arch. intern. Pharmacodyn.* **40**, 54 (1931). – C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT und H. HANDOWSKY, *C. r. Soc. Biol.* **119**, 542 (1935). – U. S. V. EULER, *Skand. Arch. Physiol.* **80**, 94 (1938). – A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, *Acta physiol. Scand.* **25**, 195 (1952).

³ U. S. V. EULER, G. LILJESTRAND und Y. ZOTTERMAN, *Acta physiol. Scand.* **1**, 383 (1941).

⁴ F. DE CASTRO, *Acta physiol. Scand.* **22**, 14 (1951).

⁵ D. M. AVIADO, R. G. PONTIUS und C. F. SCHMIDT, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **97**, 420 (1949). – A. CERLETTI, T. H. LI, J. ALANIS und D. M. AVIADO, *Fed. Proc.* **10**, 286 (1951). – A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, *Acta physiol. Scand.* **25**, 195 (1952).

⁶ H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Wien. klin. Wschr.* **64**, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁷ A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, *Acta physiol. Scand.* **25**, 195 (1952). – W. FELDBERG und C. O. HEBB, *J. Physiol.* **107**, 210 (1948).

⁸ N. K. DUTTA, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Helv. physiol. Acta* **7**, C 46 (1949). – G. LILJESTRAND, *Brit. Med. J.* **1951/II**, 623; *Acta Physiol. Scand.* **24**, 225 (1951).

⁹ T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, *Brit. J. Pharmacol.* **2**, 268 (1947). – G. K. MOE, L. R. CAPO und B. PERALTA R., *Amer. J. Physiol.* **153**, 601 (1948).

¹⁰ W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 155 (1951). – W. W. DOUGLAS, *J. Physiol.* **115**, 70 P (1951); **118**, 373 (1952).

¹¹ A. M. HARVEY, *Bull. J. Hopkins Hosp.* **65**, 223 (1939). – N. K. DUTTA, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 197 (1949). – H. E. HERING, *Z. Kreislaufforsch.* **19**, 410 (1927).

¹² G. L. BROWN und W. FELDBERG, *J. Physiol.* **86**, 10 P (1936). – U. S. V. EULER, *Nord. Med.* **7**, 1389 (1940).

¹³ H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Wien. klin. Wschr.* **64**, 638 (1952). – B. E. GERNANDT, *Acta physiol. Scand. Suppl.* **35**, 1 (1946).

¹ N. EMMELIN und A. MUREN, *Acta physiol. Scand.* **17**, 345 (1949).

² N. K. DUTTA, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Helv. physiol. Acta* **7**, C 46 (1949).

³ W. FELDBERG und B. MINZ, *Arch. exp. Pathol.* **163**, 66 (1932).

⁴ H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁵ H. WICK, *Arch. exp. Pathol.* **213**, 485 (1951).

⁶ F. DE CASTRO, *Acta physiol. Scand.* **22**, 14 (1951).

⁷ C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT und L. DAUTREBANDE, *Arch. intern. Pharmacodyn.* **40**, 54 (1931).

⁸ H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Wien. klin. Wschr.* **64**, 638 (1952).

⁹ D. BARGETON, *Amer. J. Physiol.* **121**, 261 (1938). – D. W. BRONK und M. G. LARRABEE, *Amer. J. Physiol.* **119**, 279 (1937). – J. M. POSTERNAK, M. G. LARRABEE und D. W. BRONK, *Fed. Proc.* **6**, 182 (1947).

Tabelle II

Wirkstoffe am isoliert durchströmten oberen Halsganglion und am Chemorezeptorensystem des Glomus caroticum

Ganglion	Chemorezeptoren
Erregend	
Acetylcholin ¹ Nikotin ² Lobelin ³ KCl ² Veratrumalkaloide ⁴ ATP ⁵ Natriumcitrat ⁵	Acetylcholin ⁶ Nikotin ⁷ Lobelin ⁷ KCl ⁸ Veratrumalkaloide ⁹ ATP ¹⁰ Natriumcitrat ¹⁰ KCN ⁷
Hemmend	
Atropin ¹¹ Tetraäthylammonium ¹² Hexamethonium ¹³ Lokalanästhetika ¹⁴ Curarin ¹⁵ Essigsäure ¹⁶ KCN ¹⁶	Atropin ¹⁷ Tetraäthylammonium ¹⁸ Hexamethonium ¹⁹ Lokalanästhetika ²⁰ Curarin ²¹ Essigsäure ²²

¹ W. FELDBERG und J. H. GADDUM, J. Physiol. 81, 305 (1934). – W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. 177, 532 (1935).

² W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).

³ H. KONZETT, Arch. intern. Pharmacodyn. 85, 446 (1951).

⁴ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁵ W. FELDBERG und C. O. HEBB, J. Physiol. 107, 210 (1948).

⁶ C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT und H. HANDOWSKY, C. r. Soc. Biol. 119, 542 (1935).

⁷ C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT und L. DAUTREBANDE, Arch. intern. Pharmacodyn. 40, 54 (1931).

⁸ U. S. V. EULER, Skand. Arch. Physiol. 80, 94 (1938). – A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, Acta physiol. Scand. 25, 195 (1952).

⁹ D. M. AVIADO, R. G. PONTIUS und C. F. SCHMIDT, J. Pharmacol. exp. Therap. 97, 420 (1949). – A. CERLETTI, T. H. LI, J. ALANIS und D. M. AVIADO, Fed. Proc. 10, 286 (1951). – A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, Acta physiol. Scand. 25, 195 (1952).

¹⁰ A. JARISCH, S. LANDGREN, E. NEIL und Y. ZOTTERMAN, Acta physiol. Scand. 25, 195 (1952).

¹¹ N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 7, C. 46 (1949).

¹² T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. 2, 268 (1947).

¹³ W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. 6, 155 (1951).

¹⁴ A. M. HARVEY, Bull. J. Hopkins Hosp. 65, 223 (1939). – N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. 4, 197 (1949).

¹⁵ G. L. BROWN und W. FELDBERG, J. Physiol. 86, 10 P (1936).

¹⁶ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952).

¹⁷ G. LILJESTRAND, Brit. Med. J. 1951/II, 623; Acta Physiol. Scand. 24, 225 (1951).

¹⁸ G. K. MOE, L. R. CAPO und B. PERALTA R, Amer. J. Physiol. 153, 601 (1948).

¹⁹ W. W. DOUGLAS, J. Physiol. 115, 70 P (1951); 118, 373 (1952).

²⁰ H. E. HERING, Z. Kreislaufforsch. 19, 410 (1927).

²¹ U. S. V. EULER, Nord. Med. 7, 1389 (1940).

²² B. E. GERNANDT, Acta physiol. Scand. Suppl. 35, 1 (1946).

Während an den Chemorezeptoren des Carotissinus der erregende Effekt von Acetylcholin, Nikotin und Lobelin durch ganglienblockierende Substanzen eindeutig abgeschwächt werden kann, gelingt das gegenüber der stimulierenden Wirkung von äusserer oder innerer Hypoxie (Sauerstoffmangel, KCN) nicht so

sicher oder überhaupt nicht¹. Ob es sich um zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsmechanismen oder nur um quantitative Unterschiede in der Hemmbarkeit der Chemorezeptoren handelt, ist noch nicht sicher entschieden².

3. Synaptotrope Wirkstoffe und Rezeptorensystem für den BEZOLD-JARISCH-Effekt

Im Herzen entspringt ein pulsverlangsamender und blutdrucksenkender Reflex, der von v. BEZOLD und HIRT schon 1867 beschrieben worden war³. JARISCH hat mit seinen Mitarbeitern seit 1935 diesen Reflexmechanismus eingehend untersucht (⁴, Übersicht in ⁵), der jetzt vielfach als BEZOLD-JARISCH-Effekt bezeichnet wird. Neben dem Veratrin und Extrakten aus der Mistel, die in den ersten Untersuchungen von v. BEZOLD³ und JARISCH⁴ das Phänomen hervorgerufen hatten, sind in den letzten Jahren zahlreiche Wirkstoffe bekannt geworden, die einen BEZOLD-JARISCH-Effekt auslösen sollen. Solche «Detektorstoffe»⁵ des BEZOLD-JARISCH-Effektes haben meistens auch eine (manifest oder latent) synaptotrop fördernde Wirkung am isolierten sympathischen Ganglion. Das gilt zum Beispiel für die körpereigenen «Detektorstoffe» Acetylcholin⁶, KCl⁷, ATP⁸, Histamin⁹ sowie unter bestimmten Bedingungen für Adrenalin¹⁰ und Noradrenalin¹¹. Die körperfremden «Detektorstoffe» aus der Gruppe der Veratrumalkaloide¹² und der herzwirksamen Glykoside⁵ sowie Nikotin¹³ haben ebenfalls eine manifest bzw. latent erregende ganglionäre Wirkung¹⁴.

Beschränkt man sich hingegen darauf, nur solche Substanzen als Detektorstoffe des BEZOLD-JARISCH-Effektes zu bezeichnen, die bei direkter Injektion in die Koronararterien des Herzens in kleinsten Dosen Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung hervorrufen, so können derzeit nur Veratrumalkaloide (Veratridin, Protoveratrin¹⁵), Nikotin¹³ und ATP¹⁵ als

¹ G. K. MOE, L. R. CAPO und B. PERALTA R, Amer. J. Physiol. 153, 601 (1948). – W. W. DOUGLAS, J. Physiol. 115, 70 P (1951); 118, 373 (1952). – S. LANDGREN, G. LILJESTRAND und Y. ZOTTERMAN, Acta physiol. Scand. 26, 264 (1952).

² S. LANDGREN, G. LILJESTRAND und Y. ZOTTERMAN, Acta physiol. Scand. 26, 264 (1952).

³ A. v. BEZOLD und L. HIRT, Untersuch. physiol. Labor. Würzburg 1, 95 (1867).

⁴ A. JARISCH und C. HENZE, Arch. exp. Pathol. 187, 706 (1937).

⁵ A. JARISCH, Wien. klin. Wschr. 61, 551 (1949).

⁶ H. SCHAEFER, Pflügers Arch. 248, 527 (1944).

⁷ A. AMANN und A. JARISCH, Arch. exp. Pathol. 201, 46 (1943).

⁸ A. JARISCH, Klin. Wschr. 20, 1045 (1941). – N. EMMELIN und W. FELDBERG, Brit. J. Pharmacol. 3, 273 (1948).

⁹ A. AMANN, A. JARISCH und H. RICHTER, Arch. exp. Pathol. 198, 158 (1941).

¹⁰ A. JARISCH, Klin. Wschr. 20, 1045 (1941). – A. CERLETTI, A. FREUDIGER und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta 6, C 15 (1948). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, Z. Kreislaufforsch. 40, 193 (1951).

¹¹ H. SCHAEFER, Ergebn. Physiol. 46, 71 (1950).

¹² Übersicht bei O. KRAYER und G. H. ACHESON, Physiol. Rev. 26, 383 (1946).

¹³ G. S. DAWES, J. Pharmacol. exp. Therap. 89, 325 (1947).

¹⁴ H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. 64, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952); Arch. intern. Pharmacodyn. 89, 343 (1952). – W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. 83, 103 (1935).

¹⁵ N. EMMELIN und W. FELDBERG, Brit. J. Pharmacol. 3, 273 (1948)

Detektorstoffe des BEZOLD-JARISCH-Effektes gelten. Diesen Wirkstoffen kommt aber jedenfalls auch eine sichere synaptotrope Wirkung zu¹.

Was die Substanzen anbelangt, denen eine antagonistische Wirkung gegenüber den Detektorstoffen für den BEZOLD-JARISCH-Effekt zugeschrieben wird, so zeigt sich, dass Atropin², Lokalanästhetika³, Evipan⁴ und Antihistaminika⁵ ebenfalls eine Hemmwirkung auf die Erregung der sympathischen Ganglienzellen ausüben⁶. Es besteht also auch hinsichtlich der hemmenden Wirkung eine gewisse Übereinstimmung zwischen der Beeinflussbarkeit efferenter sympathischer Ganglienzellen und afferenter Strukturen im Herzen. Es bleibt jedoch zu untersuchen, ob diese als Antagonisten des BEZOLD-JARISCH-Effektes angesprochenen Substanzen bei direkter Injektion in die Koronararterien in kleinsten Dosen die Auslösung von Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung hemmen.

Wegen des gleichsinnigen erregenden Verhaltens verschiedener synaptotroper Wirkstoffe am sympathischen Ganglion und am Rezeptorensystem für den BEZOLD-JARISCH-Effekt ist die Frage naheliegend, ob eventuell auch im Herzen – ähnlich wie im Glomus caroticum – ein nervöser Synapsenmechanismus für die Auslösung dieses Effektes vorhanden ist. Doch sind unseres Wissens bisher keine histologischen Untersuchungen bekannt geworden, die dafür sprechen.

Andererseits sind aber Beobachtungen mitgeteilt worden, dass die ganglionären Erregerstoffe Acetylcholin, Nikotin, Lobelin und Carbaminoylcholin bei direkter intraarterieller Injektion in isolierte Hautbezirke elektrische Entladungen im zugehörigen sensorischen Nerven (Nervus saphenus) auslösen⁷. Die experimentelle Analyse dieses Phänomens hat ergeben, dass der Angriffspunkt der erwähnten Substanzen an den sensiblen Nervenendigungen liegt⁷. Die erregende Wirkung von Acetylcholin und Nikotin an diesen sensiblen Nervenendigungen konnte durch die ganglienblockierenden Wirkstoffe Hexamethonium und D-Tubocurarin, denen keine direkte lokalanästhetische Wirkung zukommt, und ausserdem durch grosse Dosen von Acetylcholin und Nikotin selbst verhindert werden⁷.

Hier liegt also der interessante Fall vor, dass typisch ganglionär erregende Stoffe auch auf sensible Nervenendigungen erregend und typisch ganglionär blockierende Substanzen auch an sensiblen Nervenendigungen blockierend wirken können. Da eine nervöse Synapse an diesen sensiblen Nervenendigungen mit Sicherheit auszuschliessen ist, so ergibt sich die grundsätzlich wichtige Tatsache, dass ganglionäre Erregungs- und Hemmstoffe auch an *synapsenfreien* afferenten Strukturen ihre erregenden und hemmenden Effekte ausüben können¹.

Im Zusammenhalt mit diesen Befunden erfordert auch die Wirkung synaptotroper Substanzen auf das Rezeptorensystem für den BEZOLD-JARISCH-Effekt keineswegs eine synaptische Struktur im Herzen, sondern kann sich hier wohl ebenfalls an den Nervenendigungen abspielen.

Die spezifisch synaptotrope Eigenschaft einer Substanz ist somit wahrscheinlich als Sonderfall ihrer allgemein neurotrophen Wirkungsmöglichkeit aufzufassen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den angeführten Befunden, dass synaptotrope, das heisst an vegetativen Ganglien wirksame Substanzen auch das Nebennierenmark, ein efferentes Organ des sympathischen Nervensystems, sowie gewisse afferente Nervenstrukturen des vegetativen Systems beeinflussen können. Als Beispiele solcher afferenten Strukturen wurde das Chemorezeptorensystem im Carotissinus und dasjenige im Herzen für den BEZOLD-JARISCH-Effekt angeführt. In der Regel wirken synaptotrop fördernde Mittel erregend und synaptotrop hemmende Mittel dämpfend auf das Nebennierenmark (Hormonfreisetzung) und die genannten afferenten Strukturen. Doch gibt es Einschränkungen dieser Regel.

Besonders bemerkenswert erscheint, dass synaptotrope Substanzen auch an synapsenfreien afferenten Strukturen Wirkungen entfalten können. Das Vorhandensein einer morphologisch eindeutigen Synapse ist demnach nicht unbedingte Voraussetzung ihrer Wirkung.

Summary

Synaptotropic substances, i.e. substances acting on autonomic ganglia, may also have an action on the suprarenal medulla which is an efferent organ of the sympathetic nervous system and can be regarded as a modified sympathetic ganglion. Moreover, synaptotropic substances exert effects on certain afferent structures bearing a close anatomical and functional relationship to the autonomic nervous system, e.g. the chemoreceptor system in the carotid body and the cardiac receptors responsible for the BEZOLD-JARISCH effect. As a rule, synaptotropic excitatory substances stimulate the suprarenal medulla (secretion of hormone) and the other afferent structures referred to, while synaptotropic inhibitory substances exert a depressive action. There are, however, exceptions to this rule.

It seems especially remarkable that synaptotropic substances are also able to exert effects on afferent structures in which there are no synapses. The presence of a morphologically distinct synapse is not, therefore, a necessary condition for their action.

¹ W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, *Pharmacol. Rev.* **4**, 219, (1952)

¹ H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Wien. klin. Wschr.* **64**, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952). – W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, *J. Physiol.* **83**, 103 (1935). – W. FELDBERG und C. O. HEBB, *J. Physiol.* **107**, 210 (1948).

² H. F. ZIFF, *Klin. Wschr.* **28**, 593 (1950).

³ A. JARISCH und H. RICHTER, *Arch. exp. Pathol.* **193**, 347 (1939). F. EICHHOLTZ, A. FLECKENSTEIN und R. MUSCHAWECK, *Klin. Wschr.* **27**, 71 (1949).

⁴ F. KAINDL, K. POLZER und G. WERNER, *Arch. int. Pharmacodyn.* **80**, 69 (1944).

⁵ F. EICHHOLTZ, A. FLECKENSTEIN und R. MUSCHAWECK, *Klin. Wschr.* **27**, 71 (1949).

⁶ N. K. DUTTA, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Helv. physiol. Acta* **7**, C 46 (1949). – A. M. HARVEY, *Bull. J. Hopkins Hosp.* **65**, 223 (1939). – F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, *Wien. klin. Wschr.* **59**, 537 (1947). – N. K. DUTTA, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 281 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

⁷ G. L. BROWN und J. A. B. GRAY, *J. Physiol.* **107**, 36 (1948). – W. W. DOUGLAS und J. A. B. GRAY, *J. Physiol.* **119**, 118 (1953).