

α - and β -receptors, elicits a very small secretory response from the sublingual gland but a marked response from the submaxillary gland^{4,7}. The secretory response of the submaxillary gland of rats to isoprenaline is supposed to be due to activation of β -receptors. It seems likely that the salivary gland enlargement after repeated injections of isoprenaline to rats¹ is linked to activation of β -receptors. The present finding that the sublingual gland is very insensitive to isoprenaline may explain the small² or absent³ enlargement of this gland after treatment with isoprenaline. The secretory responses of the sublingual gland to methacholine are similar to those of the submaxillary gland⁸ when differences in the size of the glands are taken into account. A supersensitivity develops after parasympathetic denervation of the sublingual gland according to Cannon's law of denervation.

Zusammenfassung. Die Sublingualisdrüse der Ratte zeigt eine spontane Sekretion, die nach intravenöser

Injektion von Adrenalin und Isoprenalin wenig vermehrt wird. Intravenöse Methacholingabe ruft eine auffallende Sekretion hervor. Die geringe Empfindlichkeit gegenüber adrenergischen Substanzen kann z.B. die geringe Drüsenvergrößerung nach Behandlung mit Isoprenalin erklären.

P. OHLIN and C. PEREC

*Institute of Physiology, University of Lund (Sweden),
March 10, 1965.*

⁷ N. EMMELIN, J. HOLMBERG, and P. OHLIN, *Brit. J. Pharmacol.*, in press (1965).

⁸ P. OHLIN, to be published (1965).

Evidence for the Existence of an Outflow of Noradrenaline Nerve Fibres in the Ventral Roots of the Rat Spinal Cord

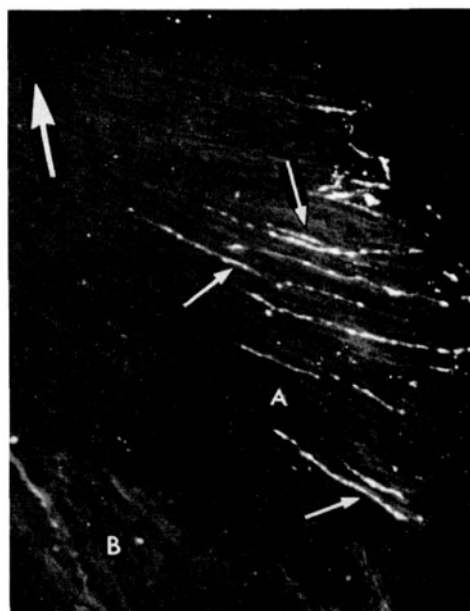
Numerous axons originating from specific noradrenaline nerve cells in the medulla oblongata descend in the lateral and anterior funiculi and terminate in the grey matter¹. During investigation of these descending systems, observations were made which suggested that some of these descending fibres leave the spinal cord through the anterior roots. Strong evidence has now been obtained for this view.

After axotomy such large amounts of catecholamines accumulate in the proximal part of peripheral and central adrenergic fibres that their presence, distribution, and direction can readily be visualized by the histochemical fluorescence method of FALCK and HILLARP^{2,3}. This technique was used in the present work.

The ventral roots of several thoracic segments in the rat spinal cord were compressed bilaterally. The operated rats (Sprague-Dawley, 150 to 250 g) were divided into groups of 3 or 4 and killed 1, 2, 4, 6, or 10 days after operation. The thoracic segments with their compressed ventral roots and the spinal ganglia were dissected, freeze-dried, treated with formaldehyde gas, embedded, serially sectioned (mainly longitudinal sections), and examined as previously described⁴.

In all the specimens, swollen and deformed nerve fibres with a strong specific green fluorescence were observed in the part of the ventral root immediately above the lesion. Since the histochemical criteria for the fluorescence reaction were satisfied⁴, and no or only weakly green-fluorescent fibres were observed after reserpine injection (10 mg/kg, i.p., 24 h before killing), there is little doubt that these fibres contain primary catecholamines (CA).

After 1 to 2 days, an accumulation of CA was observed only immediately proximal to the lesion. After 4 to 6 days, however, the deformed CA nerve fibres could be traced from the lesion into the spinal cord (Figure). Sometimes they could even be traced up in the most ventral part of the lateral funiculus. After 10 days, the CA fibres had the



Longitudinal section from the ventral part of the spinal cord of rat 6 days after compression of the ventral roots. A number of strongly green fluorescent nerve fibres ($\rightarrow$), due to an accumulation of CA, are seen near the exit of the ventral root (A) from the spinal cord (B). The lesion, not seen in the picture, is situated peripherally (to the right). The large arrow indicates the cranial direction. $\times 170$.

¹ A. DAHLSTRÖM and K. FUXE, *Acta physiol. scand.* 64, Suppl. 247 (1965).

² A. DAHLSTRÖM and K. FUXE, *Acta physiol. scand.* 60, 293 (1964).

³ A. DAHLSTRÖM and K. FUXE, *Z. Zellf.* 62, 602 (1964).

⁴ A. DAHLSTRÖM and K. FUXE, *Acta physiol. scand.* 62, Suppl. 232 (1964).

same appearance as after 6 days. When the compression had been made distal to the spinal ganglion, fibres with accumulated CA were found to run among nerve bundles that by-passed the ganglion cell bodies. The number of CA nerve fibres per root varied mainly between 25–50.

The present results strongly support the view that considerable numbers of CA nerve fibres leave the spinal cord via the ventral roots. These fibres derive in all probability from supraspinal centres, since no CA nerve cell bodies exist in the spinal cord⁴. For the first time, strong experimental evidence has been obtained that fibres arising in the brain descend in and leave the spinal cord without any relays on motoneurons or interneurons.

It has recently been postulated that inhibitory fibres to the peripheral sympathetic system pass down the spinal cord from the medulla oblongata and emerge via the sympathetic rami^{5,6}.

Zusammenfassung. Mit histochemischer Fluoreszenzmethode und Axotomie wird die Ansicht gestützt, dass

eine bestimmte Zahl von Nervenfasern, die von CA-Nervenzellen der supraspinalen Zentren stammen und entweder im Funiculus lateralis oder im Funiculus anterior des Rückenmarkes absteigen, das Rückenmark über ventrale Wurzeln verlassen und die Spinalganglien ohne Unterbrechung passieren.

A. DAHLSTRÖM and K. FUXE

Department of Histology, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden), February 12, 1965.

⁵ L. BECK, *Tex. Rep. Biol. Med.* 22, 375 (1964).

⁶ Acknowledgments: For the generous supply of reserpine we are indebted to the Swedish Ciba, Stockholm, Sweden (Serpasil®). – This study has been supported by grants (Y 247 and 428) from the Swedish Medical Research Council, the Knut and Alice Wallenberg Foundation and by the Public Health Service Research Grant (NB 05236-01) from the National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

Wirkung des Chinidins auf die oxydative Phosphorylierung und auf den K-Gehalt in den Mitochondrien des Herzmuskels

Die Bedeutung der Variationen der intra- und extrazellulären Konzentration der Kaliumionen für die experimentelle Induktion des Flimmerns in isolierten und überlebenden Herzvorkammern von Säugetieren ist bekannt¹. Man kann feststellen, dass jeweils dann Flimmern auftritt, wenn die Kaliumkonzentration im Aussenmedium unter einen gewissen kritischen Wert fällt (1,4 mM/l).

Untersuchungen über die Wirkung des Chinidins bei der Wiederherstellung des normalen Sinusrhythmus beim Atriumflimmern lassen annehmen, dass diese Substanz die Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium und wahrscheinlich auch für Natrium verändert, was eine Strömungsabnahme der Ionen gegen das Äussere und Innere der Herzmuskelzelle zur Folge hat^{2,3}. Chinidin in 10⁻⁶ g/ml-Konzentration vermindert die Frequenz und Amplitude der normalen Kontraktionen der isolierten Vorkammern in progressiver Weise bis zum Stillstand. ARMITAGE et al.^{4,5} haben beobachtet, dass die Kontraktionen allmählich wieder auftraten, wenn die Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium der Vorkammern (5,6 mM/l) auf die Hälfte oder einen Viertel verringert, und dadurch der Abfluss des intrazellulären Kaliums begünstigt wurde. KÄRKI et al.⁶ haben diese Beobachtungen über die Wirkungsweise des Chinidins auch bei anderen biologischen Systemen bestätigt, so bei isolierten und in Ringerlösung suspendierten Erythrocyten, in welchen Chinidin die Durchlässigkeit der Zellmembran gegen Kalium vermindert hat. Nach GOODFORD und VAUGHAN WILLIAMS⁷ verursacht Chinidin allerdings keine Veränderung des intrazellulären Kaliums, sondern es trägt nur dazu bei, die ursprüngliche Konzentration aufrecht zu erhalten. Die Autoren behaupten, dass die Wirkung des Chinidins gegen das Flimmern nicht der direkten Induktion der intrazellulären Na- und K-Konzentration zugeschrieben werden kann, auch wenn diese Substanz

die Permeabilität der Zellmembran gegenüber diesen Ionen verändert oder irgendwie auf die Mechanismen wirkt, welche die intrazelluläre Ionenkonzentration auf physiologischen Werten halten. Auf Grund der Arbeiten von MUDGE⁸, MACFARLANE und SPENCER⁹, BARTLEY und DAVIS¹⁰, BARTLEY et al.¹¹ und PRICE et al.¹² ist anzunehmen, dass die Mitochondrien neben ihrer Bedeutung für Zellatmung und oxydative Phosphorylierung auch eine wichtige Rolle bei sekretorischen Funktionen und beim Ionenaustausch der Zelle spielen. HOLLAND und DUNN¹³ und ULRICH¹⁴ haben zahlreiche Substanzen mit pharmakodynamischer Aktivität untersucht, sowie gewisse metabolische Inhibitoren, die ihre Wirkung ausser auf die Zellmembran, auch auf die Mitochondrien ausüben und vielleicht deren Kontrollmechanismen für die Übertragung der Kalium- und Natriumionen ausserhalb und innerhalb der Zelle verändern. SCHREIBER et al.¹⁵ behaupten ihrerseits, dass man den Mitochondrien nicht mit

¹ W. C. HOLLAND und J. H. BURN, *Br. med. J.* 7, 1031 (1957).

² W. C. HOLLAND, *Am. J. Physiol.* 190, 492 (1957).

³ A. K. ARMITAGE, *Br. J. Pharmac.* 12, 74 (1957).

⁴ A. K. ARMITAGE, J. H. BURN und A. J. GUNNING, *Circulation Res.* 5, 98 (1957).

⁵ A. K. ARMITAGE, J. H. BURN und A. J. GUNNING, *Br. J. Pharmac.* 12, 215 (1957).

⁶ N. KÄRKI, G. P. BURN und J. H. BURN, *Lancet* 272, 565 (1957).

⁷ P. J. GOODFORD und E. M. VAUGHAN WILLIAMS, *J. Physiol.* 160, 483 (1962).

⁸ G. H. MUDGE, *Am. J. Physiol.* 167, 206 (1951).

⁹ M. G. MACFARLANE und A. G. SPENCER, *Biochem. J.* 54, 569 (1953).

¹⁰ W. BARTLEY und R. E. DAVIES, *Biochem. J.* 57, 37 (1954).

¹¹ W. BARTLEY, R. E. DAVIES und H. A. KREBS, *Proc. R. Soc., London, ser. B*, 142, 187 (1954).

¹² C. A. PRICE, A. FONNESU und R. E. DAVIES, *Biochem. J.* 64, 754 (1956).

¹³ W. C. HOLLAND und C. E. DUNN, *Am. J. Physiol.* 179, 486 (1954).

¹⁴ F. ULRICH, *Am. J. Physiol.* 198, 847 (1960).

¹⁵ S. S. SCHREIBER, M. ORATZ und M. A. ROTHSCHILD, *Am. J. Physiol.* 198, 89 (1960).