

Sympathicusveränderungen in der Parotis bei Guanacline-Therapie

Ultrastrukturelle Befunde

K. Donath und G. Seifert*

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

W. Pirsig

Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Link)

Eingegangen am 1. Juni 1973

Changes in the Sympathetic Nerves in the Parotid Gland Following Guanacline Medication

Ultrastructural Observations

Summary. Eleven biopsies of the parotid gland were studied by electron microscopy after guanacline medication and in untreated patients. The sympathetic nervous system predominates in the innervation of the normal human parotid gland. Ultrastructurally no terminal axon was observed to penetrate the basal membrane reaching the myoepithelial cell or acinar cell. The smallest distance between the terminal axon and effector cell is 1000—1500 Å. After immersion fixation with potassium permanganate two kinds of synaptic vesicles were demonstrable: granular (adrenergic) and agranular (cholinergic) vesicles, both of which had a diameter of about 500 Å.

After guanacline medication only a few granular vesicles were visible in the varicosities of the terminal axon in the parotid gland. Most axons showed a diffuse hydropic swelling. Large osmophilic bodies were demonstrable in damaged axons and in the cytoplasm of perineurial and endothelial cells of adjacent capillaries. Osmophilic bodies in the cytoplasm of perineurial and endothelial cells in connection with so-called pilot cells of uncertain origin were interpreted as signs of neuronal regeneration.

Acetylcholinesterase activity is observed in gaps between the axons and Schwann cells of only a few axons, and along the basal membrane of acinar cells. The ultrastructural changes in the sympathetic nervous system in the parotid gland following guanacline medication are thought to be due to primary cytotoxic lesions of axons which induces a disturbance of the secretory synchrony of acinar cells.

Guanacline wurden bei fast allen Formen der arteriellen Hypertension mit Erfolg verabfolgt. Nach klinischen Untersuchungen beruht die Guanaclinwirkung auf einer langanhaltenden Sympathicusblockade, da nach Absetzen der Therapie noch monatelang eine Hypotonie und eine verminderte Katecholaminausschüttung im Urin beobachtet wurde (Burnstock *et al.*, 1970; Dawborn *et al.*, 1969; Jerums *et al.*, 1968).

Das Auftreten von Parotisschmerzen unter der Therapie bestimmter Antihypertonika ist bekannt (Bock, 1968). Ein jahrelang persistierender Parotisschmerz auch nach Absetzen der Hypertonie-Therapie trat bisher nur nach Guanaclineinwirkung auf (Bock und Huep, 1971).

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Otto-Stiftung.

Über die Acinus- und Myoepithelzellalterationen der Parotis nach Guanaclin-Therapie wurde bereits berichtet (Donath *et al.*, 1973).

In der vorliegenden Studie soll an Hand von *Parotisbiopsien* unbehandelter und mit Guanaclin behandelter Patienten mit Parotisschmerzen auf folgende Fragen eingegangen werden:

1. Wie werden die Acinus- und Myoepithelzellen der normalen Parotis des Menschen innerviert?

2. Welche Veränderungen treten am sympathischen Nervensystem nach Guanaclin-Einwirkung auf?

Material and Methodik

Es wurden Parotisbiopsien von 3 Patienten, die wegen einer arteriellen Hypertonie mit Guanaclin (Leronsulfat Bayer) über einen Zeitraum von 3—54 Monate behandelt worden waren (weitere klinische Daten siehe Donath *et al.*, 1973), elektronenmikroskopisch untersucht. Die Kontrolluntersuchungen wurden an Parotisgewebe von 8 Patienten ohne Tumorleidern oder sonstige Parotiserkrankungen durchgeführt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurde das Gewebe unter schonenden Bedingungen entnommen und sofort nach der Entnahme fixiert. Die Fixierung erfolgte nach folgenden Methoden:

1. Kleine Gewebestückchen wurden für 60 min in 3 % Kaliumpermanganat in 0,1 mol Phosphatpufferlösung pH 7,0 (Richardson, 1966) fixiert, anschließend in NaOH-NaH-Maleatpuffer (pH 5,2) gespült und danach mit 1 % igem Uranylacetat in gleichem Puffer für 2 Std en bloc kontrastiert.

2. Weitere kleine Gewebestückchen wurden in 2 % igem Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer pH 7,2—7,4 fixiert. Nach der Spülung erfolgte die Nachfixierung mit s-Collidin gepuffertem Osmiumtetroxyd.

3. Feine geschoppte Gewebescheibchen wurden nach der Glutaraldehydfixierung über Nacht gewaschen und in Karnovsky-Medium (1964) inkubiert. Acetylthiocholinjodid und Butyrylthiocholinjodid wurden als Substrat benutzt. Als Inhibitor für nicht spezifische Cholinesterasen wurde iso-OMPA 3×10^{-6} M bei 37°C (Tetra-Isopropylpyrophosphoramid) verwendet. Für die histochemische Kontrolle diente Eserin (3×10^{-6} M). Die Nachfixierung erfolgte in s-Collidin gepufferten Osmiumtetroxyd. Nach der Dehydrierung erfolgte die Einbettung in Epon 812. Semidiümschnitte wurden mit dem Pyramitom (LKB) angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt. Die Feinschnitte wurden auf unbefilmte Objekträger netzte aufgezogen und mit alkoholischem Uranylacetat oder nur mit Bleicitrat kontrastiert. Die Untersuchungen erfolgten am Philips EM 300 bei einer Strahlspannung von 80 kV.

Befunde

1. *Parotisbiopsien ohne Guanaclinbehandlung*

Die größeren Nervenfaserbündel liegen im Interstitium im Bereich der Arterien und des Ausführungsgangsystems und enthalten 2—3 Schwannsche Zellen. Im Cytoplasma der Schwannschen Zellen sind die Axone von unterschiedlichem Durchmesser in typischer Weise mittels kurzer Mesaxone eingefaltet. Zwischen den Schwannschen Zellen liegen kollagene Fasern (Endoneurium). Den äußeren Abschluß gegen das Interstitium bildet das Perineurium. In diesen Nervenfaserbündeln sind die Axone überwiegend marklos. Nur vereinzelt sieht man markhaltige Axone, deren Funktion und Ansatzpunkt noch unklar sind. Die präterminale Nervenbahn besteht aus der Schwannschen Zelle und den eingefalteten Axonen (Abb. 1a—b). Die terminalen Axone liegen nur noch teilweise in Cytoplasmafortsätzen der Schwannschen Zellen und werden außen von der Basalmembran der Schwannschen Zellen begrenzt. Die noch von der Basalmembran über-

kleideten Axone verlaufen entlang den Schaltstücken und um die Acini. Vereinzelt liegen zwischen Nervenfaser und Parenchymzelle noch Fibrocytenausläufer. Im gesamten Verlauf zeigen die Axone mit größerem Durchmesser in bestimmten Abständen spindelförmige Aufreibungen (Varicositäten). Die Varicositäten der zentralen Abschnitte enthalten neben Neurotubuli, Neurofilamenten und Mitochondrien auch noch neurosekretorische Granula (Abb. 1a). In den innerhalb der terminalen Abschnitten gelegenen Varicositäten sind nur noch Mitochondrien und neurosekretorische Granula vorhanden, da die Neurotubuli und Neurofilamente sich lediglich bis an die spindelförmige Endaufreibung erstrecken (Abb. 1a).

Die spindelförmigen Endaufreibungen stehen häufig in einem engen Kontakt zu den Acinus- und Myoepithelzellen, wobei die Basalmembran der Schwannschen Zelle der Basalmembran der Effektorzelle direkt anliegt. Der Abstand von Axolemm zur Zellgrenzmembran der Effektorzelle beträgt zwischen 1000—1500 Å (Abb. 1c). In den Varicositäten können nach der Kaliumpermanganatfixierung 2 Arten neurosekretorischer Granula mit einem Durchmesser von 500 Å unterschieden werden. Der eine Granulatyp besteht aus optisch leeren Vesikeln (agranuläre Vesikel) und wird dem cholinergen System zugerechnet. Die zweite Granulaart ist durch Vesikel mit einem elektronenoptisch dichten Kern (granuläre Vesikel) gekennzeichnet und stellt die Speicherungsform der aminergen Substanzen dar. Nach der Glutaraldehydfixierung haben die granulären Vesikel einen Durchmesser von 500—1 000 Å. Varicositäten mit granulären Vesikeln sind häufiger anzutreffen als agranuläre.

Axone innerhalb der Basalmembran der Effektorzelle konnten nicht nachgewiesen werden.

Im Axoplasma der Axone mit kleinem Durchmesser liegen häufig nur Neurotubuli und nur ganz vereinzelt Mitochondrien. Die Neurotubuli enthalten zentrale Filamente. Längsgeschnittene dünne Axone ließen spindelförmige Aufreibungen in ihrem Verlauf nicht erkennen. Da die dünnen Axone einen anderen Aufbau zeigen, wird vermutet, daß sie dem afferenten Teil des autonomen Nervensystems angehören. Ein Acetylcholinesterase-positives Reaktionsprodukt konnte nur im Spaltraum zwischen Axolemm und Schwannscher Zelle nachgewiesen werden.

2. Parotisbiopsien nach Guanactinbehandlung

Die Veränderungen der Axone sind in ihrem gesamten Verlauf weitgehend identisch und durch eine hydropische Schwellung gekennzeichnet. Daneben gibt es größere Hohlraumbildungen durch Membranauflösungen benachbarter Axone (Abb. 5a). Im Axoplasma geschwollener Axone liegen Lipiddropfen, die auch nahe dem Zellkern einzelner Schwannscher Zellen auftreten (Abb. 2). Nur noch wenige Axone enthalten Neurotubuli, Neurofilamente und Mitochondrien. In den Varicositäten finden sich fast nur noch neurosekretorische Vesikel vom agranulären Typ (Abb. 3a). In den interzellulären Canalici der Myoepithel- und Acinuszellen liegen größere membranbegrenzte Hohlräume, die einzelne elektronenoptisch dichte Partikel enthalten (Abb. 4). In einzelnen geschwollenen Axonen finden sich neben geschädigten Mitochondrien auch osmiophile Körper.

Die Schwannschen Zellen innerhalb des Perineuriums sind erheblich geschädigt. Die kleinen chromatindichten Zellkerne haben einen erweiterten Kern-

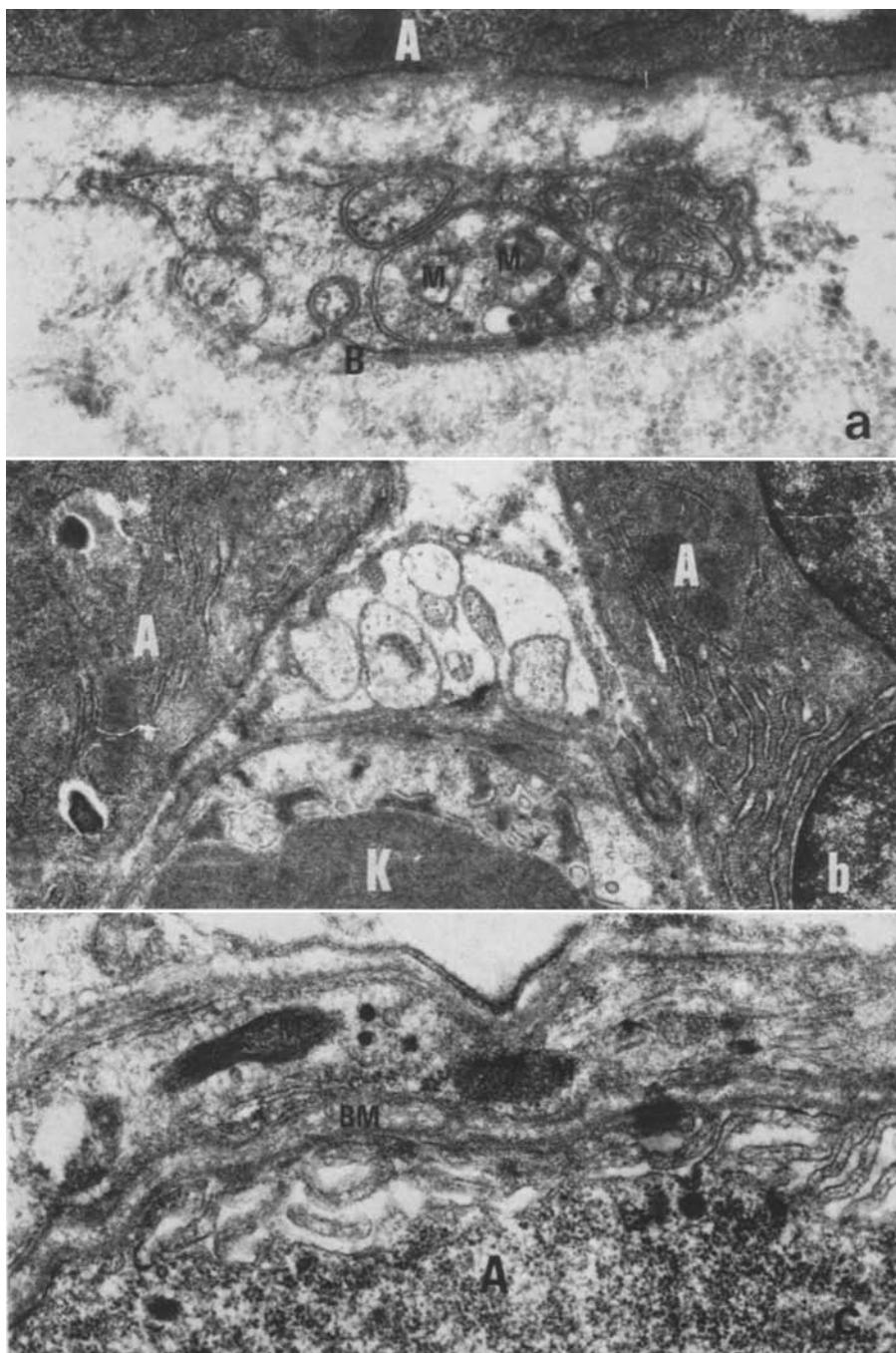


Abb. 1a—c. Normale Parotis. a Präterminale Nervenfaserbündel mit Basalmembran (B) benachbart einer Acinuszelle (A). Axone mit unterschiedlichem Durchmesser. Größeres Axon mit neurosekretorischem Granula. Mitochondrien (M). b Capillare (K) mit präterminalen Nervenfaserbündeln. Acinuszellen (A). c Terminales Axon im Kontakt mit Acinuszelle (A). Basalmembranen (BM) der Schwannschen Zelle und der Acinuszelle. Mitochondrien (M) des terminalen Axon. Vergr. 18000 \times ; 12000 \times ; 37600 \times

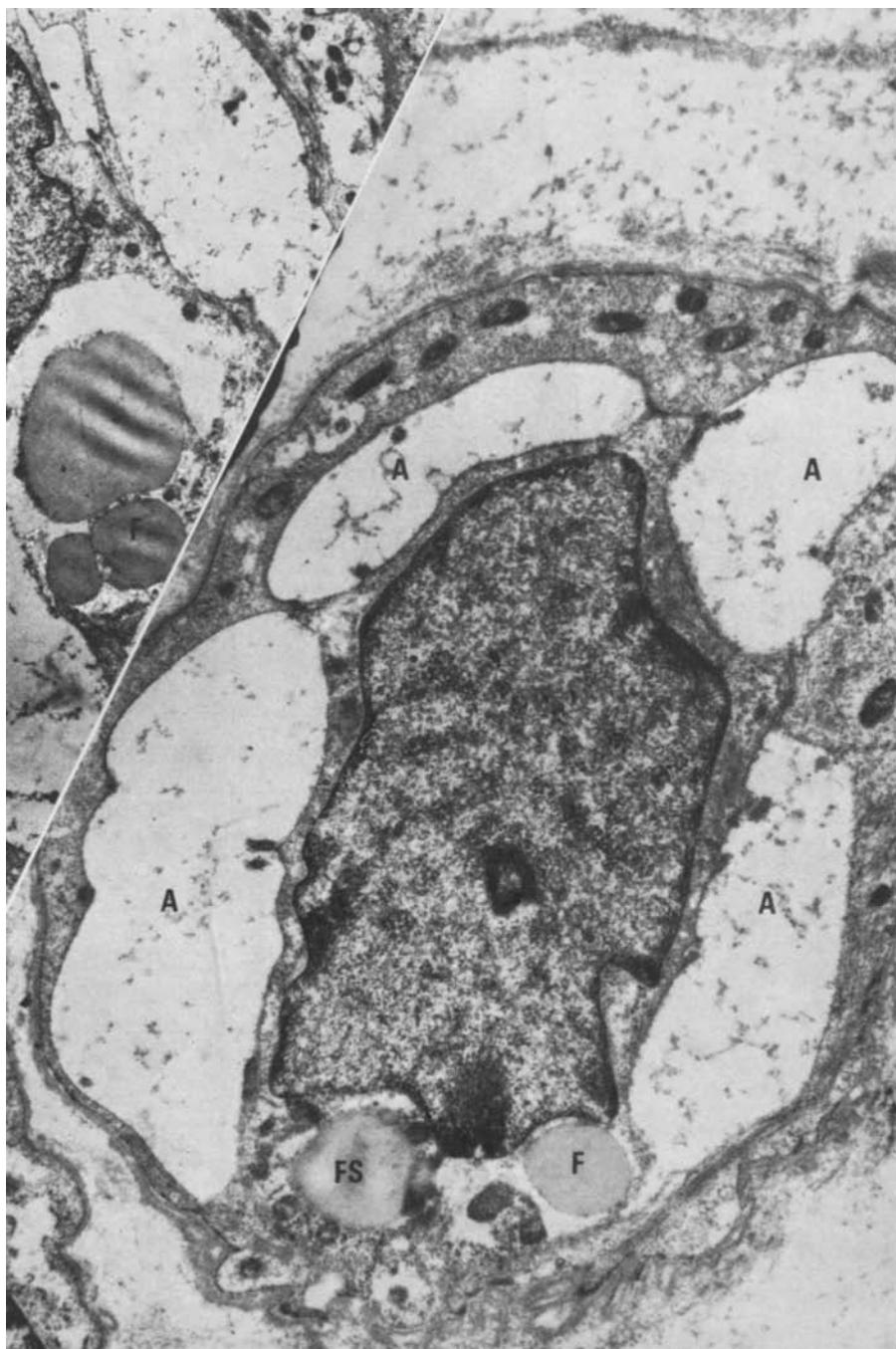


Abb. 2. Parotis nach Guanaclinbehandlung. Schwannsche Zelle mit geschwollenen Axonen (A). Fetttropfen (F) im geschädigten Axon und der Schwannschen Zelle (FS). Inset: Mehrere Fetttropfen im geschädigten Axon. Vergr. 12800 \times ; 4300 \times

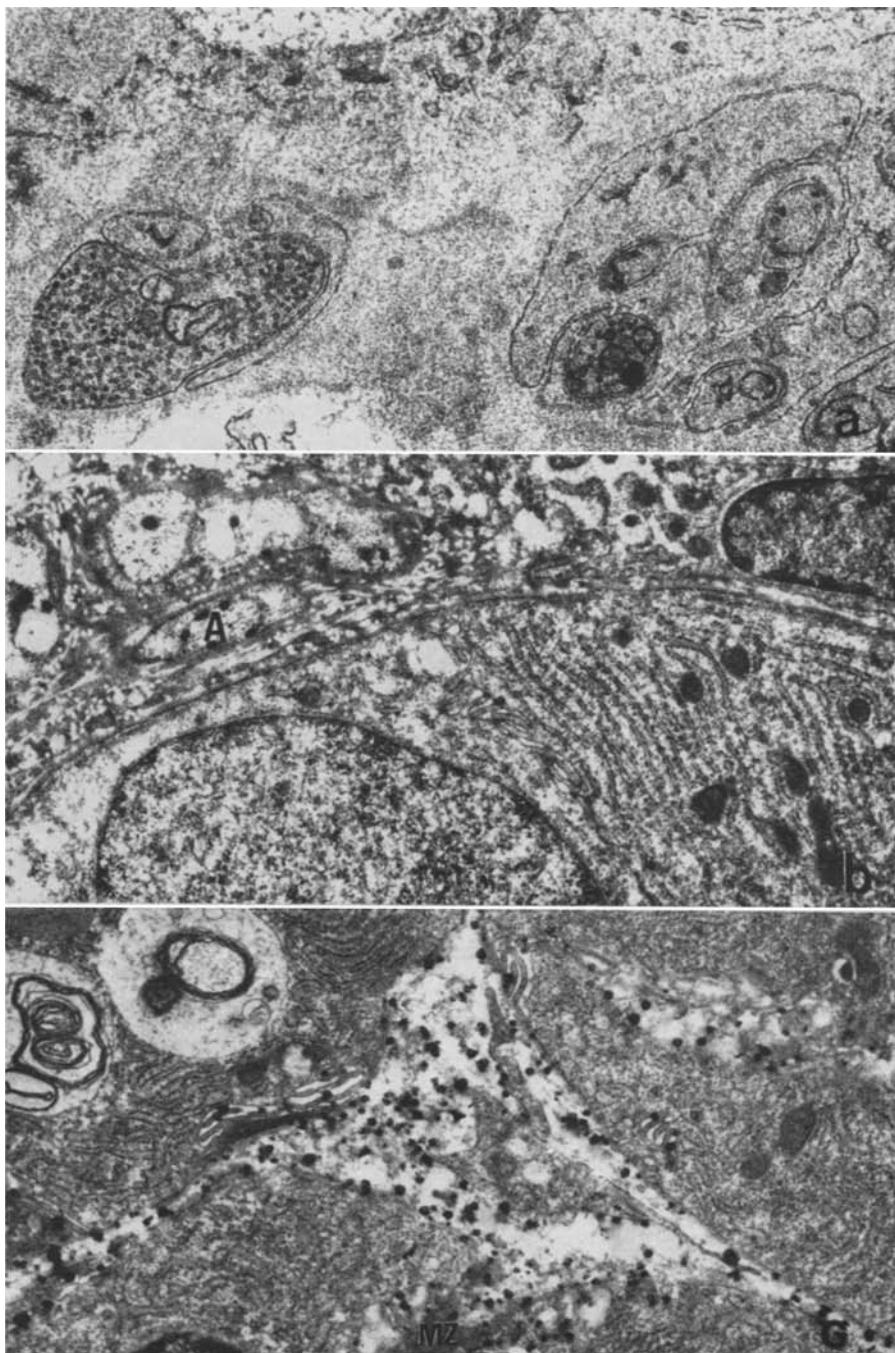


Abb. 3a u. b. Parotis nach Guanaclinbehandlung. a Axon eines Nervenfaserbündels mit agranulären Vesikeln. In einem Axon zusätzlich ein osmophilier Körper. (Kaliumpermanganatfixierung). b Acinuszelle mit angrenzenden Nervenfaserbündelchen. c Acetylcholinesterase-positives Reaktionsprodukt an den Basalmembranen und in den interzellulären Canaliculi. Myoepithelzellausläufer (MZ) Vergr. $13500 \times$; $10500 \times$; $9000 \times$

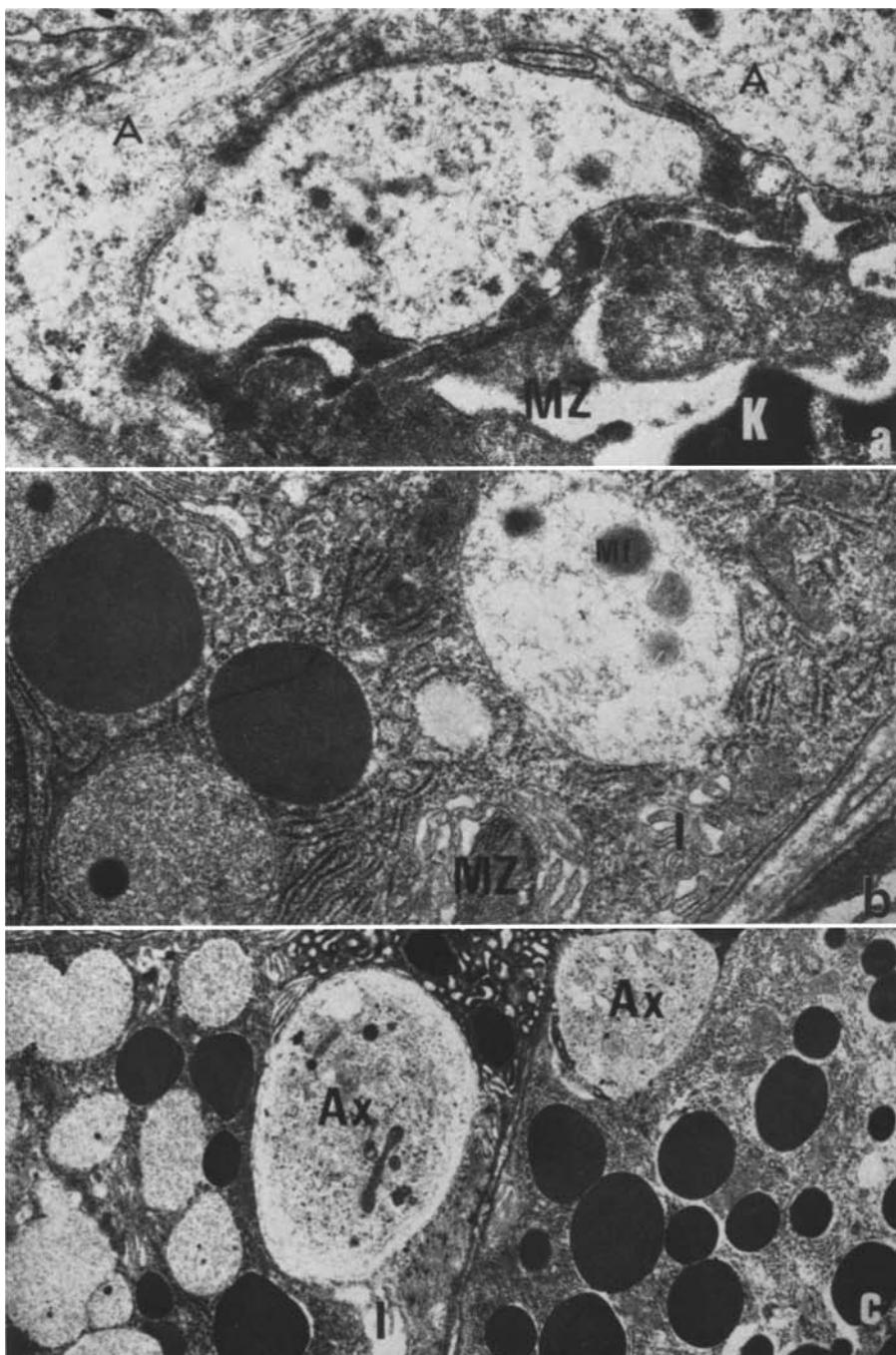


Abb. 4 a—c. Parotis nach Guanaclinbehandlung. a Erweiterter membranbegrenzter Interzellspalt zwischen Acinuszelle (A) und Myoepithelzelle (MZ) mit elektronenoptischen Partikeln. Zellkern (K) der Myoepithelzelle. b Anschnitt von zwei Acinuszellen mit interzellulären Canaliculus (I). Blasenförmige Aufreibung des Zellspaltes mit Myelinfiguren (Mf). Myoepithelzellausläufer (MZ). c Basale Anschnitte von Acinuszellen mit axonartigen Aufreibungen (Ax) im interzellulären Canaliculus (I). Vergr. 28800 \times ; 16400 \times ; 5800 \times

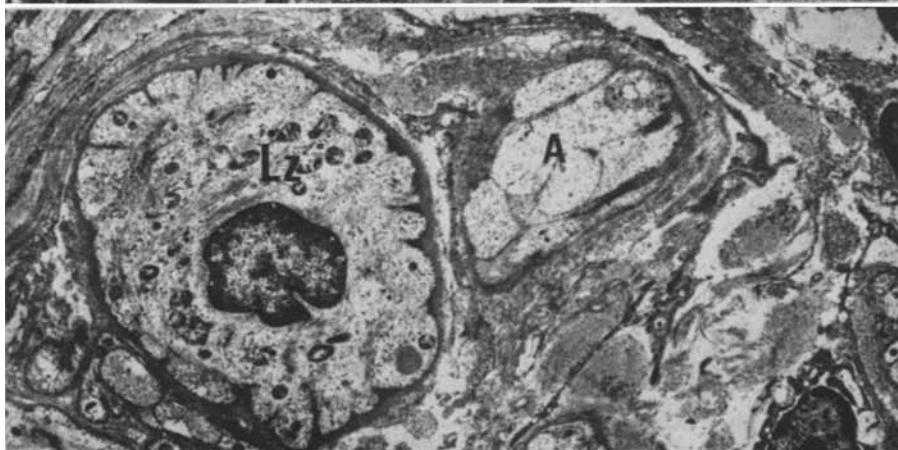
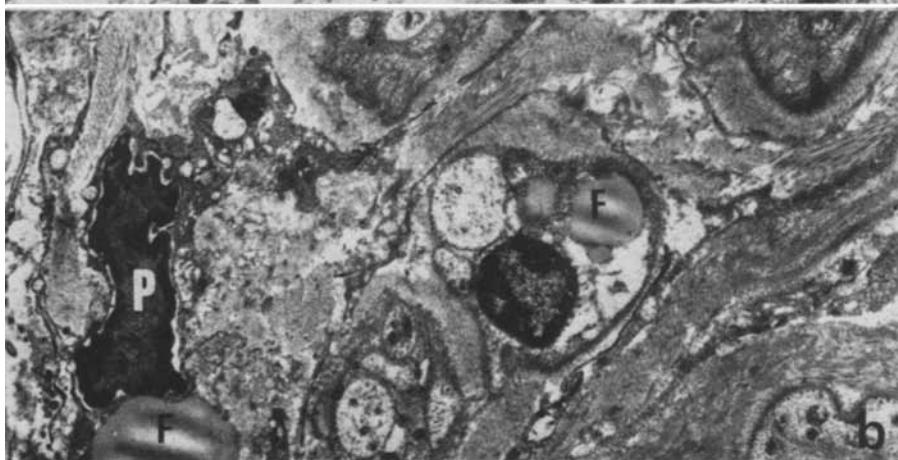
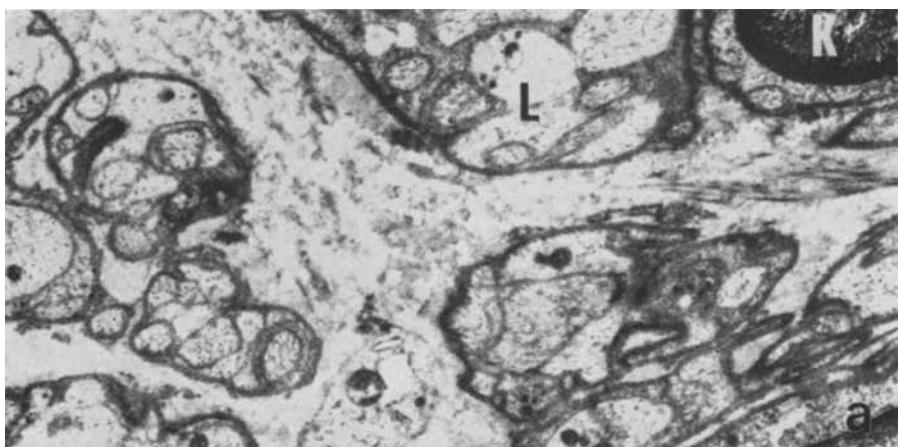


Abb. 5a—c. Parotis nach Guanaclinbehandlung. Größere Nervenfaserbündel. a Bildung größerer Hohlräume durch Axolemmaauflösung (L). Zellkern (K) der Schwannschen Zelle. b Geschädigte Nervenfaser. Pyknotischer Zellkern (P) einer Schwannschen Zelle. Fetttröpfchen (F). c Fortgeschrittene Schädigung von Nervenfasern (A). Sogen. Leitgewebszelle (Lz). Vergr. 9300 \times ; 8200 \times ; 4800 \times

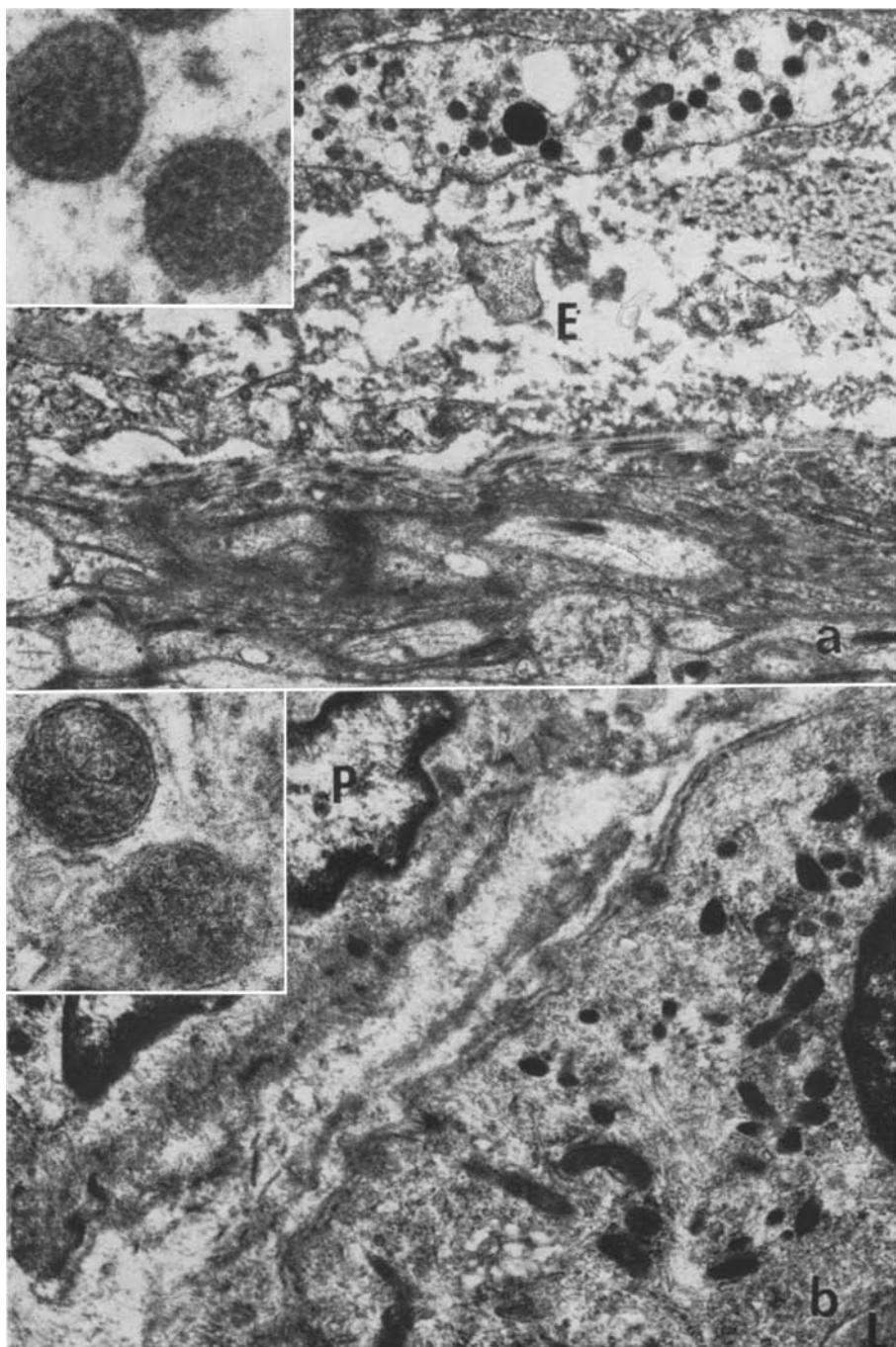


Abb. 6a u. b. Parotis nach Guanaclinbehandlung. a Nervenfaserbündel. Endoneurium (E). Osmiophile Körper im Perineurium. (Inset: Osmiophile Körper; 50000 \times). b Capillare mit Pericyten (P). Osmiophile Körper im Cytoplasma der Endothelzelle. Lumen (L). (Inset: Osmiophile Körper; 65000 \times). Vergr. 11000 \times ; 14500 \times

spalt. Das Cytoplasma enthält große Fetttropfen (Abb. 5 b). In fortgeschrittenem Stadium treten sog. Leitgewebszellen (Blümcke u. Backmann 1966) auf (Abb. 5 c). Unterschiedlich große osmophile Körper, wie sie in geschädigten Axonen beobachtet wurden, liegen auch im Cytoplasma der Perineurocyten und im Cytoplasma der Endothelzellen angrenzender Gefäße (Abb. 6). Innerhalb der osmophilen Körper sind teilweise noch Mitochondrienfragmente erkennbar.

Die Basalmembran der Schwannschen Zellen ist stellenweise erheblich verbreitert und zeigt in den peripheren Abschnitten flockige Auflösungen. In den Randbezirken dieser Auflösungszonen treten gelegentlich mononukleäre Zellen mit rauhem endoplasmatischem Reticulum auf. Ein vesicular transformiertes rauhes endoplasmatisches Reticulum sieht man in Schwannschen Zellen mit stark geschädigten Axonen.

Ein Acetylcholinesterase-positives Reaktionsprodukt ist im Spaltraum einzelner terminaler Axone zu den Schwannschen Zellen nachweisbar (Abb. 3 b). An der Basalmembran überwiegend der Acini und in den interzellulären Canaliculi finden sich ebenfalls positive Reaktionsprodukte (Abb. 3 c), die nach Anwendung von Eserin nicht mehr nachweisbar sind.

Diskussion der Befunde

Die Innervation der normalen menschlichen Parotis war bisher nur selten Gegenstand histochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen (Garrett, 1967; Eneroth, *et al.* 1969; Norberg *et al.*, 1969). Pathologische Veränderungen des vegetativen Nervensystems der Parotis wurden bisher noch nicht beschrieben.

Von den inneren Organen ist bekannt, daß das sympathische und parasympathische Nervensystem aus einem efferenten und afferenten Teil besteht. Die afferenten Nervenfasern vermitteln die Schmerzempfindung und verlaufen zusammen mit den efferenten Fasern von den inneren Organen durch die sympathischen Geflechte in den Grenzstrang und über die hinteren Wurzeln, zum kleineren Teil über die vorderen ins Rückenmark (Elze, 1960).

Angaben über den Verlauf von afferenten Sympathicusfasern in der menschlichen Parotis haben wir in der Literatur nicht gefunden. Um Hinweise auf den gemeinsamen Verlauf von efferenten und afferenten Sympathicusfasern für die menschliche Parotis zu erhalten, wurde folgende Untersuchung durchgeführt: Ein Patient, bei dem beidseitige Parotisschmerzen nach vorausgegangener Guanaclinbehandlung bestanden, erhielt eine lokalanästhetische Stellatumblockade links. Nach einem Sekretionsreiz mit Zitronensäure gab der Patient nur noch Schmerzen in der rechten Parotis an (Pirsig, 1973).

Das sympathische Nervensystem stellt sich mit der Katecholamin-Fluoreszenztechnik (Falck, 1962) als terminales Netzwerk um die Acini dar. Nichtterminale sympathische Nervenfasern verlaufen in unmittelbarer Nachbarschaft der Schalt- und Streifenstücke, während die Ausführungsgänge frei sind. Die Blutgefäße vom muskulären Typ besitzen ebenfalls sympathische Nervenfasern (Garrett, 1967; Eneroth *et al.*, 1969; Norberg *et al.*, 1969). Elektronenmikroskopisch liegen terminale Axone mit granulären Vesikeln — nur durch die Basalmembranen der Schwannschen Zelle und des Acinus getrennt — direkt den Acinus- oder Myoepithelzellen an. Ein Durchdringen der Basalmembran durch ein terminales Axon,

wie es in der Rattenparotis beschrieben wurde (Hand, 1970) wurde von uns nicht beobachtet.

Der genaue Innervationsmodus für die menschlichen Parotisacini ist noch nicht endgültig abgeklärt, da die terminalen Axone nur in Kontakt mit der Basalmembran der Effektorzelle treten. Einfacher sind die Verhältnisse bei den Lippen-Speicheldrüsen des Menschen, wo die terminalen Axone die Basalmembran durchdringen und an der Effektorzelle einen direkten Kontakt haben. In den Speicheldrüsen der Lippen werden die Myoepithelzellen sympathisch, die Acinuszellen sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert (Tandler und Ross, 1969; Bolande und Towler, 1973).

Eine Unterscheidung afferenter und efferenter Nervenfasern ist methodisch schwierig. Eine sichere morphologische Differenzierung der afferenten von den efferenten Nervenfasern ist am Cortischen Organ des Innenohres auf Grund des unterschiedlichen Verlaufes möglich. Die afferenten Bahnen (Dentriten) enthalten im Axoplasma nur Neurotubuli und haben einen geringeren Durchmesser als die efferenten Axone (Spoendlin, 1966). Ratzenhofer *et al.* (1969) unterscheiden bei den Nerven des Kaninchenmagens Überträger- und Leitsegmente und vertreten die Ansicht, daß die dünnen Leitsegmente die Verbindungsstücke zwischen den Überträgersegmenten (Varicositäten) bilden. Nach unseren Untersuchungen an der Parotis könnte es sich bei den dünnen Axonen mit Neurotubuli im Axoplasma um afferente Nervenbahnen handeln. Allerdings sind zur Bestätigung dieser Hypothese noch Untersuchungen notwendig.

Die Darstellung der Acetylcholinesterase wird für die Identifizierung der parasympathischen Nerven verwendet (Lit. Friedenberg und Seligmann, 1972). Die Acetylcholinesterase-positiven Nerven sind ähnlich wie die sympathischen Fasern um die Acini, vereinzelt auch in der Nachbarschaft des Gangsystems und der Blutgefäße lokalisiert. Die histochemischen Untersuchungen von Garrett und Holmberg (1970) an der Hunde-Parotis nach operativer Denervation autonomer Nerven haben gezeigt, daß die Durchtrennung des N. auriculo-temporalis nur einen geringen Verlust Cholinesterase-positiver Nerven brachte. Erst die gleichzeitige Durchtrennung des Sympathicusgeflechts der A. maxillaris interna führte zu einem deutlichen Verlust Cholinesterase-positiver Nerven.

Garrett und Holmberg (1972) ziehen die Schlußfolgerung, daß im sympathischen Geflecht auch parasympathische Nervenfasern verlaufen. Nach neueren ultrastrukturellen Untersuchungen ist die exakte histochemische Darstellung des Parasympathicus durch die Acetylcholinesterase umstritten. Hervonen *et al.* (1972) wiesen elektronenmikroskopisch die Acetylcholinesterase sowohl in den terminalen Axonen mit agranulären wie auch mit granulären Vesikeln nach. Elektronenmikroskopisch ist eine sichere Differenzierung in granuläre Vesikel (Speicherungsform der aminergen Substanzen) und agranuläre Vesikel (Speicherungsform der cholinergen Substanzen) nur nach Kaliumpermanganatfixierung möglich (Hand, 1972).

Guanactin bewirkt eine selektive subtotale Schädigung des sympathischen Nervensystems der menschlichen Parotis. Elektronenmikroskopisch waren nur noch vereinzelt Varicositäten mit granulären Vesikeln nachweisbar. Die Hauptveränderungen bestanden überwiegend in Axonschwellungen mit Einlagerung von Lipiddropfen. Einzelne Schwannsche Zellen enthielten nur degenerativ veränderte

Axone. Da im Cytoplasma einer Schwannschen Zelle sowohl efferente als auch afferente sympathische und parasympathische Axone verlaufen (Eneroth *et al.*, 1969), kann eine sekundäre Degeneration der übrigen Nerven in diesen Abschnitten nicht ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob alle Veränderungen der Acini (Donath *et al.*, 1973) als Folge einer fehlenden Sympathicus-Stimulierung zu betrachten sind oder durch einen globalen Ausfall der vegetativen Innervation bedingt sind. Die in den Schwannschen Zellen nach Guanaclintherapie nachweisbaren Fetttropfen sind größer als „Elzholz-Bodies“, die einen Durchmesser von 0,5—2 μ haben (Bischoff, 1970) und auch im Cytoplasma normaler Schwannscher Zellen beobachtet worden sind (Garrett, 1967).

Osmiophile Körper sind von Burnstock *et al.* (1971) nach Guanaclin im Perikaryon und den Endplatten der Cervicalganglien von Ratten beschrieben worden. Ähnliche elektronenoptisch dichte Körper fanden wir vereinzelt auch in degenerierten Axonen, im Perineurium und im Cytoplasma der Endothelzellen angrenzender Capillaren. Das Vorkommen der großen osmiophilen Körper im Perineurium und Cytoplasma der Endothelzellen wird als Ausdruck einer Ausschleusung von Stoffwechselproduktion nach vorausgegangener Zellschädigung gewertet, die Ausschleusung der osmiophilen Körper und das Auftreten von Leitgewebszellen (Blümcke and Backmann, 1966) als Beginn einer Nervenregeneration.

Über die Schäden am Cervicalganglion beim Menschen nach Guanaclin-Therapie liegen bisher keine Beobachtungen vor. Eine totale Ganglienzellschädigung scheint nicht aufzutreten, da ein Horner-Syndrom nach Guanaclin-Therapie noch nicht beschrieben wurde. Unklar bleibt vorerst auch, warum nach einer Guanaclin-Therapie ein persistierender Parotisschmerz nur relativ selten auftritt.

In ihrer Gesamtheit lassen sich die nach Guanaclineinwirkung auftretenden Veränderungen als cytotoxischer Effekt auf die Axonorganellen interpretieren. Sie führen zu einer Störung der vegetativen Innervation der Drüsenacini und zu daraus resultierenden Organellenveränderungen an den Parotisacini und Myoepithelzellen. Insbesondere der Ausfall der sympathischen Innervation bewirkt, daß die Synchronisation des Sekretionsablaufes fehlt und nach jeder Nahrungsaufnahme eine ungeordnete Drüsensekretion auftritt, die mit einem Parotisschmerz auch nach Absetzen der Guanaclintherapie verbunden bleibt. Zugleich stellen die nach Guanaclinapplikation nachweisbaren Nerven- und Parenchymveränderungen in der Parotis ein geeignetes Modell dar, um unter experimentellen Bedingungen den Einfluß des Sympathicus zu studieren. Hierüber soll in einer weiteren tierexperimentellen Studie berichtet werden (Donath *et al.*, in Vorbereitung).

Literatur

- Bischoff, H.: Ultrastructure of the peripheral nervous system and sense organs. Stuttgart: Thieme 1970
- Blümcke, S., Backmann, R.: Autoradiographische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an regenerierenden peripheren Nerven. Verh. dtsch. Ges. Path. **50**, 280—284 (1966)
- Bock, K. D.: Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen der Langzeittherapie mit Antihypertonika. Therapiewoche **18**, 1102—1108 (1968)
- Bock, K. D., Huep, W. W.: Irreversibler Parotisschmerz nach Verabreichung von Guanaclin. Dtsch. med. Wschr. **96**, 1649—1650 (1971)

- Bolande, R. P., Towler, W. F.: Terminal autonomic nervous system in cystic fibrosis. *Arch. Path.* **95**, 171—177 (1973)
- Burnstock, G., Doyle, A. E., Gannon, B. J., Gerkens, J. F., Iwayama, T., Mashford, M. L.: Prolonged hypotension and ultrastructural changes in sympathetic following guanacline treatment. *Europ. J. Pharmacol.* **18**, 175—187 (1971)
- Dawborn, J. K., Dyle, A. E., Ebringer, A., Howqua, J., Jerums, G., Johnston, C. I., Mashford, M. L., Parkin, J. D.: Beharrlich anhaltende Hypotonie auf Grund von Guanaclin. *Pharmacol. Clin.* **2**, 1—5 (1960)
- Donath, K., Seifert, G.: Veränderungen des vegetativen Nervensystems der Parotis von Ratten nach Einwirkung von Antihypertensiva (Guanacline). *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* (in Druck)
- Donath, K., Seifert, G., Pirsig, W.: Parotis-Sialadenose nach Langzeittherapie mit Antihypertensiva (Guanacline). *Virchows Arch. Abt. A* **360**, 33—44 (1973)
- Elze, C.: Anatomie des Menschen, 3. Bd., 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960
- Eneroth, C.-M., Hökfelt, T., Norberg, K.-A.: The role of the parasympathetic and sympathetic innervation for the secretion of human parotid and submandibular glands. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* **68**, 369—375 (1969)
- Falek, B.: Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta physiol. scand.* **56**, 3—25 (1962)
- Friedenberg, R. M., Seligman, A. M.: Acetylcholinesterase at the myoneural junction: Cytochemical ultrastructure and some biochemical considerations. *J. Histochem. Cytochem.* **20**, 771—792 (1972)
- Garrett, J. R.: The innervation of normal human submandibular and parotid salivary glands. *Arch. oral Biol.* **12**, 1417—1436 (1967)
- Garrett, J. R., Holmberg, J.: Effects of surgical denervations on the autonomic nerves in parotid glands of dogs. *Z. Zellforsch.* **131**, 451—462 (1972)
- Hand, A. R.: Nerve-acinar cell relationship in the rat parotid gland. *J. Cell Biol.* **17**, 540—543 (1970)
- Hand, A. R.: Adrenergic and cholinergic nerve terminals in the rat parotid gland. Electron microscopic observations on permanganate-fixed glands. *Anat. Rec.* **173**, 131—140 (1972)
- Hervonen, A., Kanerva, L., Rechardt, L.: Localization of catecholamines and acetylcholinesterase in the terminal nerve fibres of the rabbit myometrium. *Histochem.* **32**, 89—93 (1972)
- Jerums, G., Ebringer, A., Doyle, A. E.: Vergleich von Guanaclin mit Methyldopa in der Behandlung der Hypertonie. *Med. J. Aust.* **55/II**, 466—469 (1968)
- Karnovsky, M. J.: The localization of cholinesterase activity in rat cardiac muscle by electron microscopy. *J. Cell Biol.* **23**, 217—232 (1964)
- Norberg, K.-A., Hökfelt, T., Eneroth, C.-M.: The autonomic innervation of human submandibular and parotid glands. *J. Neurovisceral.* **31**, 280—290 (1969)
- Pirsig, W., Proescher, H.-J., Donath, K.: Zur Ultrastruktur geschädigter Nerven in der Parotis bei Guanacline-therapierten Hypertonikern: morphologische Substrate zum Parotisschmerz. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* (im Druck)
- Ratzenhofer, M., Müller, O., Becker, H.: Zur Innervation der Drüsen- und Stromazellen im Kaninchenmagen. *Mikroskopie* **25**, 283—296 (1969)
- Richardson, K. C.: Electron microscopic identification of autonomic nerve endings. *Nature (Lond.)* **210**, 756 (1966)
- Spoendlin, H.: The organization of the cochlear receptor. In: *Advances in oto-rhino-laryngology*, vol. 13. Basel-New York: Karger 1966
- Tandler, B., Ross, L. L.: Observations of nerve terminals in human labial salivary glands. *J. Cell Biol.* **42**, 339—343 (1969)

Dr. med. K. Donath
 Prof. Dr. med. G. Seifert
 Pathologisches Institut der Universität
 D-2000 Hamburg 20
 Martinstr. 52
 Bundesrepublik Deutschland