

Veränderungen des vegetativen Nervensystems der Parotis nach Einwirkung von Antihypertensiva (Guanacline)

Ultrastrukturelle und fluoreszenzcytochemische Befunde an der Rattenparotis

K. Donath und G. Seifert* **

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

Eingegangen am 23. Juli 1973

Alterations of the Autonomic Nervous System of Parotid Gland after Administration of Antihypertensiva (Guanacline)

Ultrastructural and Fluorescence Cytochemical Findings on the Parotid Gland of the Rat

Summary. The effect of Guanacline on the autonomic innervation of the parotid gland of rats was studied in 70 female Wistar rats by means of electron microscopy and a cytochemical method (demonstration of catecholamine fluorescence after Falck). Guanacline was given intraperitoneally in a daily dose of 50 mg/kg or 100 mg/kg body weight. To study the possible influence of hypertony on the changes in the autonomic nervous system, observations were also made on rats with hypertony with and without administration of Guanacline for comparison. In addition, the ganglion cervicale superior was studied by the same methods. The model of the ultrastructural alterations is characterized by the following signs: destruction of the granular vesicles in the terminal axons, degeneration of the mitochondria and appearance of lysosome-like bodies both in the axons and in the cytoplasm of the Schwann cells; appearance of osmiophilic bodies in the cytoplasm of the ganglion cells with destruction of the ganglion cells (70% after 6 weeks of the experiment), and lymphocytic infiltration. The depletion of biogenic amines in the sympathetic nerve fibers is paralleled by the destruction of the granular vesicles. The changes result only from the administration of Guanacline, and are not seen in rats with hypertony if Guanacline is not administered. Guanacline is thought to cause direct cytotoxic damage to the autonomic innervation of the parotid gland. The cytotoxic effect occurs at the site of resorption of substances. The changes in the parenchyma gland represent a secondary effect on the receptor tissue.

Bei Langzeitbehandlung der Hypertonie mit Guanacline wurden als Nebenwirkung Parotisschmerzen beobachtet, die auch nach Absetzen der Therapie bestehen blieben. In Parotisbiopsien von Hypertonie-Patienten, bei denen unter der Guanaclintherapie Parotisschmerzen aufgetreten waren, konnte eine Sialadenose mit Alteration der Acini und Myoepithelzellen nachgewiesen werden (Donath *et al.*, 1973 a). Als auslösender Faktor für die Sekretionsstörung des Drüsenparenchyms wurden Sympathicusveränderungen in der Parotis angesehen (Donath *et al.*, 1973 b).

Die Guanacline führen zu einer selektiven Sympathektomie durch drei differente pharmakologische Wirkungen: Ganglienblockade, postganglionäre Übertragungshemmung und Catecholaminverarmung (Kronenberg *et al.*, 1965). In

* Herrn Prof. Dr. G. Bruns, Jena, zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

der vorliegenden tierexperimentellen Studie sollen die an der menschlichen Parotis nach Guanacilininwirkung erhobenen Befunde überprüft und durch Einbeziehung des Ganglion cervicale superior erweitert werden. Folgende Fragen sollen dabei besonders diskutiert werden:

1. Ultrastrukturelles Schädigungsmuster des autonomen Nervensystems der Parotis und des cervicalen Ganglions,
2. Abhängigkeit der Veränderungen von der Guanacilindosis oder von der gleichzeitig bestehenden Hypertonie,
3. Vergleich der Veränderungen mit anderen Sympathicusblockern.

Material und Methodik

Bei 70 weiblichen Wistar-Ratten wurden das Ganglion cervicale superior und die Parotis untersucht. Bei 31 Ratten war durch eine operative Vorbehandlung ein arterieller Bluthochdruck (Hochdruck-Ratten)¹ erzeugt worden. Die Tiere erhielten während der gesamten Versuchsdauer eine Altromin-Standardkost und Wasser in beliebiger Menge. Für die Untersuchungen wurden 4 Versuchsgruppen gebildet:

1. 10 Ratten im Alter von 4–6 Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 120–150 g erhielten täglich 100 mg Leronsulfat¹/kg Körpergewicht in 0,5%iger wässriger Lösung (pH 6–6,2) intraperitoneal verabfolgt. Die Sektion erfolgte 3, 6, 12, 24 und 48 Std nach der Injektion, außerdem nach 3, 5, 7 und 14 Tagen.

2. 20 Ratten im Alter und Gewicht wie Gruppe 1 erhielten täglich 50 mg Leronsulfat/kg Körpergewicht intraperitoneal.

3. 20 Hochdruckratten im Alter von 18–20 Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 200–250 g erhielten wie die Tiere der Gruppe 2 täglich 50 mg Leronsulfat/kg Körpergewicht verabfolgt.

4. Als Kontrollgruppe wurden 10 Ratten ohne Hochdruck und 11 weitere Hochdruck-Ratten untersucht. Die Tiere entsprachen in Alter und Gewicht der Gruppe 1 und erhielten lediglich eine tägliche intraperitoneale Injektion des Lösungsmittels.

Die Sektion der Ratten der Gruppe 2 und 3 erfolgte ab 20. Versuchstag im 10tägigen Abstand bis zum 100. Versuchstag, bei je 2 weiteren Tieren am 120. und 150. Versuchstag. 4 Ratten wurden erst 2 Monate nach der letzten Leronsulfatinjektion getötet. Zur Narkose wurde Urethan (0,125 mg/100 g Körpergewicht) intraperitoneal verabfolgt.

Für den fluoreszenzmikroskopischen Nachweis biogener Amine in den Parotismerven wurden kleine Gewebstücke der Parotis sofort gefriergetrocknet. Die fluoreszenzmikroskopische Darstellung der biogenen Amine erfolgte nach der Methode von Falck (1962), wobei das getrocknete Gewebe bei +80°C 1–2 Std mit Paraformaldehydgas inkubiert wurde. Die ca. 6–7 μ dicken Schnitte wurden in Immersionsöl eingedeckt und mit dem Leitz-Mikroskop untersucht. Die Fluoreszenzeinrichtung bestand aus einem Dunkelfeldkondensor, einer Quecksilberdampfampe HBO 200, Erregerfilter BG 12 und einem Sperrfilter K 530.

Für die elektronenmikroskopische Bearbeitung wurde das Gewebe unter schonenden Bedingungen entnommen und sofort nach der Entnahme immersionsfixiert. Die Fixierung des Ganglion cervicale superior und eines Teils der Parotis erfolgte in 2%igem Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer pH 7,2–7,4 bei 4°C für 2 Std. Nach der Spülung mit Cacodylatpuffer wurde mit 1,33%igem s-Collidin gepuffertem Osmiumtetroxyd nachfixiert.

Weitere Gewebstückchen der Parotis wurden für 60 min in 3% Kaliumpermanganat in 0,1 mol Phosphatpufferlösung pH 7,0 (Richardson, 1966) fixiert, in NaOH-NaH-Maleatpuffer (pH 5,2) gespült und abschließend mit 1%igem Uranylacetat im gleichen Puffer für 2 Std en bloc kontrastiert. Die Einbettung erfolgte nach der Dehydrierung in der aufsteigenden Alkoholreihe in Epon 812. Die Auswahl der Feinschnitte erfolgte am Toluidinblau-gefärbten Semidünnschnitt. Die Feinschnitte wurden auf unbefilmte Objektträgernetze aufgezogen und mit alkoholischem Uranylacetat oder nur mit Bleicitrat kontrastiert. Die Auswertung erfolgte am Philips EM 300 bei 80 kV Strahlspannung.

¹ Für die Überlassung der Hochdruck-Ratten und des Leronsulfat danken wir den Farnefabriken BAYER, Leverkusen.

Ergebnisse

1. *Catecholaminfluoreszenz*

Feine fluoreszierende sympathische Nervenfasern bilden in der Parotis der Kontroll-Ratten (Gruppe 4) um die Acini ein Netzwerk. Eine dichtere Ansammlung sympathischer Nervenfasern ist rund um die Blutgefäße zu beobachten. Unter der Leronsulfatbehandlung tritt in allen 3 Versuchsgruppen ein fast vollständiger Verlust der Fluoreszenz sympathischer Nervenfasern ein. Nur ganz vereinzelt sieht man intakte fluoreszierende Nervenfasern in der Nähe größerer Arterien.

2. *Pathohistologie*

Im Ganglion cervicale superior treten unter der Leronsulfatbehandlung (Gruppe 1—3) im Cytoplasma der Ganglienzellen osmiophile Körperchen auf, deren Zahl im Versuchsablauf ständig zunimmt (Abb. 1a). In Ganglienzellen, deren Cytoplasma sehr dicht mit osmiophilen Körperchen angefüllt ist, kommt es zur Karyolyse. Die untergehenden Ganglienzellen werden von Gliazellen umgeben. Vereinzelt treten im Randgebiet des Ganglions lymphocytäre Infiltrate auf. Nach 40 Versuchstagen sind über 70% der Ganglienzellen zerstört. Eine vollständige Ganglienzelldegeneration trat auch bei 5monatiger Behandlungsdauer nicht auf. Noch 2 Monate nach Behandlungsende sind im Cytoplasma der Ganglienzellen reichlich osmiophile Körperchen nachweisbar.

3. *Ultrastrukturelle Befunde*

Ganglion cervicale superior. Elektronenmikroskopisch stellen die lichtmikroskopisch beschriebenen osmiophilen Körperchen der Ganglienzellen (Gruppe 1—3) unterschiedlich große, unregelmäßig geformte lysosomenähnliche Körper dar (Abb. 1b), die Membransysteme sowie kleine osmiophile Kügelchen enthalten und von einer Membran begrenzt werden. Größere lysosomenähnliche Körper zeigen vereinzelt eine unvollständige Membranbegrenzung (Abb. 1c). Die elektronenoptische Dichte der lysosomenähnlichen Körper ist sehr unterschiedlich.

Autonomes Nervensystem der Parotis. Die Befunde am autonomen Nervensystem der Kontrollgruppe entsprechen den im Schrifttum mitgeteilten Befunden. Die Innervation der Acini geschieht über sogenannte Pseudosynapsen. Die terminalen Axone des Sympathicus und Parasympathicus durchdringen getrennt die Basalmembran der Acini und haben einen direkten Kontakt mit der Effektorzelle (Hand, 1972). Dabei kann ein terminales Axon bei einer Endigung im intercellulären Spalt 2 Acinuszellen innervieren. Beim Durchtritt durch die Basalmembran des Acinus ist das terminale Axon noch vom Cytoplasma der Schwannschen Zelle überkleidet. Neben dem terminalen Axon mit Vesikeln und Mitochondrien verläuft ein weiteres Axon, das nur Neurotubuli enthält und vermutlich eine afferente Bahn darstellt (Abb. 2). Die präterminalen Axone des Sympathicus und Parasympathicus verlaufen gemeinsam im Cytoplasma einer Schwannschen Zelle (Hand, 1972).

Die initialen Veränderungen am sympathischen Nervensystem treten bereits 2 Std nach Leronsulfatbehandlung auf. In den Mitochondrien der Nervenfasern kommt es zur Bildung osmiophiler Plaques und zur Membranauflösung vorwiegend in der Mitochondrienperipherie (Abb. 3a). Nach 6 Std liegen in den

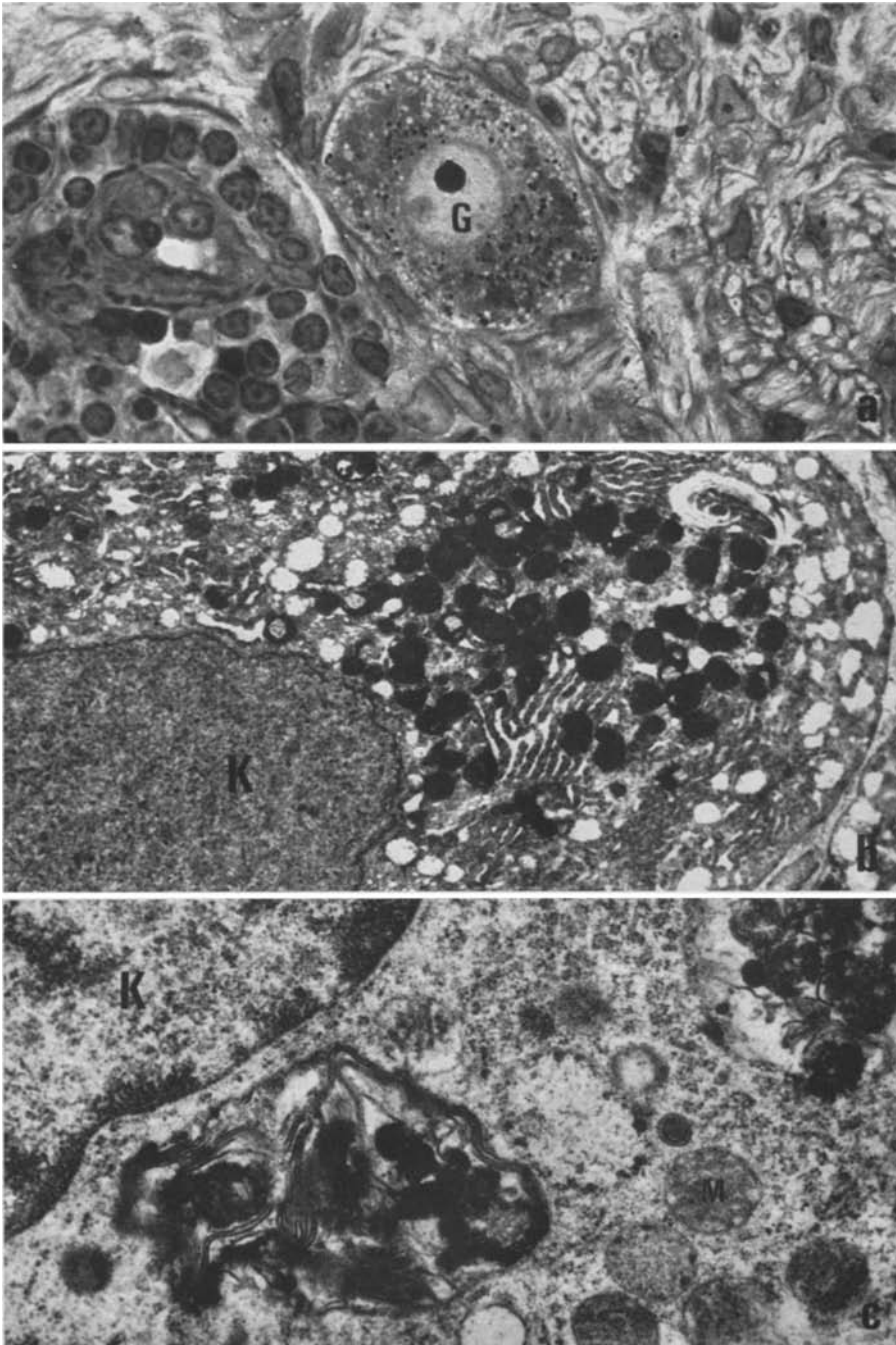


Abb. 1. Ganglion cervicale superior der Ratte: a Ganglienzelle (G) mit osmiophilen Körpern im Perikaryon. Semidünnschnitt. Vergr. $850\times$. b Ganglienzelle mit lysosomenähnlichen Körpern im Bereich des rauhen endoplasmatischen Reticulum. Zellkern (K). Vergr. $5800\times$. c Cytoplasma einer Ganglienzelle mit lysosomenähnlichen Körpern unter Einschluß von Membranfragmenten. Zellkern (K). Mitochondrien (M). Vergr. $25500\times$

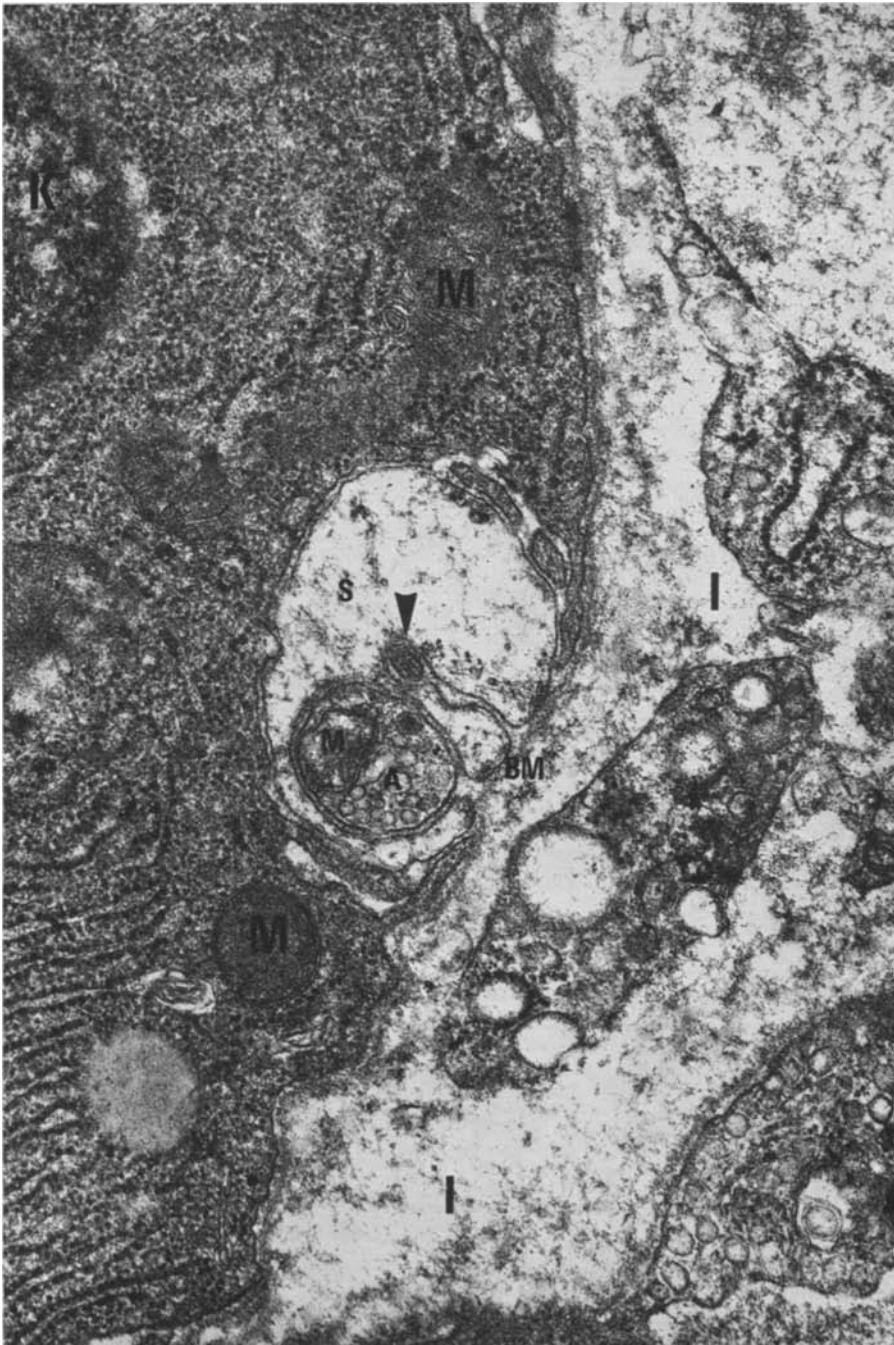


Abb. 2. Rattenparotis (Kontrollgruppe): Peripherer Acinusabschnitt mit Basalmembran (BM), Zellkern (K) und Mitochondrien (M). Terminales Axon (A) in einem Cytoplasmaausläufer einer Schwannschen Zelle (S). Bei ▼ (afferentes?) Axon mit Neurotubuli. Drüseninterstitium (I). Vergr. 40000×

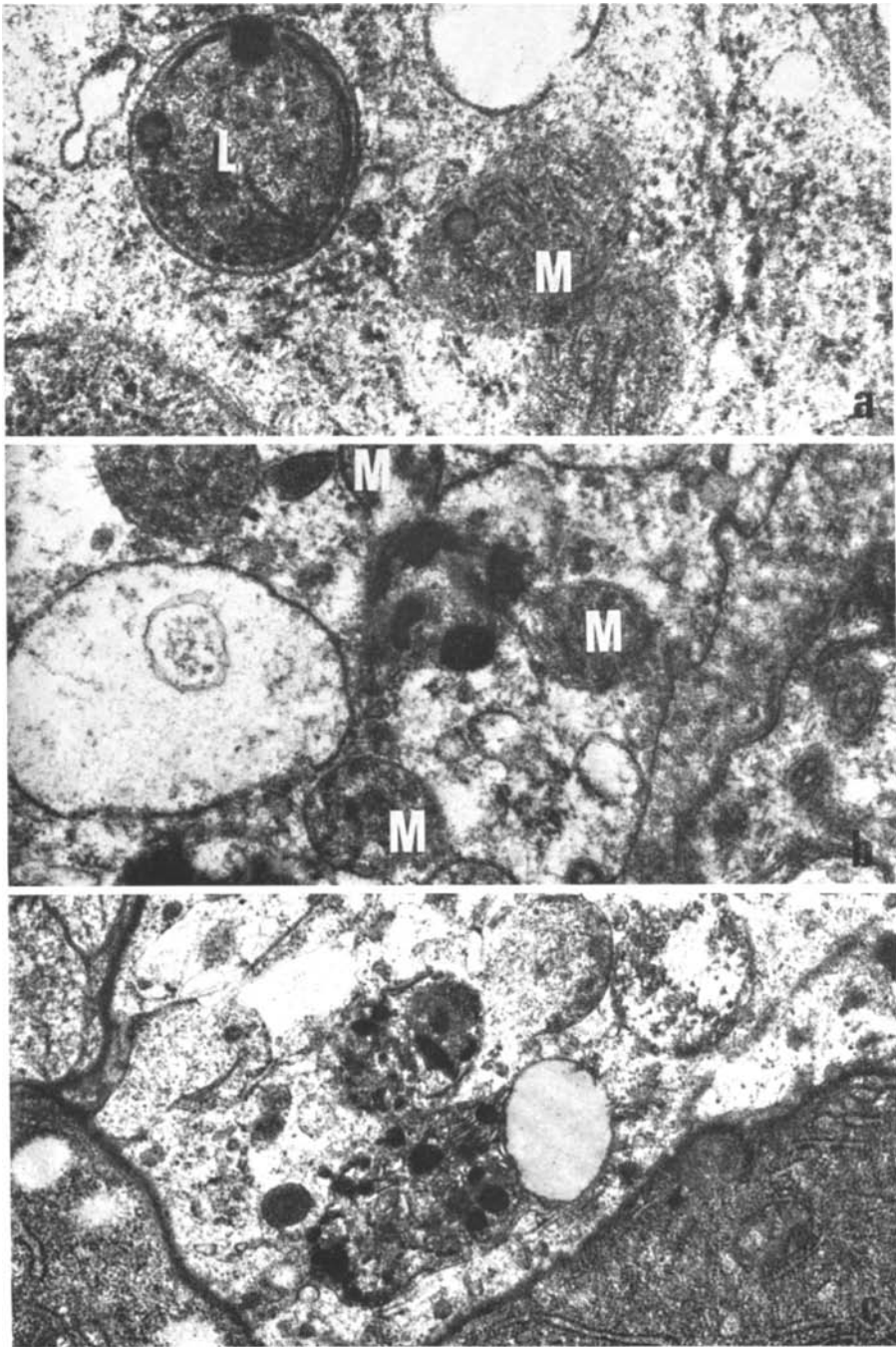


Abb. 3a—c. Rattenparotis nach Leronsulfat: Ausschnitte von Axonen. a Lysosomenähnlicher Körper (*L*) mit osmiophilen Plaques. Mitochondrien (*M*) mit defekter Hüllmembran und osmiophilen Plaques. Vergr. 48 000 \times . b Kleines lysosomenähnliches Körperchen, umgeben von geschädigten Mitochondrien (*M*). Vergr. 31 000 \times . c Lysosomenähnliches Körperchen mit Membranfragmenten und einem größeren Fetttropfen. Vergr. 13 000 \times

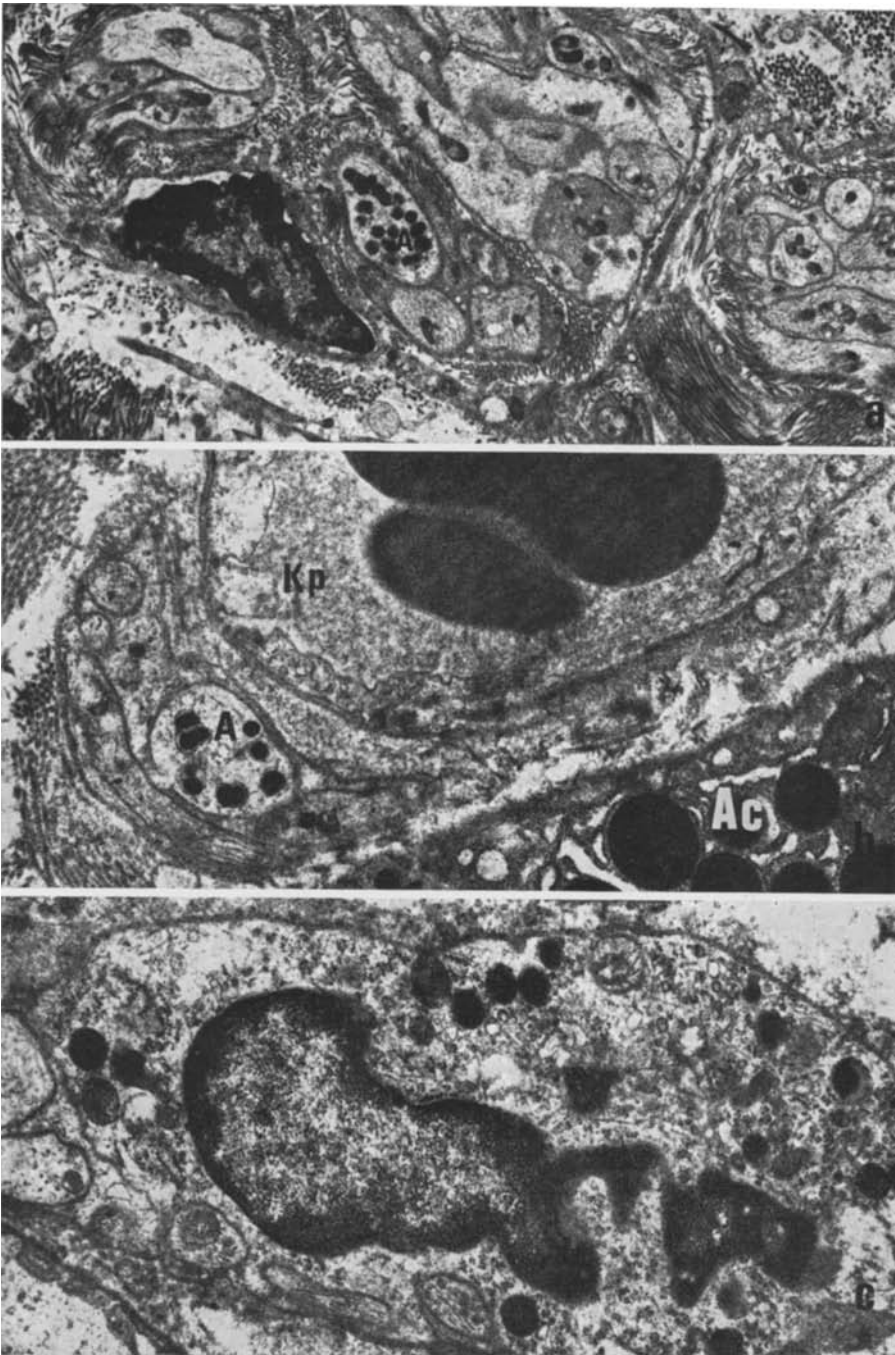


Abb. 4 a—c. Rattenparotis nach Leronsulfat: a Axon mit lysosomenähnlichen Körperchen (A) in einem Nervenfaserbündel. Vergr. 7000 \times . b Geschwollenes Axon (A) mit Einschluß lysosomenähnlicher Körper innerhalb eines Nervenfaserbündels. Acinuszelle (Ac). Capillare (Kp). Vergr. 10000 \times . c Schwannsche Zelle mit phagocytierten lysosomenähnlichen Körperchen. Vergr. 11500 \times

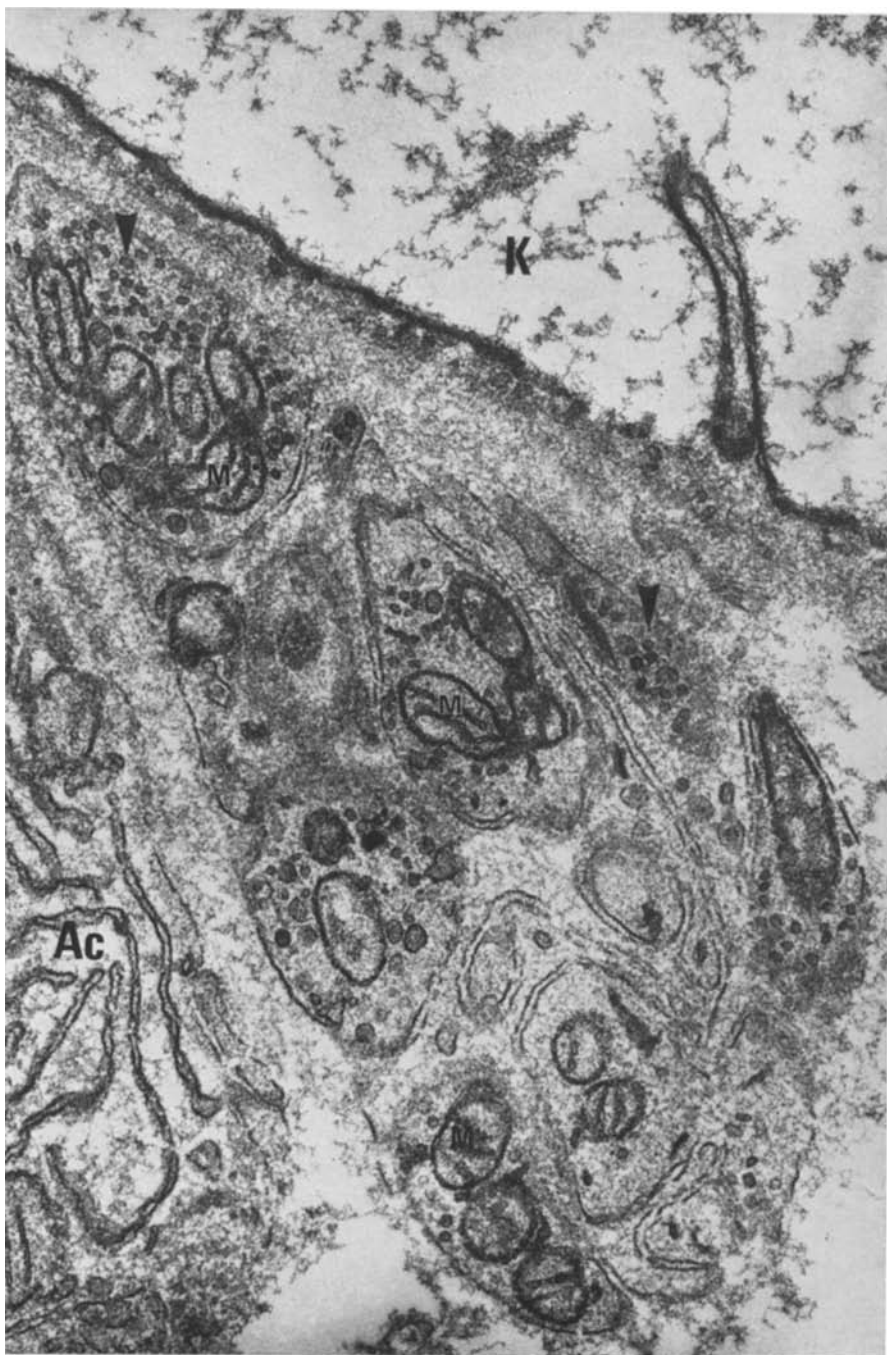


Abb. 5. Rattenparotis nach Leronisulfat (Kaliumpermanganat-Fixation): Axone in einem Nervenbündel mit agranulären Vesikeln (▼). Zellkern (K) der Schwannschen Zelle. Acinus-zelle (Ac). Mitochondrien (M). Vergr. 29000×



Abb. 6. Rattenparotis nach Leronsulfat: Axone mit agranulären Vesikeln (▼) in einem Nerven-faserbündel. Acinusanschnitte (*Ac*). Vergr. 21 500×

adrenergen Axonen unterschiedlich große, runde und elektronenoptisch dichte Körper (Abb. 3b), die vereinzelt im Zentrum zwiebelschalenartig aufgedrehte Membranen enthalten. Daneben sieht man lysosomenähnliche Körper mit Organellenresten und Lipidtropfen (Abb. 3c). Intakte Mitochondrien sind in adrenergen Axonen kaum noch nachweisbar. Die Veränderungen an den Mitochondrien im Ganglion cervicale superior sowie den präterminalen und terminalen Axonen laufen synchron ab.

Bereits 3 Std nach Versuchsbeginn tritt eine deutliche Abnahme der granulären Vesikel in den Varicositäten ein. Nach 24 Versuchsstunden sind keine granulären Vesikel in den Varicositäten der präterminalen oder terminalen Axone mehr nachweisbar. Während des Versuchsablaufs kommt es zur Schwellung der Axone (Abb. 4a und b), zur Auflösung des Axolemm und zum Verlust der granulären Vesikel. Die osmiophilen Körper gelangen auf diese Weise in das Cytoplasma der Schwannschen Zellen (Abb. 4c). Einzelne Schwannsche Zellen zeigen eine Kernpyknose mit erweitertem Kernspalt und eine Auflösung der Zellgrenzmembran. In der Nachbarschaft der degenerierenden Schwannschen Zellen treten einzelne Mastzellen und Granulocyten auf. Innerhalb der Nervenfaserbündel sieht man neben intakten Axonen zahlreiche geschwollene Axone mit osmiophilen Körperchen. Schon nach 3 Versuchstagen enthalten einige Nervenfaserbündel nur noch Axone mit agranulären Vesikeln (Abb. 5 und 6).

Die aufgeführten Veränderungen sind unabhängig von der Leronsulfat-Dosis (Gruppe 1 und 2) und finden sich in gleicher Weise bei Hochdruck-Ratten mit Leronsulfatbehandlung. Hochdruck-Ratten ohne Leronsulfat-Einwirkung zeigen keine derartigen Schädigungen.

Diskussion der Befunde

Aus den Beobachtungen an menschlichen Parotisbiopsien nach Guanaclineinwirkung hat sich ergeben, daß die Ursache für die gestörte Acinussekretion in einer *cytotoxischen* Axonschädigung liegt (Donath *et al.*, 1973a, b). Die terminalen Axone zeigen eine weitgehende Zerstörung mit Verlust der granulären Vesikel. Die Abbauprodukte lassen sich als osmiophile Körper in den Axonen, später auch im Perineurium und den Endothelzellen der Capillaren nachweisen. Die fehlende Sympathicusinnervation bewirkt eine Störung in der Synchronisation der Acinussekretion mit morphologischen Alterationen an den Acinusepithelien (vesiculäre Transformation des endoplasmatischen Reticulum und der Golgifelder, Destruktion der Sekretgranula) und Myoepithelien.

Das *ultrastrukturelle Schädigungsmuster*, welches im vorliegenden Versuchsmodell durch Guanaclineinwirkung am autonomen Nervensystem der Rattenparotis nachgewiesen werden konnte, entspricht prinzipiell den in der menschlichen Parotis erhobenen Befunden. Hierzu gehören der Untergang der granulären Vesikel in den terminalen Axonen, die Zerstörung der Mitochondrien und das Auftreten lysosomenähnlicher Körper in den Axonen sowie im Cytoplasma der Schwannschen Zellen. Parallel mit der Abnahme der granulären Vesikel geht der Schwund biogener Amine in den sympathischen Nervenfasern. In gleicher Weise finden sich auch im Ganglion cervicale superior schwere Veränderungen (osmiophile Körperchen im Cytoplasma der Ganglienzellen, Ganglienzelluntergänge),

die mit lymphocytären Infiltraten einhergehen. Nach 6 Versuchswochen sind über 70% der Ganglienzellen zerstört.

Die durch Einwirkung von Guanacine induzierten Schädigungen der sympathischen Ganglienzellen und Nervenfasern sind weder von der Guanacindosis noch von der gleichzeitig bestehenden Hypertonie abhängig. Die Ratten der Versuchsgruppe 2, die eine niedrigere Guanacindosis erhalten hatten, zeigten im Versuchsablauf die gleichen Phänomene einer cytotoxischen Sympathektomie wie die Tiere der Gruppe 1, die die wesentlich höhere Substratmenge erhalten hatten. Bei Hochdruckratten fanden sich die Veränderungen nur bei gleichzeitiger Applikation von Guanacine. Der Aufbau der Ganglien und Nervenfasern bei Hochdruckratten ohne Guanacineapplikation entsprach dagegen dem der Kontrolltiere.

Ein Vergleich der Guanacine-induzierten Sympathicusveränderungen mit anderen Sympathicusblockern ergibt etwas unterschiedliche Schädigungsmuster. Bei den bisher mit elektronenmikroskopischen Methoden durchgeführten Untersuchungen zur chemischen Sympathektomie wurden folgende Substanzen verwendet: 6-Hydroxydopamin (Thoenen und Tranzer, 1968; Hökfelt *et al.*, 1972), 5,6-Dihydroxytryptamin (Baumgarten *et al.*, 1972) und Guanethidin (Burnstock *et al.*, 1971; Heath *et al.*, 1972). Mitochondriendegenerationen und Axonschädigungen mit Auftreten osmiophiler lysosomenähnlicher Körper sind analog unseren Beobachtungen auch bei Einwirkung von 6-Hydroxydopamin und 5,6-Dihydroxytryptamin beschrieben worden. Im Gegensatz zum Guanacineffekt kommt es jedoch bei diesen Substanzen nicht zum Verlust der granulären Vesikel, sondern nur zu einer Schwellung und Akkumulation. Das Schädigungsmuster am Ganglion cervicale superior ist bei Guanethidineinwirkung durch Mitochondrienzerstörung, Membranschädigung des endoplasmatischen Retikulum sowie Golgfeldes und relativ spät auftretende osmiophile lysosomenähnliche Körper gekennzeichnet. Die Ganglienzellauflösung liegt nach einer 6 Wochen langen Guanethidineinwirkung bei über 98%, nach Guanacine dagegen bei nur etwa 70%.

Die Wirkung der Sympathicusblocker beruht auf drei Mechanismen: Ganglienblockade, postganglionäre Hemmung und Catecholaminverarmung (Kronenberg *et al.*, 1965). Die Tatsache, daß die morphologisch faßbaren Veränderungen an den Ganglien und den präterminalen sowie terminalen Axonen gleichzeitig auftreten, spricht für eine direkte cytotoxische Wirkung am Aufnahmeort der Substanzen. Allerdings bedarf der Wirkungsmechanismus noch einer weiteren Klärung. Malmquist und Oates (1968) fanden bei in vitro-Versuchen an den Mitochondrien der Rattenleber unter Guanethidineinwirkung eine Störung der oxydativen Phosphorylierung. Beim 5,6-Dihydroxytryptamin wird angenommen, daß die Substanz als falscher Neurotransmitter von den sympathischen adrenergen Nervenfasern aufgenommen wird und das Noradrenalin aus den Speicherformen verdrängt (Baumgarten *et al.*, 1972). Eine Erklärung für die monatelang fortbestehende Guanacineinwirkung könnte darin erblickt werden, daß in den Ganglienzellen noch sehr lange osmiophile Körper mit Membranfragmenten, Mitochondrienresten und osmiophilen Kügelchen nachweisbar sind. Unter der Annahme, daß die osmiophilen Körper noch Guanacinepartikel enthalten, ist es

möglich, daß dadurch die Neuritenregeneration verzögert eintritt und die chemisch induzierte Sympathektomie langfristig bestehen bleibt.

Aus den bisherigen cytochemischen und elektronenmikroskopischen Beobachtungen an der menschlichen Parotis sowie der Parotis und dem cervicalen Ganglion der Ratte ergibt sich, daß der Guanaclineffekt auf einer cytotoxischen Schädigung der sympathischen Parotisinnervation beruht und die Alterationen des sezernierenden Drüsenparenchyms einen Sekundäreffekt am Receptorgewebe darstellen.

Literatur

- Baumgarten, H.G., Björklund, A., Holstein, A.F., Nobin, A.: Chemical degeneration of indolamine axons in rat brain by 5,6-dihydroxytryptamine. *Z. Zellforsch.* **129**, 256—271 (1972)
- Baumgarten, H.G., Göthert, M., Holstein, A.F., Schloßberger, H.G.: Chemical sympathectomy induced by 5,6-dihydroxytryptamine. *Z. Zellforsch.* **128**, 115—134 (1972)
- Burnstock, G., Doyle, A.E., Gannon, B.J., Gerkens, J.F., Iwayama, T., Mashford, M.L.: Prolonged hypertension and ultrastructural changes in sympathetic neurones following guanacline treatment. *Europ. J. Pharmacol.* **13**, 175—187 (1971)
- Burnstock, G., Evans, B., Gannon, B.J., Heath, J.W., James, V.: A new method of destroying adrenergic nerves in adult animals using guanethidine. *Brit. J. Pharmacol.* **43**, 295—301 (1971)
- Donath, K., Seifert, G., Pirsig, W.: Parotis-Sialadenose nach Langzeittherapie mit Anti-hypertensiva (Guanacline). *Virchows Arch. Abt. A* **360**, 33—44 (1973a)
- Donath, K., Seifert, G., Pirsig, W.: Sympathikusveränderungen in der Parotis bei Guanacline-Therapie. *Virchows Arch. Abt. A* **360**, 195—207 (1973b)
- Falck, B.: Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta physiol. scand.* **56**, 1—25 (1962)
- Hand, A.R.: Adrenergic and cholinergic nerve terminals in the rat parotid gland. *Anat. Rec.* **173**, 131—140 (1972)
- Heath, J.W., Evans, B.K., Gannon, B.J., Burnstock, G., James, V.B.: Degeneration of adrenergic neurons following guanethidine treatment. *Virchows Arch. Abt. B* **11**, 182—197 (1972)
- Hökfelt, T., Jonsson, G., Sachs, Ch.: Fine structure and fluorescence of adrenergic nerves after 6-hydroxydopamine. *Z. Zellforsch.* **131**, 529—543 (1972)
- Kronenberg, G., Stoepel, K., Schloßmann, K.: Zur Pharmakologie eines neuen Hochdruckmittels (BAYER 1464, Cyclazenin). In: *Hochdruckforschung*. Stuttgart: Thieme 1965
- Malmquist, J., Oates, J.A.: Effects of adrenergic neurone-blocking guanethidine derivatives on mitochondrial metabolism. *Biochem. Pharmacol.* **17**, 1845—1854 (1968)
- Richardson, K.C.: Electron microscopic identification of autonomic nerve endings. *Nature (Lond.)* **210**, 756 (1966)
- Thoenen, H., Tranzer, J.P.: Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path.* **261**, 271—288 (1968)

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