

Neuere Befunde über die organisationspezifischen Wirkungen am autonomen Nervensystem

Autor(en): **Meier, R. / Bein, H.J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **6 (1950)**

Heft 3-4

PDF erstellt am: **01.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309047>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft Basel

Neuere Befunde über die organisationsspezifischen Wirkungen am autonomen Nervensystem

Von **R. Meier** und **H. J. Bein**

Die biologische Reaktionsspezifität findet für den Pharmakologen ihren Ausdruck vor allem in der eine bestimmte Wirkung hervorrufenden charakteristischen chemischen Struktur der Wirkstoffe. Die Auffindung jeder neuen Gruppe von Wirkstoffen ist somit eine Erweiterung dieses Problems und schließt die Möglichkeit in sich, das physiologische Reaktionsverhalten im Spiegel dieser pharmakologischen Betrachtungsweise zu erkennen und zu analysieren. Besonders interessant ist die Betrachtung eines Systems, das in der Vielgestaltigkeit der Reaktionsgruppierung entscheidendsten Anteil am Reaktionsverhalten des Tieres hat, des autonomen Nervensystems.

In dem letzten Jahrzehnt sind zu den bekannten typischen Wirkstoffen dieses Systems neue hinzugekommen, die eine dem physiologischen parallele Differenzierung der pharmakologischen Wirkung erlauben, die in besonderem Maße Möglichkeiten der Analyse dieses Reaktionsverhaltens erlauben.

Es handelt sich dabei nicht nur um die Erweiterung der an der Endstufe angreifenden Stoffe, sondern es sind mehr und mehr Beispiele für an den verschiedenen funktionellen Organisationselementen angreifende Wirkstoffe bekannt geworden. Dadurch wird eine gewisse Ordnung innerhalb dieser Gruppe möglich.

Es ist nicht die Absicht, die gesamten Daten der Zusammenhänge chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu behandeln, sondern nur die charakteristischen Wirkstoffgruppen zusammenzustellen, um an Hand derselben die Gesetzmäßigkeiten, die Differenzierbarkeit der Wirkung und aber auch die Schwierigkeiten aufzuzeigen, die eine einheitliche Deutung dieser Phänomene bestimmen.

Die Untersuchungen der Wirkungen an der motorischen Endstufe haben gezeigt, daß zwischen den Wirkstoffen am sympathischen und parasymphatischen Anteil eine ausgesprochene chemische Differenzierung besteht. Die *wesentlichen erregenden Wirkstoffe* des *parasym-*

pathischen Systems ordnen sich um die Gruppe des Acetylcholins; Ausnahme ist vor allem das Pilocarpin, wobei noch nicht vollständig klar ist, ob der Wirkungsmechanismus gleich ist (Abb. 1). Eine erheblich abweichende Struktur besitzen diejenigen Parasympathicomimetica, die ihre Wirkung durch Cholinesterasehemmung ausüben wie das Physo-

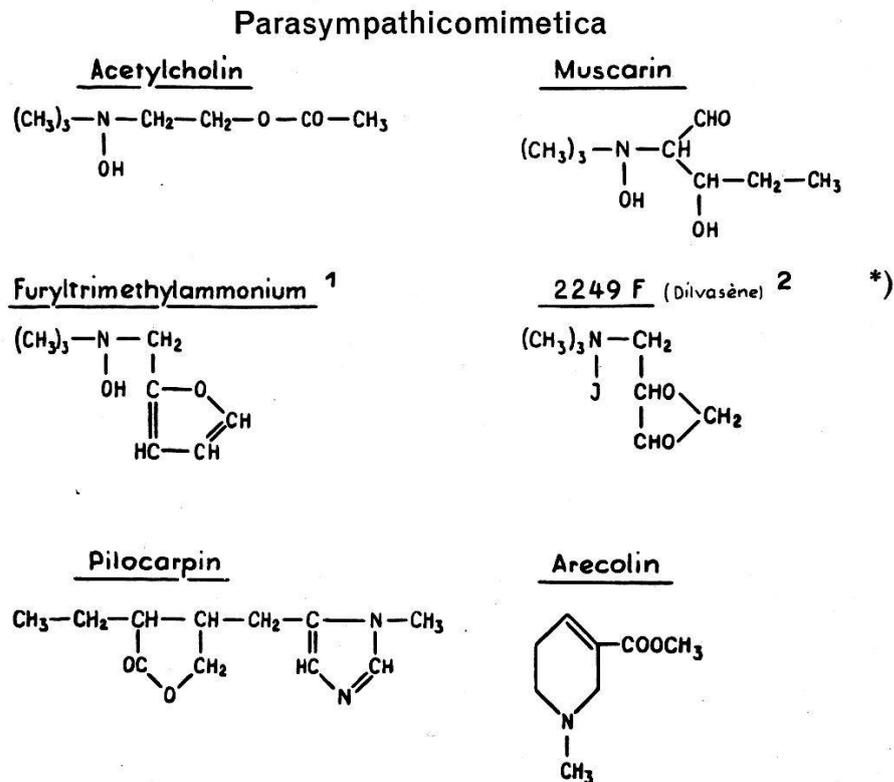


Abb. 1.

stigmin, das Di-iso-propylfluorphosphat u. a. m. (Abb. 2), die sich jedoch nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden verhalten (siehe z. B. *Bain* [79]).

Die *sympathikomimetischen Stoffe* ordnen sich um die Gruppe des Adrenalins (Abb. 3). Stark wirksame Stoffe sind trotz mannigfachen Abweichungen der chemischen Struktur nicht gefunden worden, bei denen nicht eine Strukturverwandtschaft zum Adrenalin vorliegt. Bemerkenswert ist, daß in der Imidazolgruppe Stoffe vorliegen, die z. Teil wirksamer als Adrenalin sind (*Meier und Pellmont* [31]), zum mindesten an gewissen Objekten. Von einer Gruppe der sympathikomimetischen Stoffe wird angenommen, daß sie durch Hemmung von oxydatischen Fermenten wirken, z. B. Ephedrin (32), doch ist ihr Wirkungsmechanismus ebenso wie derjenige der Adrenalinverstärker wie z. B. des Kokains, am Gantzier nicht vollständig abgeklärt.

*) Anm. während der Korrektur: Nach *Verbeke & Vleeschhouwer*, Arch. internat. Pharmacodyn. 81, 1 (1950) besitzt das Dilvasène (2249 F) einen nikotinähnlichen Wirkungscharakter.

Cholinesterase-Hemmer

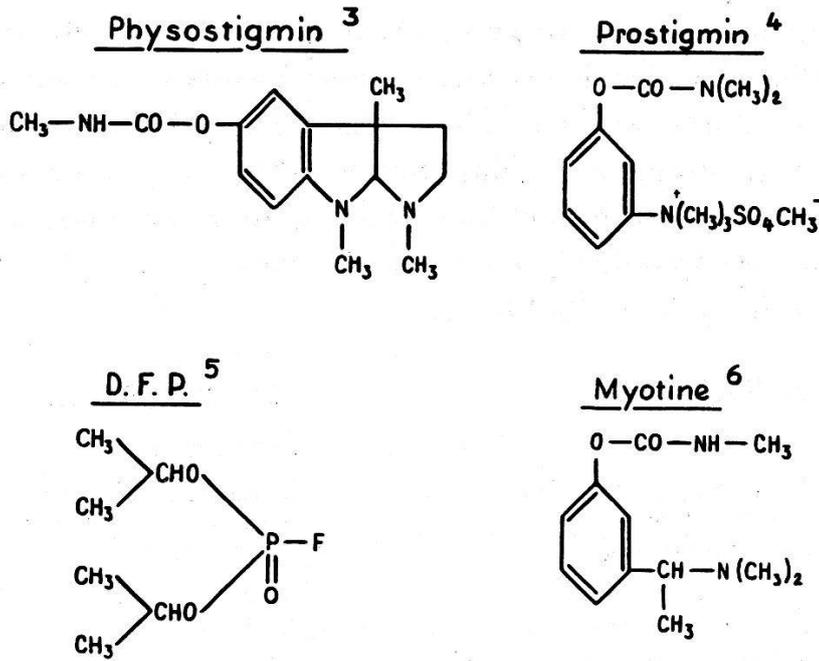


Abb. 2.

Sympathicomimetica

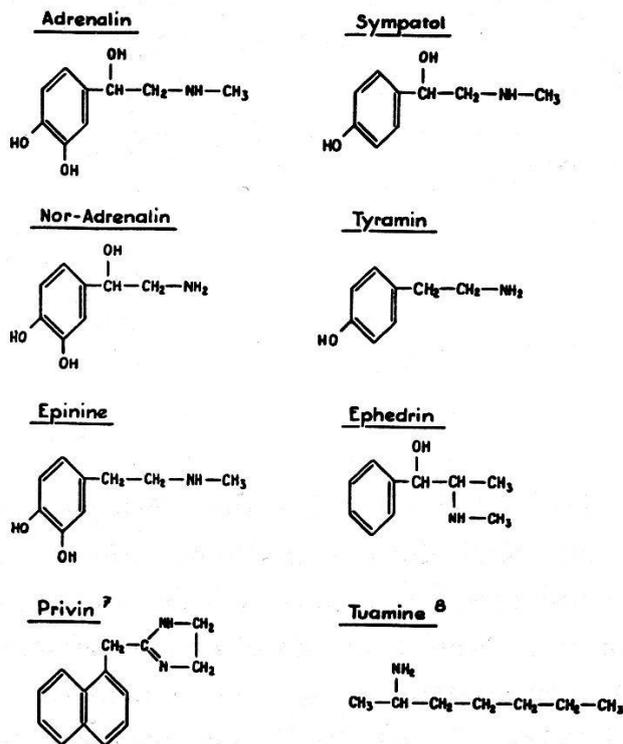


Abb. 3.

Übergänge der chemischen Struktur zwischen den am parasymphatischen und sympathischen System erregenden Stoffen kommen praktisch nicht vor. Trotzdem sind besonders von der *Burnschen* Schule gewisse «adrenalinartige» Wirkungen des Acetylcholins beschrieben worden, die aber von besonderen experimentellen Bedingungen abhängig sind (33).

Die Zahl der *parasympathisch lähmenden Stoffe* ist im letzten Jahrzehnt erheblich vermehrt worden. Die meisten Wirkstoffe von Bedeutung schließen sich der Konstitution des Atropins an, sie sind Ester aromatischer Säuren mit basischen Alkoholen (Abb. 4). Einige Stoffe anderer Konstitution, z. B. das Sestron (34), Vertreter der Phentiazin (35) und Fluoranthenreihe (28), haben zwar auch parasympathikolytische Wirksamkeit, doch meist noch spezifische Wirkungskomponenten in anderer Richtung.

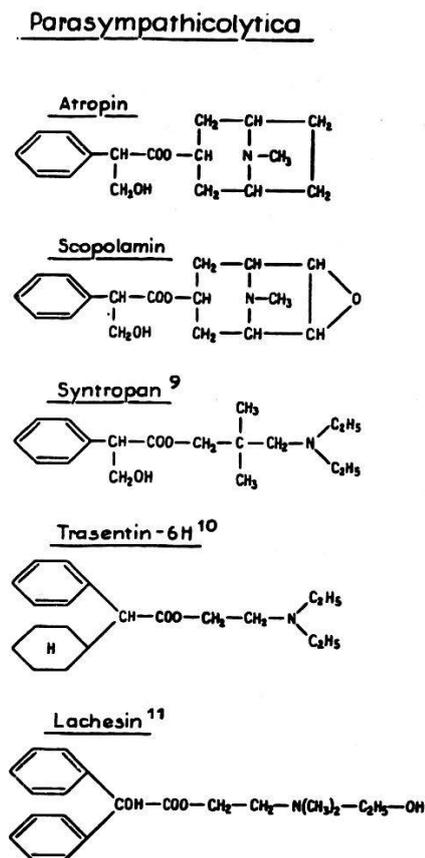


Abb. 4.

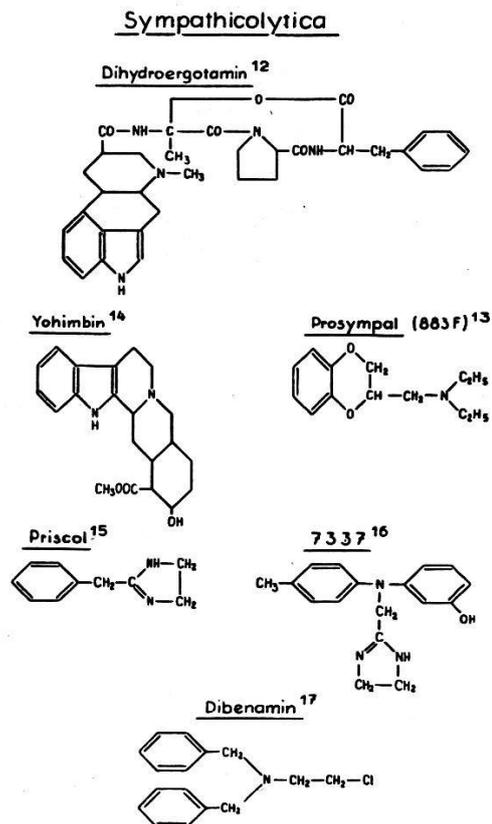


Abb. 5.

Anders liegen die Verhältnisse bei den *Sympathicolytica* (Abb. 5), denen Stoffe mit erheblich unterschiedlicher chemischer Konstitution zugehören. Ausgehend vom Ergotamin, wurden die wirksamen Dihydroergotaminderivate von *Stoll* und *Rothlin* (12) entwickelt. Unter den neuen synthetischen Sympathicolytica sind vor allem die Benzodioxane von *Fourneau* und *Bovet* (13, 36), die Dibenaminreihe (*Goodman* [17] und *Loew* [29]) und die Imidazoline (*Hartmann*, *Miescher* und *Meier* [15, 16, 37]) zu nennen. Außer der Wirkungsstärke ist bei diesen auch die Haftfestigkeit und damit die Wirkungsdauer unterschiedlich, trotzdem alle im Prinzip eine sympathikolytische Wirkung haben.

Die Beurteilung der Wirkungsspezifität dieser verschiedenen Gruppen hat die Gleichartigkeit der Wirkung an den verschiedenen organ-

differenzierten Elementen des autonomen Systems zu berücksichtigen. Diese entscheidet über die Differenziertheit der Organrezeptoren. Klare Ergebnisse liegen in dieser Richtung für Sympathicomimetica und Sympathicolytica vor, doch ergeben sich auch für die parasymphathikolytischen Wirkungen gewisse charakteristische Unterschiede. Diese Verhältnisse sind durch einen Vergleich der Wirksamkeit an einer Reihe von verschiedenen Testen zu beurteilen, wobei eine gleiche Methodik für alle Vergleichsversuche vorausgesetzt werden muß.

Bei den *Parasympathicolytica* zeigt das Wirksamkeitsverhältnis zwischen Atropin einerseits und Trasentin und Syntropan andererseits, daß die Wirkung der synthetischen Stoffe in einzelnen Testen der Wirksamkeit des Atropins nahekommt, während sie in anderen Testen stärker zurückbleibt, so daß eine organdifferenzierte Spezifität angenommen werden darf (9, 10).

In der Gruppe der *Sympathicomimetica* tritt dieses Phänomen ausgesprochen hervor, besonders wenn wir Wirkungen auf den Stoffwechsel, den Kreislauf, die glattmuskeligen Organe und die Sekretion in Betracht ziehen.

Die Untersuchung ihrer Wirkung an verschiedenen glattmuskeligen Objekten läßt diese Differenziertheit der Wirkung deutlich werden (Abb. 6): Während an der isolierten Samenblase des Meerschweinchens Adrenalin, Sympatol und die drei untersuchten Imidazolinkörper 2020/n, Otrivin und Privin alle erregend wirken – und zwar 2020/n und Otrivin in niedrigeren Konzentrationen als Adrenalin –, wird der isolierte Meerschweinchendarm durch Adrenalin gelähmt, durch Sympatol in niederen Dosen gelähmt und in hohen erregt, im Gegensatz zur rein aktivierenden Wirkung von Otrivin. Eine Erregung des Meerschweinchendarmes ist jedoch keine allgemeine Eigenschaft der Imidazolingupe, da ein anderes Imidazolinderivat, 2020/n, 2-[4'-Methoxynaphthyl-(1')-methyl]-imidazolin, den Meerschweinchendarm in formal ähnlicher Weise wie Adrenalin lähmt, allerdings erst in höheren Konzentrationen als Adrenalin. Am isolierten Meerschweincheneruterus wirkt Adrenalin erst in hohen Konzentrationen lähmend, die Imidazolderivate bereits mit niedrigen Konzentrationen erregend.

Aber auch wenn nur die Angriffspunkte an einem zusammengehörigen System, wie z. B. dem Kreislauf, betrachtet werden, so ergibt sich eine auffallende «Differenziertheit der Wirkung» (Meier [41]). Am Kreislauf wirken sämtliche Sympathicomimetica drucksteigernd, die Verteilung der Effekte ist jedoch außerordentlich vielgestaltig. Die Untersuchung der Herzwirkung zeigt diesen Unterschied bereits in der Gruppe der Phenyläthylamine und Phenylpropylamine, besonders aber den Imida-

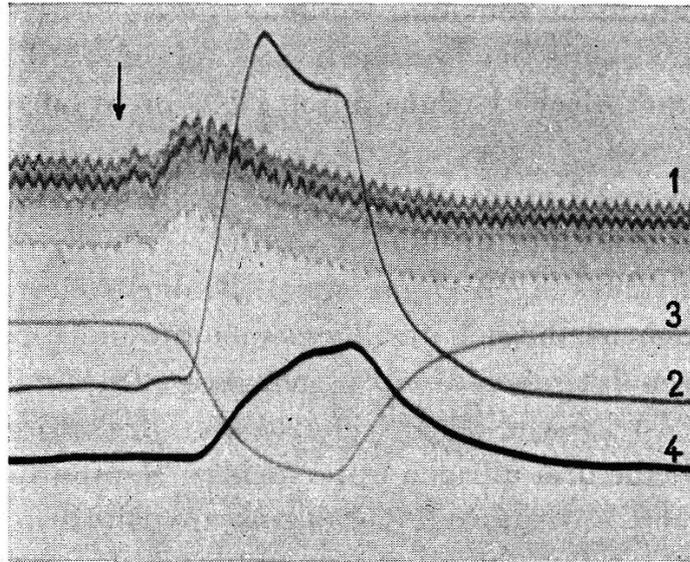
Methode	Tier-Art	Behandlung	Auswertung bei	ADRENALIN	SYMPATOL	2020/n	OTRIVIN	PRIVIN	
Toxicität	Kaninchen	i.v.	l.D. 100	10^{-6}	$1,5 \times 10^{-4}$	5×10^{-7}	$2,5 \times 10^{-6}$	5×10^{-6}	
Gefäße	Kaninchen	isoliert	Dos. min.	10^{-9}	10^{-6}	10^{-10}	10^{-9}	3×10^{-10}	
Blutdruck	Kaninchen	i.v.	Dos. min.	10^{-9}	10^{-7}	10^{-10}	10^{-9}	10^{-9}	
	Katze	.	.	10^{-11} 10^{-10}	10^{-7}	5×10^{-10}	10^{-9}	10^{-9}	
Herz Coronar	Kaninchen	isoliert	Dos. min.	10^{-6} 10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-7}	10^{-8}	
• Frequenz	.	.	.	10^{-8}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4} ϕ	10^{-6} ϕ	
• Amplitude	.	.	.	10^{-8}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-7}	
• Amplitude	Frosch	.	.	10^{-9}	10^{-6}	5×10^{-6}	10^{-5}	10^{-6}	
Gefäß-durchblutung	A-Mesenterica	Katze	i.v.	Dos. min.	10^{-11} 10^{-8}	10^{-7}	5×10^{-10}	10^{-9} 5×10^{-8}	10^{-9}
	A-Renalis	.	.	.	10^{-10}	10^{-7}	5×10^{-10}	10^{-9}	10^{-9}
	A-Femoralis	.	.	.	10^{-11} 10^{-8}	10^{-7}	5×10^{-10} 10^{-8}	10^{-9} 5×10^{-9}	10^{-9}
Darm	Kaninchen	isoliert	Dos. min.	10^{-9}	10^{-5}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	
•	Meerschw.	.	.	10^{-8}	10^{-6} (10^{-4})	10^{-5}	5×10^{-6}	(10^{-6})	
Uterus	Meerschw.	isoliert	Dos. min.	10^{-4} 10^{-3}	ϕ	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}	
Samenblase	Meerschw.	isoliert	Dos. min.	10^{-7}	10^{-4}	10^{-8}	7×10^{-8}	10^{-6}	

schwarzes Feld (Erregung Kontraktion Zunahme) mit weißer Zahl
 weißes Feld (Lähmung Hemmung Abnahme) mit schwarzer Zahl
 () unsichere Wirkung
 ϕ keine Wirkung

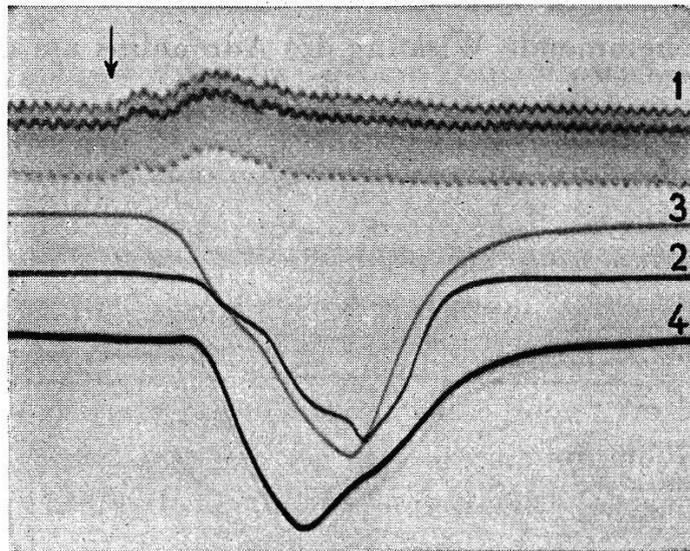
Abb. 6. Quantitative vergleichende Untersuchung von Sympathicomimetica an verschiedenen Organen und Organsystemen. Alle Dosen sind in Konzentrationen (g/L oder kg) angegeben.

zolenen fehlt die Herzwirkung trotz großer Wirksamkeit auf die isolierten Gefäße. Bei etwa gleicher Wirksamkeit auf den Blutdruck zeigen sich weiterhin Unterschiede der Kreislaufwirkung am Ganztier hinsichtlich der Durchblutung verschiedener Gefäßgebiete bei Messung des Durchstromvolumens in situ mit der Reinschen Thermostromuhr (Meier und Bucher [42]) (Abb. 7).

Weiterhin sind die charakteristischen dosenabhängigen Variationen der Durchblutung bemerkenswert (Meier, Gross und Eichenberger [43]). Bei Adrenalin tritt eine Verminderung der peripheren Durchströmung erst mit höheren Dosen auf, beim Privin z. B. ist sie die charakteristische Reaktion bereits bei kleinen Dosen. Es besteht aber keine Parallelität zwischen dieser Reaktion und z. B. der Herzwirkung. Da Gross [44] neuerdings zeigen konnte, daß sich gleichgerichtete Unterschiede auch bei intraarterieller Injektion ergeben, so handelt es sich bei diesen Beispielen nicht um einen regulatorischen, sondern um einen direkten Effekt (Abb. 8 und 9). Auch in der Beeinflussung regulatorischer Kreislaufmechanismen, wie z. B. des Carotis-Sinusreflexes, ergeben sich für verschiedene Sympathicomimetica charakteristische Unterschiede (Bein, Meier und P. Miescher [45]). Die Sympathicomimetica zeigen somit vor



0,002 mg/kg Adrenalin.



0,005 mg/kg Privin.

1 Blutdruck.	3 A. renalis.
2 A. mesenterica.	4 A. femoralis.

Abb. 7. Katze. Optische Registrierung des arteriellen Druckes und des Stromvolumens in drei verschiedenen Gefäßgebieten mit der Reinschen Thermostromuhr (s. Meier und Bucher [42]). Ausschlag der Galvanometerkurven nach oben bedeutet Zunahme, nach unten Abnahme des Durchflusses. Nach intravenöser Injektion von Adrenalin und Privin charakteristische unterschiedliche Wirkung auf die periphere Durchblutung im Gegensatz zur gleichgerichteten Wirksamkeit auf den Blutdruck.

allem bei ähnlicher Grundstruktur ihre strukturabhängigen Wirkungsunterschiede in der Differenziertheit der Organspezifität der Wirkung.

Bei den *Sympathicolytica* liegen (Abb. 10) die Verhältnisse zum Teil ähnlich und nicht minder kompliziert. Nach Issekutz und Gyermek (46) soll die Wirkung des Adrenalins auf den Gasstoffwechsel von Ratten durch

Dihydroergotamin nicht gehemmt werden, im Gegensatz zur Hemmung der Stoffwechselwirkung des Benzedrins, wobei jedoch die durch Benzedrin ausgelöste motorische Unruhe durch DHO nicht oder nur unwesentlich beeinflusst wird. Dagegen wird die adrenergische Glykogenolyse durch die hydrierten Ergotamin-Alkaloide gehemmt (12, 47), während sie durch Dibenamin nicht beeinflusst wird (17).

An einem glattmuskeligen Organ wie z. B. der isolierten Samenblase des Meerschweinchens, die sich im allgemeinen für eine pharmakologische Auswertung adrenolytischer Stoffe wegen ihrer Empfindlichkeit besonders eignet (48), ist Prisol als Antagonist des Adrenalins relativ schwächer wirksam als die drei übrigen untersuchten Sympathicolytica, wenn das adrenolytische Wirksamkeitsverhältnis am Blutdruck oder an den isolierten Gefäßen als Maßstab genommen wird. Das entgegengesetzte Verhalten läßt sich beim Dibenamin beobachten. Ferner lassen sich auch qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Sympathicolytica erkennen, da eine hemmende Wirkung des Adrenalins am glatten Muskel

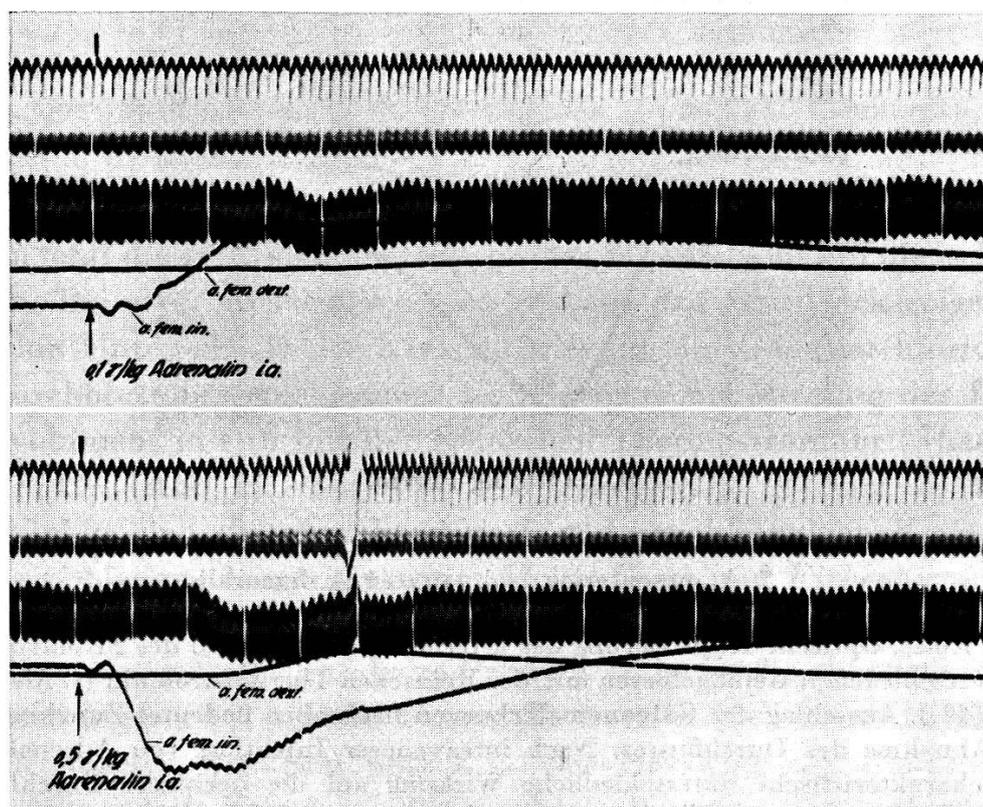


Abb. 8. Katze. Von oben nach unten: Atmung, venöser Druck, arterieller Druck, Durchfluß in der rechten und in der linken Femoralarterie. Registrierung des Stromvolumens mit der Reinschen Thermostromuhr (Ausschlag nach oben bedeutet Zunahme, nach unten Abnahme des Durchflusses). Unabhängig von der Blutdruckreaktion charakteristische Gefäßwirkung bei intraarterieller Injektion von Adrenalin in eine Femoralarterie (A. femoralis sinistra). Bei intraarterieller Injektion einer kleinen Dosis Adrenalin Zunahme des Durchflusses in der entsprechenden Arterie, bei Injektion einer größeren Dosis Abnahme des Stromvolumens (Abbildung nach Gross [44]).

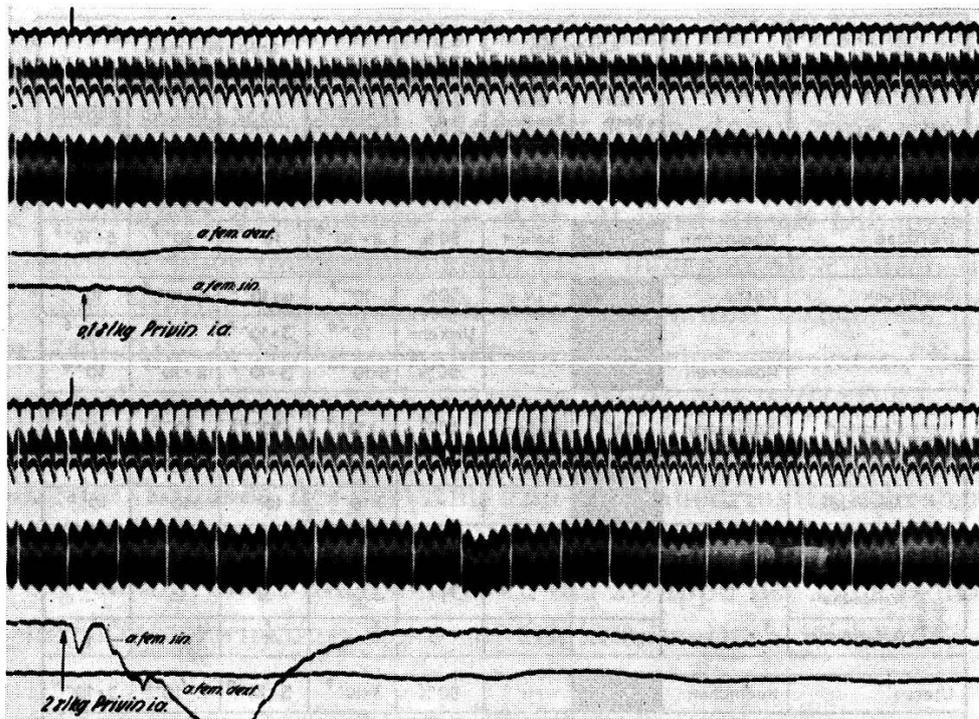


Abb. 9. Katze. Legende wie Abb. 8. Im Gegensatz zum Adrenalin bewirkt Privin, intraarteriell injiziert, auch in kleinen Dosen eine Verminderung des Durchflusses im entsprechenden Gefäß (Abbildung nach Gross [44]).

durch Dibenamin nicht antagonistisch beeinflusst wird (17), während Dihydroergotamin-Alkaloide auch diese Adrenalinwirkungen hemmen (12), und diese Eigenschaft auch dem Imidazolin-Derivat 7337 zukommt (16).

Der antagonistische Effekt gegenüber der Herzwirkung des Adrenalins ist im allgemeinen gering und erst mit sehr hohen Dosen zu erreichen, so daß es sich hier kaum um eine spezifische adrenolytische Wirkung handeln dürfte (Lit. siehe *Freudiger* und *Rothlin* [49]).

Trotz des relativ schwachen Adrenalinantagonismus am isolierten Kaltblüter- und isolierten Warmblüterherzen zeigen die Sympathicolytica jedoch eine ausgesprochen hemmende Wirkung gegenüber der Flimmerwirkung von Adrenalin bei Cyclopropanarkose, sowohl das Dibenamin (17) als die hydrierten Ergotamin-Alkaloide (53) und die Imidazoline (17).

Die Blutdruckerhöhung durch Adrenalin wird durch die Sympathicolytica unterdrückt, doch nicht bei allen in gleicher Weise umgekehrt. Ausgesprochen unterschiedlich ist auch die Wirkung auf die durch Adrenalin hervorgerufene Durchblutungsreaktion, die z. T. unabhängig von der Wirkung auf den Blutdruck beeinflußt oder nicht verändert sein kann (*Meier et al.* [16, 42]).

In ganz besonders eindrucklicher Weise ergibt sich die Reaktionsspezifität, wenn man die antagonistische Wirkung dieser Stoffe gegenüber Sympathomimetica analysiert. Trotz weitgehender Gleichartig-

Methode	Tier-Art	Adrenalin		Auswertung der antagonist. Wirkung bei	Antagonisten				
		Test-Dosis	Behandlung		PRISCOL	7337	DHE 45	DIBENAMIN	
Toxicität	Maus	$7,5 \cdot 10^{-6}$	s.c.	50% Schutz	10^{-6}	10^{-7}	10^{-7}	$5 \cdot 10^{-8}$	
Gefäße	Kaninchen	$3 \cdot 10^{-8}$	isoliert	50%	$2 \cdot 10^{-6}$	10^{-7}	10^{-7}	$5 \cdot 10^{-7}$	
Blutdruck	Katze	$3 \cdot 10^{-9}$	i.v.	50%	10^{-7}	$4 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-8}$	10^{-7}	
	"	$3 \cdot 10^{-9}$	"	Umkehr	10^{-6}	$3 \cdot 10^{-7}$	10^{-7}	10^{-6}	
	Kaninchen	$2 \cdot 10^{-9}$	"	50%	$5 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-7}$	10^{-6}	
Herz Coronar	Kaninchen	10^{-7}	isoliert	20%	$>10^{-4}$	(10^{-5})	10^{-5}	10^{-5}	
• Frequenz	"	10^{-7}	"	"	$>10^{-4}$	10^{-5}	$>10^{-5}$	10^{-5}	
• Amplitude	"	10^{-7}	"	"	$>10^{-5}$	10^{-5}	$>10^{-5}$	10^{-5}	
Gefäß-durchblutung	A.-Mesenterica	Katze	+	i.v.	Zunahme + Abnahme -	-	+	(+)	(-)
	A.-Renalis	"	-	"	"	+	-	-	-
	A.-Femoralis	"	+	"	"	-	+	+	+
Uterus	Kaninchen	$2 \cdot 10^{-9}$	i.v.	50%	$3 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$3 \cdot 10^{-7}$	
Samenblase	Meerschw.	$3 \cdot 10^{-6}$	isoliert	50%	$3 \cdot 10^{-5}$	10^{-7}	10^{-7}	$4 \cdot 10^{-8}$	

schwarzes Feld mit weißer Zahl (Erregung Kontraktion Zunahme)
 weißes Feld mit schwarzer Zahl (Lähmung Hemmung Abnahme)
 () unsichere Wirkung
keine Wirkung

Abb. 10. Quantitativer Vergleich verschiedener Sympathicolytica.

keit an vielen Objekten können sich ganz unerwartete Unterschiede herausstellen. Dies zeigt sich dann noch in vermehrtem Maße, wenn verschiedene Sympathomimetica als Vergleichsobjekte gewählt werden, z. B. Adrenalin, Noradrenalin, das nach neueren Untersuchungen ebenfalls als natürlich vorkommender sympathikomimetischer Wirkstoff gelten darf (Lit. siehe 50, 51). Alle bisher bekannten Sympathicolytica wirken stärker antagonistisch gegen Adrenalin als gegen Noradrenalin, wobei es scheint, daß die Wirksamkeit gegenüber Noradrenalin etwa derjenigen gegenüber Sympathicusreiz parallel geht.

Im allgemeinen wird die Noradrenalinwirkung auf Blutdruck und Gefäße nur herabgesetzt oder aufgehoben, wobei wiederum die Gefäßwirkung – unabhängig von der Blutdruckwirkung – der beiden verschiedenen Sympathomimetica auch beim gleichen Sympathicolyticum verschieden beeinflußt wird (Abb. 11).

Vereinzelt sind in der Literatur Angaben zu finden, daß auch die Noradrenalin-Blutdruckwirkung in ähnlicher Weise wie der Pressor-effekt des Adrenalins durch Sympathicolytica umgekehrt wird, doch scheint dieses Phänomen nur bei ganz bestimmten Dosenverhältnissen beobachtet zu werden (52, 54), und einen anderen Wirkungscharakter aufzuweisen als die übliche Adrenalinumkehr nach Sympathicolytica.

Theoretisch scheint es ebenfalls interessant, die Wirkung der Sympathicolytica gegenüber verschiedenen sympathikomimetisch wirkenden Stoffen zu untersuchen. Wiederum kann damit eine unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Sympathicolytica gezeigt werden: Der Pressoreffekt des Tuamins (s. Abb. 3) wird durch Dibenamin wohl abgeschwächt aber nicht umgekehrt (17), dagegen aber durch die Wirkung eines Stoffes, der chemisch dem Dibenamin nahesteht (Nr. 194) (Coret [54]). Dieser Dibenaminabkömmling kehrt seinerseits die Privinwirkung nicht um (54), wohl aber das von Wells und Rall (55) beschriebene α -Naphthyl-methyl-aethyl- β -bromaethylamin, das auch die Blutdruckwirkung des Corbasils, des Pervitins und des Ephedrins umkehren soll (55). Nach Vleeschhouwer (56) wird die Ephedrin-Blutdruckwirkung durch Dihydroergotamin nicht umgekehrt. In der Gruppe der Imidazoline kann z. B. die Pressorwirkung des sympathikomimetisch wirkenden Imida-

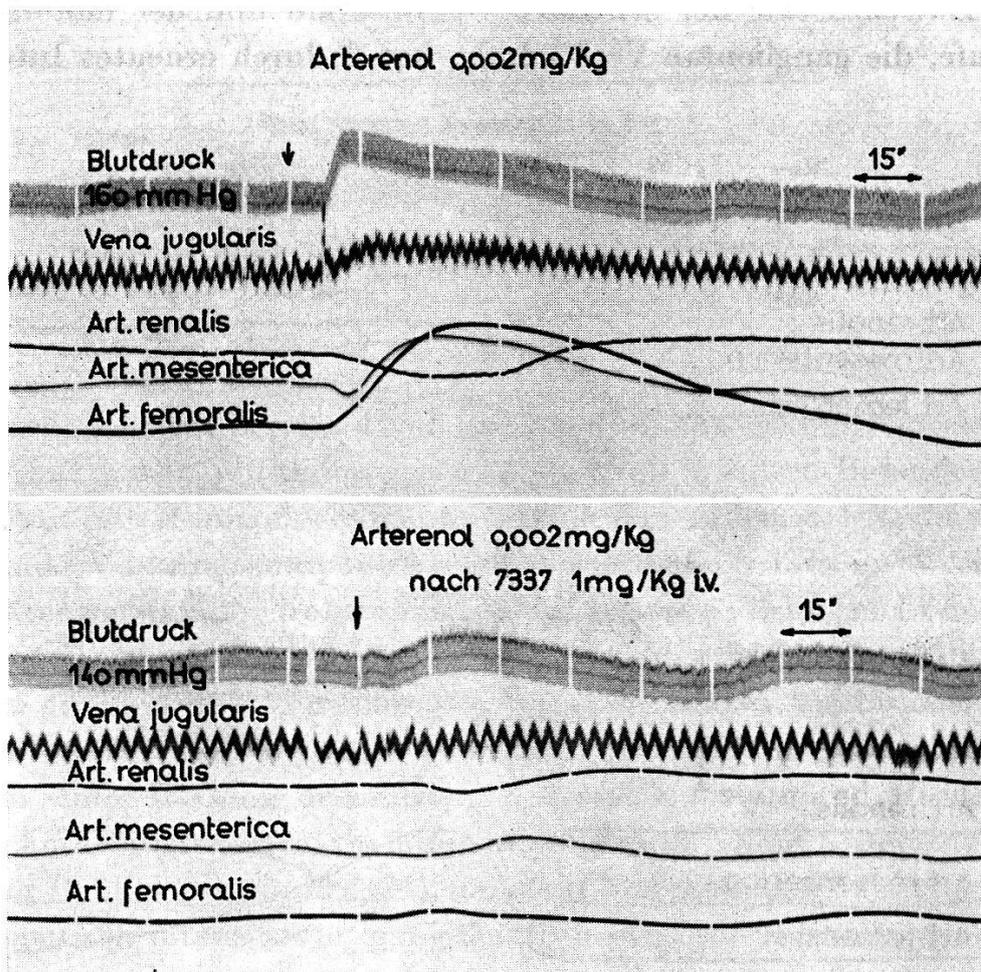


Abb. 11. Katze. Legende wie Abb. 7. Hemmung der Noradrenalin-Blutdruckwirkung durch das Sympathicolyticum 7337. Nach 7337 wird auch die periphere Gefäßwirkung des Noradrenalins fast vollständig unterdrückt, im Gegensatz zur peripheren Kreislaufwirkung des Adrenalins, die nach 7337 auch bei Blutdruckumkehr qualitativ nicht verändert ist (16).

zolins 2020/n durch das sympathikolytisch wirksame Imidazolin 7337 und auch durch Dibenamin umgekehrt werden (Abb. 12).

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß nach Angaben von *King* und *Koppanyi* (57) Ergotamin selbst die adrenolytische Wirksamkeit anderer Sympathicolytica wie des Priscols, des Dibenamins u. a. m. antagonistisch beeinflußt und so auch unter gewissen experimentellen Bedingungen als «Antiadrenolyticum» wirken kann.

Bei den Sympathicolytica zeigt sich somit bei verschiedener chemischer Struktur weitgehende Wirkungsanalogie und außerdem eine zunächst nicht als in bestimmter Weise charakterisierbare Organdifferenziertheit der Wirkung bei ähnlicher Grundstruktur. Es ist auf Grund dieser Befunde zu schließen, daß jede Substanz einen individuellen Wirkungscharakter hat. Die «Differenziertheit» der organgebundenen, funktionellen Substrate muß hierfür in irgendeiner Weise verantwortlich sein.

Die Zwischenstufe der zentralen Organisation und der motorischen Endstufe, die ganglionäre Verbindung, hat dadurch erneutes Interesse

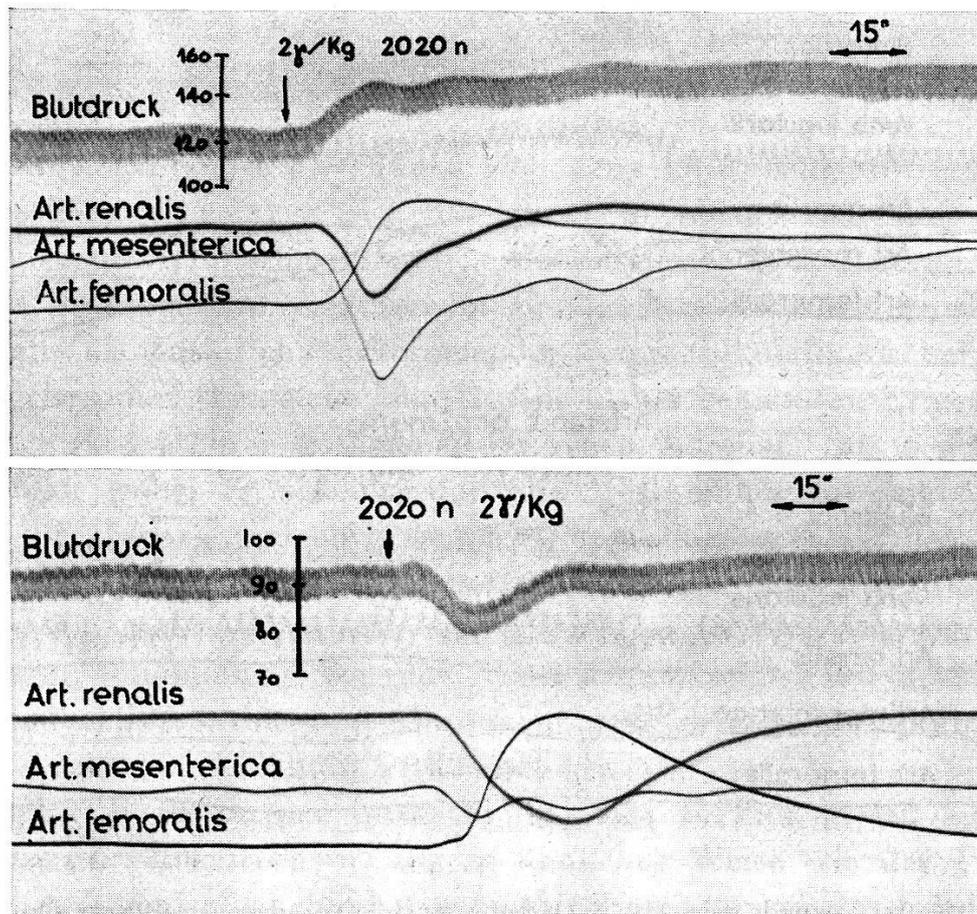
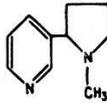


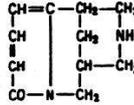
Abb. 12. Katze. Legende wie Abb. 7. Umkehr der Blutdruckwirkung des sympathikomimetisch wirksamen Imidazolins 2020/n durch das sympathikolytisch wirkende Imidazolin 7337. Trotz Blutdruckumkehr keine qualitative Änderung der peripheren Durchblutung.

Hemmung ganglionärer Synapsen

Nikotin ¹⁸



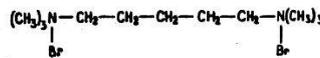
Cytisin ¹⁹



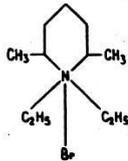
Tetraäthylammoniumchlorid (Etamon) ²⁰



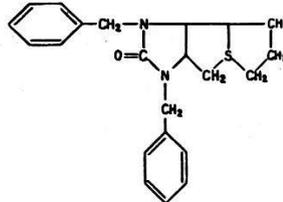
C₅ ²¹



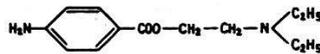
Sc 1950 ²²



Nu 2222 ²³

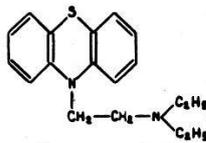


Novocain ²⁴



Lähmung vorwiegend parasympathischer Ganglien

Diparcol ²⁵



Parparit ²⁶

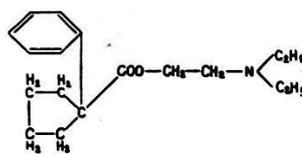


Abb. 13.

gefunden, als dem bereits durch *Langley* (18) entdeckten Nikotin neue Stoffe mit hoher Wirkungsspezifität angefügt wurden. Besonders sind Stoffe mit rein lähmender Wirkung bekannt geworden, welche die primär erregende Wirkungskomponente des Nikotins oder ihm im Wirkungscharakter verwandter Substanzen, wie z. B. des Cytisins, nicht mehr besitzen (sog. «ganglionic blockers») (Abb. 13). Allerdings ist wohl nur bei einigen die Spezifität von einer gleichen Höhe wie bei den bisher besprochenen Stoffen. Rein lähmend wirkt das von *Burn* und *Dale* (58) bereits 1914 in seiner Wirkung erkannte, von *Acheson*, *Pereira* und *Moe* (20) genauer untersuchte Tetraäthylammoniumchlorid. Diese Untersuchungen und der Befund von *Hazard* (24), daß dem Novokain eine (vielleicht auch therapeutisch interessante) ganglionäre hemmende Wirkung zukommt, waren der wesentliche Anstoß zur erneuten Bearbeitung dieser Wirkungsart. Besonders interessant ist, daß einfache symmetrische aliphatische Basen (*Paton* und *Zaimis* [21]) eine spezifische ganglionäre Blockierung hervorrufen. Im allgemeinen werden sympathische und parasympathische Ganglien gelähmt. Befunde von *Heymans* (25) zeigen

aber, daß z. B. Diparcol bevorzugt parasympathische Ganglien lähmen kann, d. h. dies als Nebenwirkung neben anderen spezifischen Wirkungen.

Die experimentelle Feststellung der ganglionär hemmenden Wirkung ist davon abhängig, ob eine ganglionäre Erregung oder der ihr entsprechende Erfolg am Endorgan besteht. Ein solcher «Erregungszustand» bestimmt somit im wesentlichen die Wirkung am normalen Tier und kann je nach experimentellen Bedingungen variieren. Die Wirkung am normalen Tier ist deshalb vom physiologischen Funktionszustand abhängig und ist für das Tetraäthylammoniumchlorid im wesentlichen durch folgende Charakteristiken gekennzeichnet (59) (Abb. 14): Der Blutdruck wird gesenkt, die Herzaktion beschleunigt,

TETRAETHYLAMONIUMBROMID

	<u>Tier-Art</u>	<u>Wirkung</u>
Blutdruck, arteriell	Hund	○
	Katze	○
Gefäße, peripher	Hund	○
	Katze	○
Herz, isoliert	Hund	◐
	Katze	◐
Herz - Lungen - Präparation	Hund	◐
	Katze	◐
N-Accelerans (Symp Ganglion)	Katze	○
Parasymp. Ganglion <small>Intracardiale Ganglien des Vagus Elektrische Reizung</small>	Katze	○
Dünndarm - Motilität ▪ ▪ ▪ ▪ ▪ ▪ isoliert	Hund	○
	Katze	○
	Kaninchen	●
Speichelsekretion	Hund	○
Uterus isoliert	Meerschw.	●
Nackhaut Elektr. praegangl. Reizung Acetylcholin } intraganglionäre Reizung Kalium }	Katze	○
	Katze	○
	Katze	∅

Hemmung ○ Erregung ~~Hemmung~~ ◐ Erregung ●
 keine Wirkung ∅

Abb. 14. Qualitativer Wirkungsvergleich des Tetraäthylammoniumbromids an verschiedenen Organen (nach Angaben von Moe und Shideman [59]).

es tritt eine periphere Vasodilatation ein. Am Magendarmtraktus wird die Magendarmmotilität gehemmt. Der Speichelfluß und die Magensekretion werden gehemmt. Daneben bestehen noch eine Reihe von Effekten, z. B. Adrenalinverstärkung, die in ihrem Angriffspunkt nicht geklärt sind. Eine antagonistische Beeinflussung einer Erregung durch Acetylcholin, Adrenalin, Bariumchlorid, Histamin, Angiotonin, Nikotin fehlt am isolierten Organ oder ist nur mit hohen Konzentrationen zu erreichen. Es liegen noch nicht genügend Unterlagen vor, um die quantitative Differenzierung verschiedener ganglienhemmender Stoffe an einer größeren Zahl von Objekten zu beurteilen, doch scheint auch hier eine Differenzierung von Stoffen bestimmter chemischer Struktur charakteristisch, Unterschiede, die für eine weitere therapeutische Anwendung bestimmend sein könnten.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß durch die andersartige Differenzierung des Angriffspunktes besonders die z. T. geringe Differenziertheit zwischen sympathischen und parasympathischen Ganglien andere Wirkungskomplexe erzielt werden können als durch die Wirkung an der motorischen Endstufe, besonders auch, weil Wirkungen an den Ganglien im Vordergrund stehen, die in einem, sei es physiologischen oder pathologischen Erregungszustande sich befinden. Diagnostisch kann dadurch z. B. auch zwischen peripher und zentral entstehender Funktion differenziert werden.

Es ist heute wohl zu früh, eine weitgehende Charakterisierung der differenzierten Wirkungsspezifität an verschiedenen ganglionären Elementen vorzunehmen.

Die Analyse der pharmakologischen Wirkungen an *zentralen Anteilen* des «*autonomen*» Nervensystems ist an einem neuen Anfang. Seit Heß (60) mit besonderer Schärfe durch seine grundlegenden Reizversuche die Differenziertheit autonomer zentraler Regulationen gezeigt hat, bedarf das Gebiet einer neuen Bearbeitung besonders zur pharmakologisch funktionellen Charakterisierung bestimmter anatomischer Substrate. Eine wesentliche Schwierigkeit bietet der exakte Nachweis des Angriffes am zentralen Substrat, da reflektorische Effekte einen zentralen Angriffsmechanismus vortäuschen können. Dies gilt besonders für solche Systeme wie Atmung und Kreislauf, wo propriozeptive Reflexe eine vielseitige und entscheidende Bedeutung haben. Es sei deshalb nur auf einzelne neuere Beispiele hingewiesen.

Moe und Seevers (61) und Richardson et al. (62) haben gezeigt, daß die durch chronische Gabe von Pentachin bei Hypertonikern (63) ausgelöste Blutdrucksenkung mit großer Wahrscheinlichkeit durch zentrale Beeinflussung sympathischer Organisationen erfolgt. Die Erregbarkeit

der motorischen Endstufe ist intakt, vagale Reflexe sind ebenfalls ungestört.

Es wurde bereits betont, daß die Sicherheit des Beweises des zentralen Angriffes eines Pharmakons besonders vom Ausschluß reflektorischer Wirkungen bestimmt wird. Die Untersuchung dieser zentripetalen Teile des autonomen Nervensystems ist vielfach erst durch die Entwicklung neuer Methoden möglich geworden. Während früher Ausschaltungs- und Reizversuche die wesentlichen Methoden waren, ist heute die direkte Untersuchung der Aktivität besonders einer einzelnen Nervenfasers die Methode der Wahl. Ohne diese kann in vielen Fällen nicht unterschieden werden, ob ein Effekt durch eine erhöhte Empfindlichkeit des Zentrums gegen eine normale Impulsgröße oder durch eine erhöhte Impulsgröße bei normaler Empfindlichkeit des Zentrums zustande kommt. Mit Hilfe solcher Methoden wurden eine Reihe *zentripetaler autonomer* Wege, die Kreislaufreflexe (z. B. *Bronk* und *Stella* [64], *Zotterman* und *Jarisch* [65]), die Atmungsreflexe (z. B. *Adrian* [66], *Whitteridge* [67], *Bein* und *Helmich* [68]), die vom Darm ausgehenden (z. B. *Gernandt* und *Zotterman* [69]) und andere untersucht.

Die pharmakologische Bearbeitung dieses Gebietes hat nun einige bemerkenswerte Übereinstimmungen des Verhaltens dieser Elemente ergeben. Ein besonders anschauliches Beispiel dürfte die Wirkung des Veratrin sein. Seit *Krayer*, *Bezold* und *Jarisch* (70, 71) ist bekannt, daß durch Veratrin gewisse periphere Rezeptorenfelder erregt werden. Durch eine genauere Untersuchung zentripetaler autonomer Bahnen wurde eine periphere Erregung nachgewiesen: Erstmals haben *Keller* und *Loeser* (72) eine Zunahme der Impulse im Vagus nach Aconitin, das in manchem der Veratrinwirkung ähnelt, nachgewiesen. *Amann* und *Schaefer* (73), *Jarisch* und *Zotterman* (65) haben gezeigt, daß herzsynchroner Impulse in bestimmten Herzfasern des Vagus nach Veratrin eine erhebliche Steigerung aufweisen. *Zotterman* und *Jarisch* (65) haben auch beschrieben, daß die Erregung der Carotis-Sinus-Rezeptoren und der spannungserregten Rezeptoren der Muskelsehnen durch Veratrin gesteigert werden. Es legen diese Beobachtungen bereits ein gleichartiges Verhalten dieser Rezeptoren nahe. Neuerdings haben wir (74) zeigen können, daß auch die reziprok zum Lungenvolumen erregte Einzelfaser des Vagus und auch die Dehnungsrezeptoren des Darmes nach Veratrin eine vermehrte Impulszahl geben (Abb. 15). Diese Befunde zeigen somit, daß hier ein gleichartiges pharmakologisches Spezifität aufweisendes System von der Wirkung getroffen wird.

Die Gemeinsamkeit dieses Verhaltens wird noch weiter dadurch bestätigt, daß die erregende Wirkung des Veratrin in spezifischer Weise

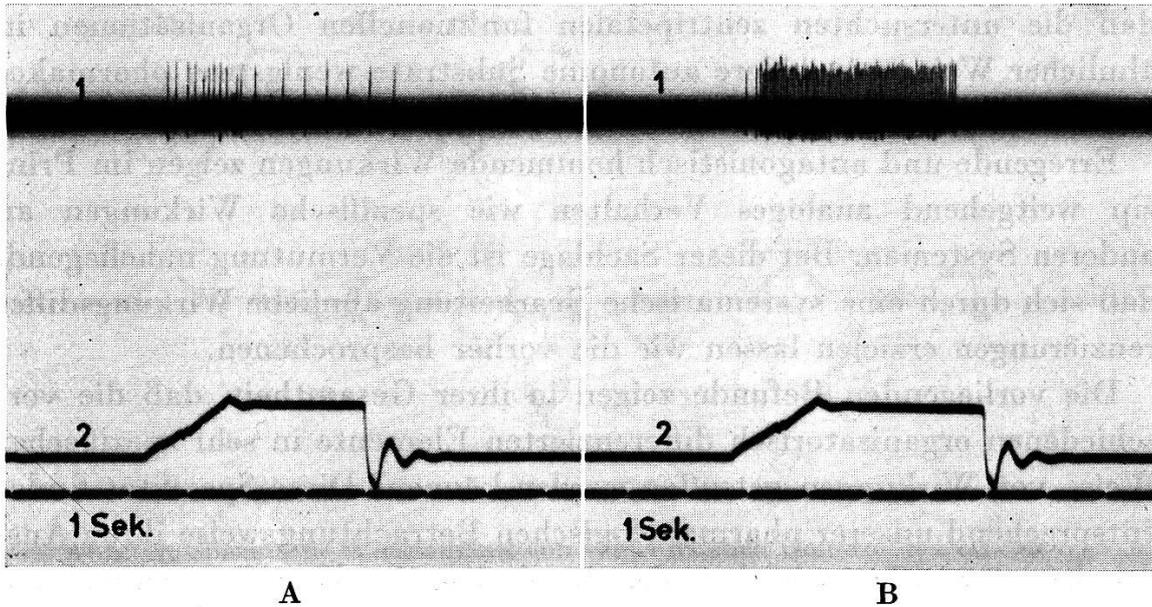


Abb. 15. Katze. Die nach Dehnung einer Dünndarmschleife auftretende Aktivierung eines Dehnungsrezeptors wird durch intravenös injiziertes Veratrin ($200 \mu\text{g}/\text{kg}$) verstärkt. A: Aktionsstrompotentiale eines Darmdehnungsrezeptors vor und B: nach Injektion von Veratrin.

Von oben nach unten: Kathodenstrahloszillogramm eines Dehnungsrezeptors des Dünndarms, Darminnendruck, Zeitmarkierung (1 Sek.).

durch Antagonisten beeinflusst werden kann. Durch Lokalanaesthetica kann der Bezoldreflex gehemmt werden (*Eichholtz et al. [75]*). *Gernandt* und *Zotterman* (76) und *Bucher* (77) haben beschrieben, daß die dem Lungenvolumen korrespondierenden vagalen Impulse durch Novokain gehemmt werden. Wir fanden (74), daß auch die durch Veratrin gesteigerte Aktivität der Spannungsrezeptoren der Lunge und des Darmes durch Novokain gehemmt werden kann (Abb. 16). Es scheint somit,

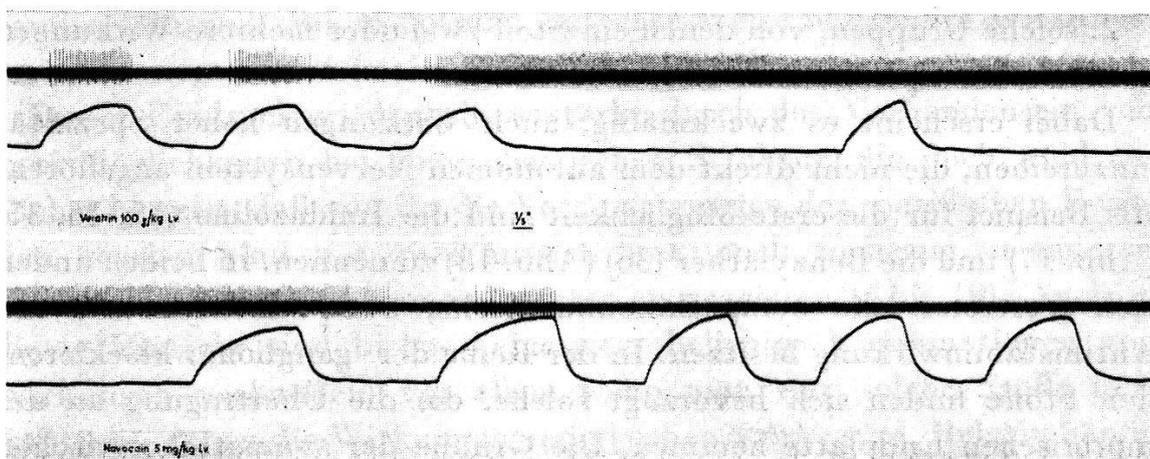


Abb. 16. Kaninchen. Erregung eines Lungen-Dehnungsrezeptors durch intravenös injiziertes Veratrin ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) und Hemmung dieser Aktivitätssteigerung durch ein intravenös verabreichtes Lokalanaestheticum (Novocain $5 \text{ mg}/\text{kg}$). Von oben nach unten: Kathodenstrahloszillogramm einer afferenten Einzelfaser des Lungenvagus. Atmung. Zeitmarkierung ($\frac{1}{5}$ Sek.).

daß die untersuchten zentripetalen funktionellen Organisationen in ähnlicher Weise wie andere autonome Substrate wenigstens pharmakologisch als ein einheitlich reagierendes System aufgefaßt werden können.

Erregende und antagonistisch hemmende Wirkungen zeigen im Prinzip weitgehend analoges Verhalten wie spezifische Wirkungen an anderen Systemen. Bei dieser Sachlage ist die Vermutung naheliegend, daß sich durch eine systematische Bearbeitung ähnliche Wirkungsdifferenzierungen erzielen lassen wie die vorher besprochenen.

Die vorliegenden Befunde zeigen in ihrer Gesamtheit, daß die verschiedenen organisatorisch differenzierten Elemente in sehr spezifischer Weise von Wirkungen getroffen werden können. Diese Spezifität findet entsprechend unserer pharmakologischen Betrachtungsweise ihren Ausdruck in der Differenziertheit der chemischen Struktur der verwendeten Stoffe.

Es ist bei Betrachtung der verschiedenen Stoffgruppen aber immer wieder auffallend, daß sie häufig neben einer Hauptwirkung noch andere Wirkungen an diesem Substrat besitzen können. Es ist also die chemische Struktureigentümlichkeit z. T. durch eine hohe einseitige Selektivität, zum andern durch die potentielle oder manifeste Eigenschaft gekennzeichnet, mehrere Wirkungstypen zu umfassen. Auch diese Verhältnisse können dazu dienen, die funktionellen Beziehungen der differenten Funktionselemente zu charakterisieren, wenn diese Abwandlungen in gewissem Umfange gesetzmäßig erfolgen. In dieser Hinsicht soll auf zwei Reihen von Befunden hingewiesen werden:

1. daß in gewissen Gruppen Stoffe vorkommen, die mit geringer Abwandlung der chemischen Struktur mehrere dieser Wirkungstypen mit hoher einseitiger Spezifität ergeben, und

2. solche Gruppen, von denen ein Stoff zwei oder mehrere Wirkungen gleich hoher Spezifität besitzt.

Dabei erscheint es zweckmäßig, auch Wirkungen hoher Spezifität einzureihen, die nicht direkt dem autonomen Nervensystem angehören. Als Beispiel für die erste Möglichkeit sind die Imidazoline (15, 16, 37) (Abb. 17) und die Benzyläther (36) (Abb. 18) zu nennen. In beiden finden sich Vertreter, die sympathikomimetische, sympathikolytische und Antihistaminwirkung besitzen. In der Reihe der ganglionär blockierenden Stoffe finden sich bevorzugt solche, die die Übertragung an der motorischen Endplatte hemmen. Die Gruppe der sympathikolytischen Dibenzylchloräthylamine umfaßt ebenfalls stark wirksame Histaminolytica usw. (29). Diese Feststellungen können zum mindesten den Eindruck erwecken, daß trotz der hohen Spezifität der chemischen Auswahl gleichzeitig in irgendeiner Grundorganisation eine Ähnlichkeit vor-

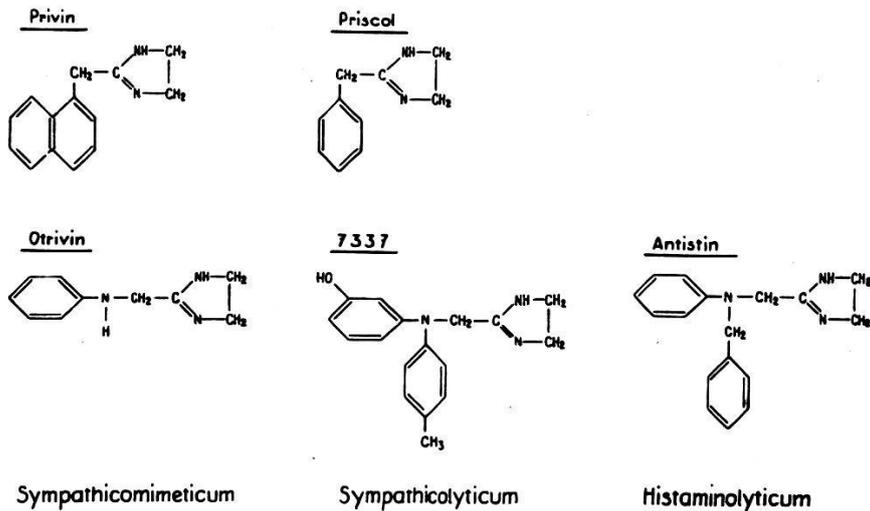


Abb. 17. Spezifische Wirksamkeit von verschiedenen Imidazolin-Derivaten.

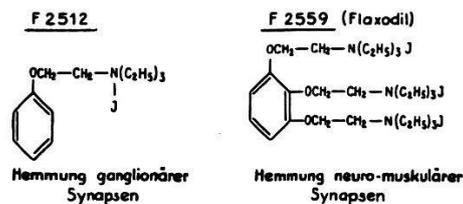
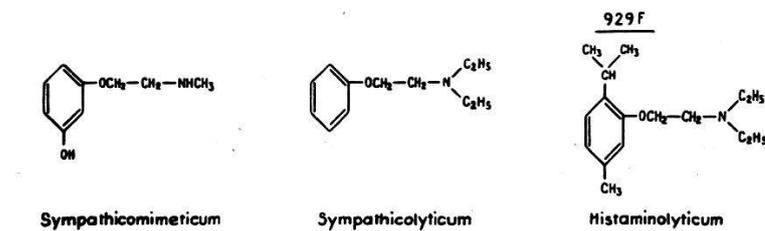


Abb. 18. Spezifische Wirksamkeit von verschiedenen basischen Phenyl-alkyl-äthern, bzw. von quaternären Derivaten. Nach *Bovet und Bovet* (36) und *Bülbring und Depierre* (39).

handen sein muß, die in optimal einfacher Weise bestimmte Wirkungsvariationen gestattet (siehe hier auch Abb. 20).

Dieser Eindruck wird noch verstärkt durch das Vorhandensein von zwei Möglichkeiten bei einer chemischen Struktur, die doch wohl zunächst beweist, daß von ihr die Voraussetzungen der spezifischen Reaktion gegeben sind mit zwei an sich funktionell, in bezug zu anderen Wirkstoffen verschiedenen Substraten zu reagieren (Abb. 19). Auch in dieser Hinsicht sind bisher keineswegs beliebige Kombinationen von Wirkungen vorhanden, vor allem wenn man nur solche Stoffe auswählt, bei denen die Wirkungen von gleicher Stärke sind. Relativ häufig findet sich die Kombination einer Antihistaminwirkung mit parasympathikolytischer Wirkung gepaart, z. B. im Phenergan, Diparcol, Benadryl und gewissen Fluoranthenderivaten. Doch kann auch in seltenen Fällen die Antihistaminwirkung mit sympathikolytischer Wirkung

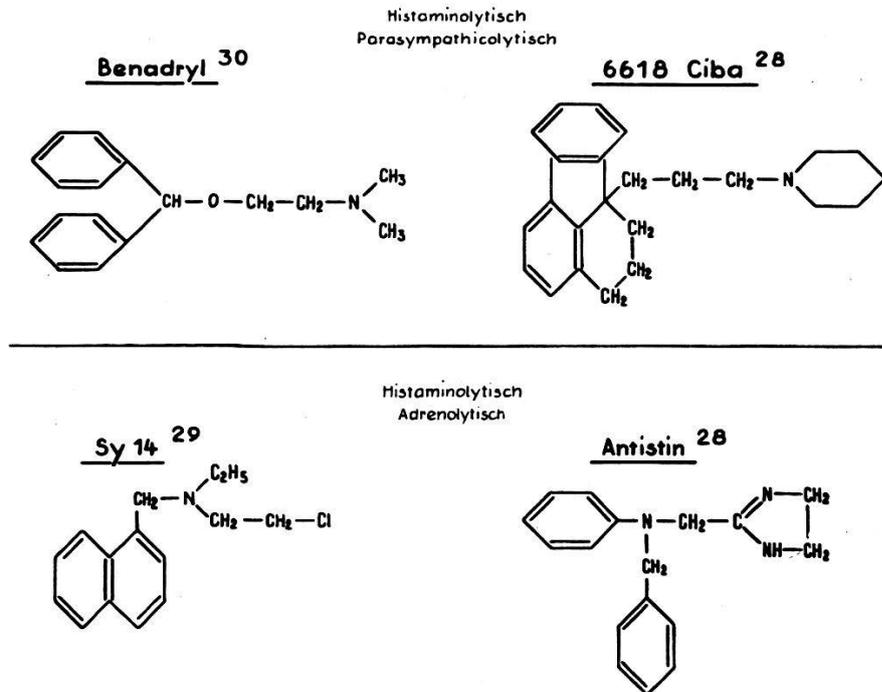


Abb. 19. Beispiele für Substanzen mit verschiedenen pharmakologischen Wirkungskomponenten. (Histaminolytisch-parasympathikolytisch bzw. histaminolytisch-adrenolytisch.)

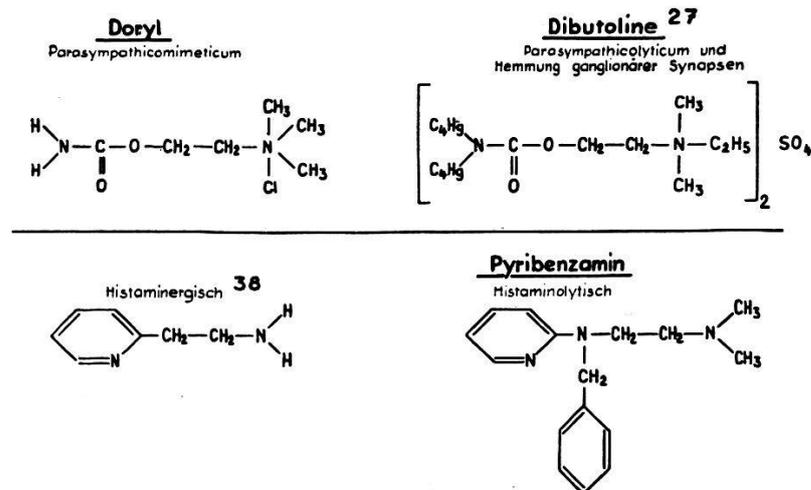


Abb. 20. Beispiele für Wirkungswandel Agonist-Antagonist bei chemisch ähnlichen Substanzen.

gepaart sein, wie beim Sy 14 und in allerdings etwas schwächerem Maß beim Antistin. Relativ häufig findet sich lokalanästhetische Wirkung mit Antihistaminwirkung vergesellschaftet, doch findet sich diese auch mit einer Reihe anderer Wirkungsarten zusammen, so z. B. mit der parasympathikolytischen. Eine parasympathikolytische Wirkung kann wiederum mit einer ganglionär blockierenden Wirkung verknüpft sein (27, 40). Tubocurarin besitzt außer der Curare-Wirkung eine ganglionär blockierende Wirkung (78). Diese Beispiele genügen, um die Be-

ziehung einer chemischen Struktur zu zwei dieser Rezeptorsysteme aufzuzeigen.

Es muß also außer der die Selektivität der Wirkungen bedingenden Eigenschaft eine solche vorhanden sein, die gegenüber gewissen chemischen Strukturen eigenartige und weitgehende Ähnlichkeit bedingt. Beide Eigenschaften müssen als bedingt durch Funktionsanordnungen bestimmter Faktoren des physiologischen Substrates aufgefaßt werden; die pharmakologischen Befunde liefern zu ihrer Charakterisierung gewisse Erklärungsmöglichkeiten.

Die Kompliziertheit der vorhandenen Wirkungsmöglichkeiten macht sicher die Lösung der vorliegenden Frage der Wirkungsspezifität nicht einfacher. Trotzdem ist die pharmakologische Durcharbeitung des Problems doch schon in diesem Stadium von allgemeinem Interesse, da man wohl nicht fehlgeht, anzunehmen, daß sie in irgendeiner Form ein wenn auch verzerrtes Spiegelbild der physiologischen Reaktionsvariation darstellt. Die physiologische Funktion erledigt aber diese Variation der Funktion wohl nicht mit einer solchen Vielzahl von Stoffen verschiedenartigster chemischer Konstitution, sondern mit andersartig organisierten synergistisch/antagonistischen Funktionselementen, die alle diese oder doch die meisten vom «Pharmakon» erzeugten Wirkungsvariationen physiologischerweise ermöglichen.

Zusammenfassung

Als organisationsspezifische Wirkungen am autonomen Nervensystem können alle diejenigen aufgefaßt werden, die das System nicht als Ganzes oder Teile desselben nur in unregelmäßiger Verteilung treffen, sondern deren Angriffspunkt der funktionellen Organisation in spezifischer Weise folgt. Das autonome Nervensystem kann in mehrfacher Hinsicht als funktionell organisiert aufgefaßt werden, z. B. antagonistisch-koordiniert = sympathisches-parasympathisches System, stufenweiser funktioneller Aufbau = periphere, ganglionäre, zentrale Elemente, zentrifugale-zentripetale Organisation, organspezifische Differenzierung der Empfindlichkeit usw. Diese funktionelle Differenzierung ist im Prinzip bekannt. Neuere Forschungen haben besonders hinsichtlich der exakten methodischen Charakterisierung der durch diese funktionelle Organisation bedingten pharmakologischen Wirkungen und durch das Auffinden neuer Wirkstoffe von hoher Elektivität für eine Reihe der Organisationskomponenten Befunde beigebracht, so z. B. Blockierung der ganglionären Übertragung, Hemmung zentripetal wirkender Rezeptoren, organspezifische sympathikomimetische und sympathikolytische Wirkungen usw., die sowohl hinsichtlich des spezifischen Effektes als auch

der allgemeinen Auffassung pharmakologischer Wirkungsspezifität aufschlußreich erscheinen. Weiterhin lassen sich gewisse Reaktions-Zusammenhänge dieser Wirkungen hoher Spezifität untereinander ableiten. Die grundsätzliche Bedeutung dieser Wirkungsspezifitäten wird an Hand von Beispielen vor allem eigener neuerer Arbeiten besprochen.

Résumé

Les effets spécifiques dus à l'organisation du système nerveux autonome sont tous ceux qui affectent ce système non pas comme un tout ou comme des parties irrégulièrement disposées, mais qui se produisent en suivant l'organisation fonctionnelle d'une façon spécifique. A plusieurs égards, on peut considérer le système nerveux autonome comme fonctionnellement organisé, par exemple synergique-antagoniste = systèmes sympathique et parasympathique; disposition fonctionnelle graduée = éléments périphériques, ganglionnaires et centraux; organisation centrifuge et centripète; différences de sensibilité spécifiques de chaque organe, etc. Cette différenciation fonctionnelle est en principe connue. Pour une série des éléments de cette organisation toutefois, de nouvelles recherches ont été faites, notamment en caractérisant méthodiquement les effets résultant de l'organisation fonctionnelle et grâce à la découverte de nouvelles substances à action très élective. Les résultats, par exemple blocage de la transmission ganglionnaire, inhibition des récepteurs à action centripète, effets sympathicomimétiques et sympatholytiques spécifiques aux organes, semblent devoir permettre d'intéressantes conclusions, aussi bien sur l'effet spécifique que sur la conception générale de la spécificité d'action pharmacodynamique. On peut en outre déduire certains rapports entre ces effets et d'autres éléments fonctionnels hautement spécifiques. L'importance de principe de ces spécificités d'action fait l'objet d'une discussion avec exemples à l'appui, tirés de nouveaux travaux du laboratoire des auteurs.

Riassunto

Si considerano come specifici quegli effetti sul sistema nervoso autonomo che non lo colpiscono né nel suo insieme né disordinatamente in alcune parti, ma il cui punto di attacco segue in modo specifico la sua organizzazione funzionale. Il sistema nervoso autonomo può considerarsi a vari riguardi funzionalmente organizzato. Vi è p. es. una coordinazione antagonistica (sistema simpatico-parasimpatico), una differenziazione funzionale graduata (elementi periferici, ganglionari-centrali, organizzazione efferente-afferente, differenziazione organospecifica della sensibilità) ecc. Perquanto questa organizzazione funzionale sia già nota

nella sua essenza, recenti ricerche riguardo alla caratterizzazione esatta e metodica degli effetti che ne dipendono, impiegando anche nuove sostanze ad alta elettività per una serie di componenti funzionali hanno condotto a dei risultati come paralisi delle sinapsi, inibizione di recettori afferenti, effetti organospecifici simpaticomimetici e simpaticolitici, ecc. che sono altamente significativi sia in sè stessi che per la teoria generale della specificità. Se ne possono anche dedurre certe relazioni con altri elementi funzionali ad alta specificità. In base ad esempi tratti specialmente da recenti lavori degli autori viene discussa l'importanza fondamentale degli effetti specifici.

Summary

Structurally specific effects on the autonomic nervous system may be considered to be those which do not affect the system as a whole or parts in an uncoordinate fashion, but of which the point of attack follows the functional organization in a specific manner. There are a number of points of view from which the autonomic nervous system may be assumed to be functionally organized, e.g. antagonistic/coordinated = sympathetic/parasympathetic system, graded functional structure = peripheral, ganglionic/central elements, centrifugal/centripetal organization, organ specific differentiation of sensitivity, etc. Although this functional differentiation is known in principle, recent research, in particular as regards the accurate, methodical characterization of the pharmacological effects dependent on this functional organization, and through the discovery of new substances of high selectivity, has produced, on a number of components of the system, findings such as, for example, the ganglionic blocking effect, inhibition of centripetally acting receptors, sympathicomimetic and sympathicolytic effects specific to only one organ, etc., which appear highly instructive both as regards the specific effect and as regards the general conception of pharmacological specificity of effect. It is furthermore possible to deduce certain connections of these effects with other functional elements of high specificity. The fundamental importance of these specificities of effect are discussed by means of examples, partly originating from recent work done by the authors and their associates.

1. *Fellows, E. J., und Livingstone, A. E.*: J. Pharmacol. (Am.) **63**, 8 (1938); **68**, 231 (1940). – 2. *Fourneau, J. P., Bovet, D., und Bovet, F.*: Bull. Soc. Chim. biol. (Fr.) **26**, 516 (1944). – 3. *Loewi, O., und Navratil, E.*: Arch. ges. Physiol. **214**, 689 (1926). – 4. *Aeschlimann, J. A., und Reinert, M.*: J. Pharmacol. (Am.) **43**, 413 (1931). – 5. *Adrian, E. D., Feldberg, W., und Kieby, B. A.*: Brit. J. Pharmac. **2**, 56 (1947). – 6. *Stedman, E.*: Amer. J. Physiol. **90**, 528 (1929). – 7. *Meier, R., und Müller, R.*: Schweiz. med. Wschr. **71**, 554 (1941). – 8. *Proetz, A. W.*: Ann. Ot. etc. (Am.) **51**, 112 (1942). – 9. *Fromherz, K.*:

Arch. exper. Path. (D.) **173**, 86 (1933). – 10. *Meier, R.*, und *Hoffmann, K.*: *Helv. med. Acta* **7**, Suppl. VI (1940/41). – 11. *Ing, H. R.*, *Dawes, G. S.*, und *Wajda, J.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **85**, 85 (1945). – 12. *Rothlin, E.*: *Schweiz. med. Wschr.* **76**, 1254 (1946); **77**, 1161 (1947). – 12. *Stoll, A.*, und *Hofmann, A.*: *Helv. chim. Acta* **26**, 2070 (1943). – 12. *Bircher, R.*, und *Cerletti, A.*: *Helv. med. Acta, Suppl. XXII* (1949). – 13. *Fourneau, E.*, und *Bovet, D.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **46**, 178 (1933). – 14. *Raymond-Hamet*: *C. r. Acad. Sci.* **180**, 2074 (1925). – 15. *Meier, R.*, und *Müller, R.*: *Schweiz. med. Wschr.* **69**, 1271 (1939). – 15. *Müller, R.*: *Schweiz. med. Wschr.* **75**, 29 (1945). – 15. *Meyer, R. Th.*: *Helv. med. Acta* **8**, Suppl. VII (1941). – 16. *Meier, R.*, und *Yonkman, F. F.*: *Feder. Proc.* **8**, 320 (1949). – 16. *Meier, R.*, *Yonkman, F. F.*, *Craver, B. N.*, und *Gross, F.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **71**, 70 (1949). – 17. *Nickerson, M.*, und *Goodman, L. S.*: *Feder. Proc.* **7**, 397 (1948). – 18. *Langley, J. N.*, und *Dickenson, W. L.*: *J. Physiol. (Brit.)* **11**, 123, 268 (1890). – 19. *Dixon, W. E.*: *Heffters Hdb. exp. Pharmakologie* **2**, 714 Berlin 1924. – 20. *Acheson, G. H.*, und *Pereira, S. A.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **87**, 273 (1946). – 20. *Acheson, G. H.*, und *Moe, G. K.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **87**, 220 (1946). – 21. *Paton, W. D. M.*, und *Zaimis, E. J.*: *Nature* **162**, 810 (1948). – 22. *Longino, F. H.*, *Chittum, J. R.*, und *Grimson, K. S.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)* **70**, 467 (1949). – 23. *Lehmann, G.*, *Peterson, W. G.*, und *Randall, L. O.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **97**, 48 (1949). – 24. *Hazard, R.*: *C. r. Soc. Biol.* **136**, 459 (1942). – 24. *Hazard, R.*, und *Corteggiani, E.*: *C. r. Soc. Biol.* **136**, 738 (1942). – 25. *Heymans, C.*, *Estable, J. J.*, und *Castillo de Bonnevaux, S.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **79**, 123 (1949). – 26. *Heymans, C.*, und *de Vleeschhouwer, G. R.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **75**, 413 (1948). – 27. *Gruhzit, C. C.*, und *Moe, G. K.*: *J. Pharmacol.* **96**, 38 (1949). – 28. *Meier, R.*, und *Bucher, K.*: *Fortschritte der Allergielehre II/1949*, S. 290. Karger, Basel. – 29. *Loew, E. R.*, und *Micetich, A.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **93**, 435 (1948); **94**, 339 (1948). *Stone, C. A.*, und *Loew, E. R.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **94**, 351 (1948). – 30. *Winder, C. V.*, *Kaiser, M. E.*, *Anderson, M. M.*, und *Glassco, E. M.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **87**, 121 (1946). – 31. *Meier, R.*, und *Pellmont, B.*: *Helv. physiol. Acta* **5**, 178 (1947). – 32. *Gaddum, J. H.*, und *Kwiatkowski, H.*: *J. Physiol. (Brit.)* **94**, 87 (1938). – 33. *Burn, J. H.*: *The background of therapeutics*. Oxford 1948. – 33. *Burn, J. H.*, und *N. K. Dutta*: *Brit. J. Pharmac.* **3**, 354 (1948). – 34. *Külz, F.*, und *Rosenmund, K. W.*: *Klin. Wschr.* **17**, 344 (1938). – 35. *Bovet, D.*, und *Walthert, F.*: *Ann. pharmac. franç. Suppl.* 1944. – 35. *Reuse, J.*: *Brit. J. Pharmac.* **3**, 174 (1948). – 36. *Bovet, D.*, und *Bovet-Nitti, F.*: *Médicaments du système nerveux végét.* Karger, Basel 1948. – 37. *Hartmann, H.*, und *Isler, H.*: *Arch. exper. Path. (D.)* **192**, 141 (1939). – 38. *Lee, H. M.*, und *Jones, R. G.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **95**, 71 (1949). – 39. *Bülbring, E.*, und *Depierre, F.*: *Brit. J. Pharm.* **4**, 22 (1949). – 40. *Dutta, N. K.*: *Brit. J. Pharmac.* **4**, 197 (1949). – 41. *Meier, R.*: *Schweiz. med. Wschr.* **76**, 860 (1946). – 42. *Meier, R.*, und *Bucher, K.*: *Helv. physiol. Acta* **4**, 69 (1946). – 43. *Meier, R.*, *Gross, F.*, und *Eichenberger, E.*: *Helv. physiol. Acta* **7**, 230 (1949). – 44. *Gross, F.*: *Helv. physiol. Acta* **7**, C 43 (1949). – 45. *Bein, H. J.*: *Helv. physiol. Acta* **5**, 169 (1947). – 45. *Miescher, P.*, *Bein, H. J.*, und *Meier, R.*: *Helv. physiol. Acta* **7**, C 51 (1949). – 46. *Issekutz, B.*, und *Gyermek, L.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **78**, 174 (1949). – 47. *Schneider, P. B.*: (nach R. Bircher und A. Cerletti) *Helv. med. Acta* **1949**, Suppl. 22. – 48. *Brügger, J.*: *Helv. physiol. Acta* **3**, 117 (1945). – 49. *Freudiger, A.* und *Rothlin, E.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **78**, 445 (1949). – 50. *Schuler, W.*, und *Heinrich, P.*: *Helv. physiol. Acta* **7**, 515 (1949). – 50. *Holtz, P.*: *Pharmacie*, **5**, 49 (1950). – 51. *Meier, R.*, und *Bein, H. J.*: *Helv. physiol. Acta* **7**, C 50 (1949). – 52. *Moe G. K.*, *Capo, L. R.*, und *Freyburger, W. A.*: *Ann. Rev. Physiol.* **11**, 565 (1949). – 52. *West, G. B.*: *Brit. J. Pharmac.* **4**, 63 (1949). – 53. *Orth, O. S.*: *Arch. internat. Pharmacodynam.* **78**, 163 (1949). – 54. *Coret, J. A.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **68**, 553 (1948). – 55. *Wells, J. A.*, und *Rall, D. P.*: *Feder. Proc.* **7**, 264 (1948). – 56. *de Vleeschhouwer, F. R.*: *Arch. internat. pharmacodynam.* **78**, 461 (1949). – 57. *King, Th. O.*, und *Koppanyi, Th.*: *J. amer. pharmaceut. Assoc.* **38**, 6 (1949). – 58. *Burn, H. J.*, und *Dale, H. H.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **6**, 417

(1914). – 59. *Moe, G. K., und Shideman, F. E.*: Ann. Rev. Physiol. **11**, 565 (1949). – 60. *Hess, W. R.*: Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. Benno Schwabe, Basel 1949. – 61. *Moe, G. K., und Seevers, M. H.*: Feder. Proc. **5**, 193 (1946). – 62. *Richardson, A. P., Walker, H. A., und Miller, B. S.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **65**, 258 (1947). – 63. *Freis, E. D., und Wilkins, R. W.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **64**, 455 (1947). – 64. *Bronk, D. W., und Stella, G.*: Amer. J. Physiol. **110**, 708 (1935). – 65. *Jarisch, A., und Zotterman, Y.*: Acta physiol. scand. **16**, 31 (1948). – 66. *Adrian, E. D.*: J. Physiol. (Brit.) **79**, 332 (1933). – 67. *Whitteridge, D.*: J. Physiol. (Brit.) **107**, 496 (1948). – 68. *Bein, H. J., und Helmich, H.*: Helv. physiol. Acta **7**, C 40 (1949). – 69. *Gernandt, B. E., und Zotterman, Y.*: Acta physiol. scand. **12**, 56 (1946). – 70. *Krayer, O., und Acheson, G. H.*: Physiol. Rev. (Am.) **26**, 383 (1946). – 71. *Dawes, G. S.*: J. Pharmacol. (Am.) **89**, 325 (1947). – 72. *Keller, Ch. J., und Loeser, A.*: Z. Biol. **89**, 373 (1930). – 73. *Amann, A., und Schaefer, H.*: Arch. ges. Physiol. **246**, 757 (1943). – 74. *Meier, R., Bein, H. J., und Helmich, H.*: Experientia **5**, 484 (1949). – 75. *Eichholtz, F., Fleckenstein, A., und Muschaweck, R.*: Klin. Wschr. **27**, 71 (1949). – 76. *Gernandt, B., und Zotterman, Y.*: Acta physiol. scand. **9**, 112 (1945). – 77. *Bucher, K.*: Helv. physiol. Acta **5**, 348 (1947). – 78. *Feldberg, W., und Lin, R. C. Y.*: Brit. J. Pharmac. **4**, 33 (1949). – 79. *Bain, J. A.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **72**, 9 (1949).