

FRITZ ZINNITZ

**Vegetativum
und
Krankheitsgeschehen**

ZWEITE,
UNVERANDERTE AUFLAGE



JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Vegetativum und Krankheitsgeschehen

Ein Beitrag zur Pharmakodynamik der Lebensvorgänge

von

Professor Dr. med. FRITZ ZINNITZ

Direktor des Medizinisch-poliklinischen Instituts
der Karl-Marx-Universität, Leipzig

Antrittsvorlesung
gehalten an der Karl-Marx-Universität
in Leipzig zu Beginn des Studienjahres
1955/56

ZWEITE,
UNVERÄNDERTE AUFLAGE

Mit 26 Abbildungen im Text



1 9 5 9

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes,
der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung vorbehalten

Copyright 1957 by Johann Ambrosius Barth / Leipzig

Printed in Germany - Lizenz Nr. 285/125/30/59

Satz und Druck: C. M. Gärtner, Schwarzenberg / Erzgeb.

III/31/5

Vegetativum und Krankheitsgeschehen

Ein Beitrag zur Pharmakodynamik der Lebensvorgänge

von

Professor Dr. med. FRITZ ZINNITZ

Direktor des Medizinisch-poliklinischen Instituts
der Karl-Marx-Universität, Leipzig

Antrittsvorlesung
gehalten an der Karl-Marx-Universität
in Leipzig zu Beginn des Studienjahres
1955/56

ZWEITE,
UNVERÄNDERTE AUFLAGE

Mit 26 Abbildungen im Text



1 9 5 9

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes,
der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung vorbehalten

Copyright 1957 by Johann Ambrosius Barth / Leipzig

Printed in Germany - Lizenz Nr. 285/125/30/59

Satz und Druck: C. M. Gärtner, Schwarzenberg / Erzgeb.

III/31/5

Ein kurzes Verweilen in der Erinnerung an eigenes Erleben sei zu Beginn dieser Antrittsvorlesung gestattet. War es doch im Jahre 1926, als mich der damalige Rektor Ihrer Alma mater Max Le Blanc, Leipzigs physikalischer Chemiker, unter die akademischen Bürger aufnahm. Die Gedanken richten sich an die Freunde einer gemeinsamen Jugend, die bei dem großen Sterben, das im letzten Kriege durch die Welt ging, nicht wiederkehren konnten. Wollten wir die Zeit jener Jugendjahre suchen, wir könnten sie nicht finden, in der unersättlichen Dynamik des Lebens unserer Tage hat sie ihre Vermächnisse und Überlieferungen verloren, denn der Raum ihrer Geschichte wurde zertrümmert. Im Kampf um die Erhaltung der lebendigen Substanz unseres Volkes steht deshalb heute mehr als damals der deutsche Student in einer Mission, einfach und wahr das geistige Erbe seiner Nation zu verwalten und schöpferisch zu mehren. Daß die geistige Gestaltung dieses Erfordernisses im zwielichtigen Scheine der „politischen Unnatur unserer Zweiheit“, wie es Thomas Mann nannte, vor sich gehen muß, mindert die Bedeutung der Aufgabe nicht, sondern macht sie umso wertvoller. Schönsten Lohn aber sieht die Erfüllung dieses Auftrages in ihrem Beitrage zur kulturellen Einheit des gemeinsamen Vaterlandes.

Vom Vegetativum, das das Spiel der Lebensnerven im menschlichen und tierischen Organismus umfaßt, und Krankheitsgeschehen will ich in dieser Vorlesung zu Ihnen sprechen. Das läßt erneut die Frage nach dem Zusammenhang von Nerventätigkeit und Krankheit stellen. Den Lebensnerven unterliegt im lebenden Organismus Leitung und Ablauf der vegetativen Funktionen, ohne deren Vorhandensein uns

ein zelluläres Leben schlechthin nicht mehr vorstellbar ist. Neue Erkenntnisse aus den wissenschaftlichen Bereichen von Histologie, Physiologie, Biochemie, Pathologie und Pharmakologie lassen unzweideutig den Schluß zu, daß jegliches Zelleben unmittelbar oder mittelbar an die nervale Impulsgebung gebunden ist. Ein Bild, welche Vorgänge den Verhaltensweisen von Vegetativum und Krankheitsgeschehen bezüglich einer solchen nervalen Impulsgebung zugrunde liegen, lassen Einblicke in die Pharmakodynamik beim Ablauf sympathisch oder parasympathisch geleiteter Reizübertragungen zu. Eine verständnisvolle Beantwortung des angeschnittenen Fragenkomplexes erfordert daher die Kenntnis des pharmakodynamischen Erscheinungsbildes bei der chemischen Übertragung des Nervenreizes, dem zur exakten Deutung kymatographische Aufzeichnungen und biochemische Daten zur Verfügung stehen.

Wenn man sich bemüht, das Spiel der Lebensnerven mit seinen die Zellaktivität steigernden und hemmenden Einflüssen kennen zu lernen, so heißt das, den Versuch machen, eine unsichtbare Gestaltung des Plasmastromes im lebenden Gewebe unter der Tätigkeit vegetativer Nerven zu erschließen. Ein solcher Vorgang spielt sich jenseits der mikroskopischen Grenze im submikroskopischen Raume ab. Von den beiden Manifestationen des Lebendigen — Struktur und Funktion — ist es die letztere, die durch ihre dynamischen Erscheinungsbilder vom submikroskopischen Leben Kunde tun kann. Der Funktionsablauf kann hierbei indirekt Gesichtspunkte für eine submikroskopische Morphologie vermitteln. Man kann annehmen, daß das Tun vegetativer Nerven mit seinem immer wiederkehrenden, wahlweisen Stoffaustausch an den Erfolgzellen der Innervationsorte der Struktur des Protoplasmas ein bestimmtes Gepräge zu geben im-

stande ist. Aber würde auch die Impulsgebung des Nerven unter Einhaltung eines Prinzipes der Wiederholung ständig die gleichen Zustandsänderungen am Zellplasma und seinen Grenzflächen induzieren, so läßt doch die unendliche Vielfalt der chemischen Arbeit des peripheren Zellsubstrates, sowie dessen physikalisch-chemischen Wirkungsfelder mit ihren energetischen Potentialen, die als einem dauernden Wechsel unterlegen angenommen werden müssen, keine stabile räumliche Anordnung spezieller Molekül- bzw. Ionengattungen zu, wie sie eine periodische Struktur des Zellprotoplasmas erfordern würde. Der Ablauf von Funktionen setzt Bewegung voraus, die im Sinne eines Erfordernisses für jeglichen Lebensvorgang auf Ungleichgewichten beruht. Strenge periodische Ordnung setzt ein ständiges Gleichgewicht der Kräfte voraus, das dem Leben widerspricht. Solche Betrachtungen führen zu dem Schluß, daß die ständige Bereitschaft der peripheren Erfolgszelle des vegetativen Impulses auf Ansprechbarkeit für den physiologischen Reiz, die den vegetativen Funktionsablauf als Lebensvorgang garantiert, von Ungleichgewichten unterhalten wird. Es gibt heute Anhaltspunkte dafür, daß es beim durch den vegetativen Impuls beeinflussten Plasmastrom und den gleichzeitig veränderlichen Permeabilitätsgraden der Zellgrenzflächen um die Dichte spezieller Molekül- bzw. Ionengattungen geht. Die sich in Abhängigkeit von cerebralen Aktionsstromimpulsen im peripheren Zellsubstrat bildenden Potentiale sind es, an die das Zelleben legitim gebunden ist. Der vegetative Impuls im lebenden Organismus schafft diese Potentialschwankungen durch Freisprechung chemischer Nervenüberträgerstoffe an den Erfolgsorten seiner Wirkung. Und da im Organismus höchst ökonomisch gearbeitet wird, darf bei diesem Vorgang nicht mehr Wirkung ent-

stehen, als physiologisch wünschenswert wäre. Hierfür sorgt der mit der Freisprechung der Überträgersubstanz einsetzende, fermentativ geleitete Zerstörungsprozeß. Es ist chemische Arbeit, die hier geleistet wird, wenn sie sich auch physikalisch äußert.

Es ist das Verdienst von Otto Loewi (1), 1921 erstmalig am isolierten Froschherzen gezeigt zu haben, daß bei Reizung des gemischten Vagus sympathikus ein hemmender Vagusstoff oder ein beschleunigender Sympathikusstoff in der Spülflüssigkeit des Herzens auftritt. Wird die elektrische Reizung beim Winterfrosch, der eine reine Vaguswirkung aufweist, durchgeführt, so enthält die Ventrikelflüssigkeit einen Stoff, der ein zweites Herz langsamer schlagen läßt. Umgekehrt wirkt die elektrische Reizung des genannten Nerven beim Frosch im Frühjahr. Hier tritt in der Herzkammer ein Stoff auf, der ein anderes normales Herz schneller schlagen läßt. Der Vagusstoff hat sich als Azetylcholin herausgestellt, das in der Ventrikelflüssigkeit in einer Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 20 Millionen (10 bis 20 l enthalten 1 mg) nachgewiesen werden konnte.

Die Aktionsstrommessungen von Adrian (2) zeigen, daß vom Vaguszentrum ständig Impulse ausgehen, denen in der Peripherie eine Acetylcholin dauerbildung entsprechen müßte. Man nimmt an, daß die Erregungen aller parasympathischen Nervenfasern durch Freiwerden von Acetylcholin an ihren Endigungen übertragen werden, was im gleichen Falle für den Sympathikus entstandenes Adrenalin bewirkt. Acetylcholin und Adrenalin sind damit wichtige körpereigene Substanzen und haben durch ihre Eigenschaften hormonale Qualität. Phylogenetisch interessant erscheint, daß solche Gewebshormone nicht nur beim Menschen und vielzelligen Tieren, sondern auch bei Protozoen nachgewiesen werden

konnten. Es ist die Acetylcholinmenge im Körper eines Pantoffeltierchens 500 mal größer als die Acetylcholinmenge, die nach Dale (3) in einer Nervenzelle eines Wirbeltierganglions bei einer Erregung und an einer Synapse frei wird. Die Nervenüberträgerstoffe treten somit in der Tierreihe bereits ohne das Vorhandensein eines morphologisch fixierten Nervensystems auf. Für die humorale Übertragung der Nervenwirkung kann daher die Geltung der biologischen Grundregel angenommen werden, die besagt, daß die biochemischen Gegebenheiten den morphologisch bedingten Lokalisationen stammesgeschichtlich vorausgehen.

Da chemische Funktion und anatomische Zugehörigkeit bezüglich der sympathischen und parasympathischen Anteile des vegetativen Systems nicht mehr übereinstimmen, hat Sir Henry Dale vorgeschlagen, den Ausdruck cholinergisch auf jede Nervenfasern oder Erregung anzuwenden, bei der die Übertragung von der Nervenendigung auf die Effektorzelle durch Freiwerden von Acetylcholin bewirkt wird, und den Ausdruck adrenergisch auf jede Nervenfasern oder Erregung, bei der der Überträger ein wie Adrenalin pharmakologisch wirksamer Stoff ist. Die Differenzierung des autonomen Nervensystems unter diesem Gesichtspunkte hat erst die Grundlagen für eine genauere funktionelle Einteilung des gesamten Vegetativums ermöglicht. Die experimentelle Überprüfung der Reizwirkungen an den prä- und postganglionären Faserendigungen hat ergeben, daß der gesamte präganglionäre Komplex des vegetativen Systems vom cholinergischen Effekt beherrscht wird, und daß auch postganglionär nicht alle Anteile des sympathischen Systems adrenergisch wirksam werden. Nicht nur, daß der Sympathikus chemisch funktionell seinen gesamten präganglionären Einfluß im eigenen anatomischen Bereiche verloren hat und

an den Parasympathikus abtreten mußte, auch das postganglionäre Reich ging zum Teil verloren, was betreffs der cholinergischen Nebenniereninnervation ins Groteske gesteigert zu sein scheint. Diese umfassende Bedeutung des cholinergisch geleiteten Impulses erklärt zum Teil die Tatsache, daß der Verlust der cholinergischen Innervation nach Vagusdurchschneidung vom Versuchstier nicht überlebt wird, während der Verlust des nahezu gesamten adrenergisch geleiteten Vegetativums, das Cannon mit überragender Operationstechnik exstirpiert hat, wohl die Lebensfähigkeit der Tiere einschränkte, da sie danach durch die verlorene Anpassungsfähigkeit Einflüssen der Umweltfaktoren schutzlos preisgegeben waren, aber nicht beendete. An allen Synapsen wird Acetylcholin frei gemacht. „Ein einzelner maximaler Reiz, der alle präganglionären Fasern erregt, macht ungefähr ein Zehntausendstel Gamma Acetylcholin aus dem Ganglion frei, was bei einer Zahl von rund hunderttausend Nervenzellen im Ganglion ein Tausendmillionstel Gamma pro Erregung und Synapse ausmacht. Das wären ungefähr 3 Millionen Moleküle pro Erregung und Synapse“ (3). Es wurde weiterhin berechnet, daß für 1 cmm Volumen Acetylcholin empfindlicher Plexussubstanz im Darm nur eine minimale Menge von Acetylcholin gebildet werden muß, nämlich bloß 3,3 Milliarden Moleküle, um in geeigneter Konzentration den Vaguseffekt als Peristaltik des Darmes zutage treten zu lassen (4).

Welchen Vorstellungen muß man folgen, um sich vom Hergang einer solchen chemischen Reizvermittlung ein Bild zu machen. Die eurochemischen Vorgänge bei der Reizübertragung gehen sicherlich in einer so kurzen Zeitspanne vor sich, daß ein wesentliches Zeitintervall für die Diffusion von Acetylcholin zu den Erfolgszellen nicht in Betracht kommen

kann. Eine Erregung, wenn sie die Synapse erreicht, wird praktisch den winzigen Betrag von Acetylcholin in Berührung mit der Ganglienzelle frei machen, worauf diese seine erregende Wirkung ausübt und verschwindet. Acetylcholin ist wasserlöslich und geht im freien Zustande in den wässrigen Extrakt über. Tritt Acetylcholin im lebenden Organismus in freier Form auf, dann wird es durch die im Blut und in den Geweben allgegenwärtige Esterase verseift. Die Bedingungen für den Aufbau eines pharmakologischen Wirkungspotentials sind auf Grund dieser Verhaltensweisen nur dann gegeben, wenn die Nervenendigungen das Acetylcholin in wasserunlöslicher Form halten, möglicherweise ist es dort in lipidlöslicher komplexer Form vorrätig. Eine solche Betrachtung verführt zu der Annahme, daß der zentrifugale Aktionsstromimpuls das Acetylcholin aus dieser Bindung befreit und zum Wirksamwerden zerstören läßt. Es hat den Anschein, daß die Befreiung aus der komplexen Bindung nicht direkt durch nervale Impulsgebung erfolgt, sondern daß das Acetylcholin erst mit Hilfe von Kalium als Vehikel aus seinem Lipidschutz herausgeschleppt werden muß. Bis daß es dazu kommt, muß aber das Kalium selbst erst aus seiner komplexen Bindung befreit werden.

Die Beobachtung des pharmakodynamischen Erscheinungsbildes beim Ablauf eines vegetativen Reizes, sei es, daß das Wirkungspotential bei künstlicher elektrischer Reizung des Nerven durch endogenes Acetylcholin geschaffen wurde, sei es, daß der Reiz mit Hilfe von Einzelinjektionen oder mittels Dauerinfusion von Acetylcholin gebildet wurde, läßt für die Gewebshormone Acetylcholin und Adrenalin eine spezielle Wirkungsweise annehmen. Über den zum Teil noch hypothetischen Charakter bei der Auslegung der experimentellen Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die che-

mische Übertragung des Nervenreizes ist sich der Vortragende im klaren. Es sei schon jetzt gesagt, daß Acetylcholinverbrauch und Esterasegehaltsschwankungen im Blutserum bei der Regulierung der Herz- und Kreislauffähigkeit im lebenden Organismus die Annahme eines speziellen pharmakologischen Wirkungsmechanismus für die genannten Gewerbs hormone unterstützen.

Allgemein wird die Dosierung einer pharmakologisch wirksamen Substanz nach dem Gewicht, d. h. der absoluten Menge vorgenommen. Das hat aber nur dann seine Berechtigung, wenn ein Stoff im lebenden Organismus eine selektive Speicherung in bestimmten Organzellen erlebt, wie beim Färbenvorgang die Farbe am Gewebe. Ein solcher Wirkungsmechanismus würde auf die chemische Übertragung des Nervenreizes angewendet bei der für die Aufrechterhaltung lebendigen Geschehens ständig erforderlichen Impulsgebung an den Innervationsorten zu Anhäufungen von Überträgerstoffen führen, die die Zellkapazität bald erschöpfen. Die Beobachtung der Verhaltensweisen ähnlicher Vorgänge im Zelleben ließe in einem solchen Falle annehmen, daß ordnende Kräfte periodische Strukturen erzeugen, die bald für das dynamische Geschehen bei der chemischen Übertragung des Nervenreizes ein Hindernis sein würden. Daß dies nicht geschehen kann, dafür sorgt die Labilität des Acetylcholins nach Freisprechung aus dem Lipoidschutz. Der fermentative Abbau des Acetylcholins durch die Esterase läßt die immer wieder wirksamen Konzentrationen im Potentialgefällestrom abfließen, so daß die vegetative Erfolg zelle für den physiologischen Reiz immer wieder neu ansprechbar ist. Das sich „in der Richtung zum Zellinnern bildende Acetylcholinkonzentrationsgefälle“ (5) wird zum Träger der Wirkung des Nervenreizes. Die Gewerbs hormone Acetyl-

cholin und Adrenalin folgen hier Konzentrationsbedingungen, wie sie in der Pharmakologie am primitivsten beim Wirkungsmechanismus der Inhalationsanästhetika beobachtet werden können. Der Effekt des vegetativen Impulses ist somit von dem sich am Wirkungsort jeweils bildenden Konzentrationsgefälle der chemischen Überträgerstoffe abhängig. Ein intakter menschlicher oder tierischer Organismus arbeitet, solange seine physiologischen Verhaltensweisen nicht behindert sind, ökonomisch. Im vorliegenden Falle besagt dies, daß geringe Mengen von Überträgerstoffen momentan maximale Konzentrationspotentiale schaffen können. Vielleicht läßt unter physiologischen Bedingungen der vegetative Impuls das körpereigene Acetylcholin stets in höchster Konzentration zur Wirkung kommen. In der Tat sprechen die oben genannten geringen Mengen Acetylcholin bei der chemischen Übertragung des Nervenreizes in diesem Sinne. Einen Einblick in diese Größenordnungen gewährt auch der Schwellenwert für Acetylcholin am ausgeschnittenen Darm mit einer Konzentration von $1 : 10^9$.

Bei der Schaffung des als Reiz wirksam gewordenen Acetylcholinpotentialgefällestromes wurde bisher nur der eine Vorgang, und zwar der der Freisprechung des Überträgerstoffes eingehender behandelt. Es sind aber zwei Systeme am Werk. Zur Unterhaltung des vegetativen Impulses wird vom Aspekte der Kapazität der Erfolgszelle aus gesehen zur Ermöglichung eines sich ständig neu bildenden vegetativen Reizpotentials mit seinem erforderlichen Acetylpotentialgefällestrom die zerstörende Kraft der Esterase benötigt. Im Potentialwirkungsmechanismus der genannten Überträgerstoffe obliegt die Steuerung des wirksamen Gefälles der Esterase. Bestimmungen des Cholinesterasegehaltes des Blutserums bei unterschiedlichen vegetativen Tonusbildun-

gen im lebenden Organismus, wie sie noch angeführt werden, lassen den Schluß zu, daß am vegetativen Innervationsort zur Bildung des für den physiologischen Reizablauf erforderlichen Konzentrationsgefälles von verseifendem Acetylcholin genügend ortsgebundene Esterase zur Verfügung steht. Im landläufigen Sinne nimmt man an, daß das ortsständige Ferment an der inneren Oberfläche der sich netzenden Zellgrenzflächen verankert ist. Bei längerer Aufrechterhaltung hoher Vakuspotentiale, die das physiologische Potential mit seinen Fermentanforderungen weit übersteigen, scheint die in der Zelle vorhandene Esterase nicht auszureichen. Jetzt zu besprechende Versuche lassen zwanglos den Schluß zu, daß die Zelle einen solchen Notstand behebt, indem sie vom Blute her Esterase in das Zellinnere einfließen läßt. Hierfür eine Änderung des Permeabilitätsgrades der Zellgrenzflächen am Innervationsorte mitverantwortlich zu machen, erscheint nicht abwegig. Der soeben genannte Mechanismus scheint vom Gesamtorganismus bei allen Spontanregulationen einer überforderten Herz- und Kreislauftätigkeit in Anspruch genommen zu werden.

Vermehrt man künstlich mit Hilfe von Dauerinfusionen die Acetylcholinkonzentration im Blute, so daß zusätzlich zum ständig körpereigengebildeten Acetylcholin ein gesteigertes Angebot an alle vegetativ wirksamen Zellen zustandekommt, dann wird das physiologische Potentialgefälleniveau übersteigert und es kommt, wenn im Tierversuch Blutdruck und Herzfrequenz fortlaufend registriert werden, allein zu einer Blutdrucksenkung. Die Herztätigkeit bleibt zunächst unbeeinflusst. Der Gefällestrom chemischer Überträgerstoffe an den Wirkungsorten der Erfolgszellen zeigt bei seinen Niveauschwankungen eine unterschiedliche Ansprechbarkeit für die einzelnen Gewebe. Bezüglich dieses Vorkommnisses

wurde vom humoralen Kreislauf und seinen Stufen (6), denen niedrigere und höhere Acetylcholkonzentrationen zugrunde liegen, gesprochen. Die erste Stufe stellt die Potentialbedingung für das Zustandekommen der Blutdrucksenkung allein ohne Änderung der Herzfrequenz. Die zweite Stufe senkt gegenüber der ersten bei weiterem Ansteigen des Acetylcholinangebotes den Blutdruck stärker und bedingt eine Verlangsamung der Herzfrequenz. Das noch höhere Acetylcholinpotentialgefälle der dritten Stufe läßt bei tiefster Blutdruckerniedrigung einen Herzblock entstehen. Werden die vegetativen Erfolgszellen cholinergischer Natur schließlich mit Acetylcholin überschüttet, beendet Herzwühlen die Herz-tätigkeit. Der Adrenalingefällestrom steigert in der ersten Stufe den Blutdruck, führt in der zweiten Stufe über Extrasystolen zu Vorhofflattern und Flimmern und läßt bei maximalsten Adrenalinangeboten das Herz im Flimmertod erstickten. Was zeigt nun das zweite System am Werk, die Fermenttätigkeit der Esterase, während der einzelnen Stufenbildungen des humoralen Kreislaufes? Hier weisen die Schwankungen der Esterasekonzentrationen im Blute eindeutig die Tendenz nach, daß umsomehr Esterase aus dem Blute verschwindet, je stärker die parasympathische Prävalenz im vegetativen System zum Durchbruch kommt. Das heißt, geht das Acetylcholinangebot wesentlich über den physiologischen Bedarf hinaus, dann steigt der Anspruch an die Fermenttätigkeit der Esterase. Reicht die in der Zelle anwesende Esterase zum Aufbau eines ständig hohen Vaguspotentials nicht aus, so flutet Esterase aus dem Blut in der Richtung zum Zellinnern an, was nur mit Hilfe eines veränderten Permeabilitätsgrades der Zellgrenzflächen denkbar ist. Was hier vom Potentialwirkungsmechanismus der Acetylcholindauerinfusionen bei der chemischen Übertra-

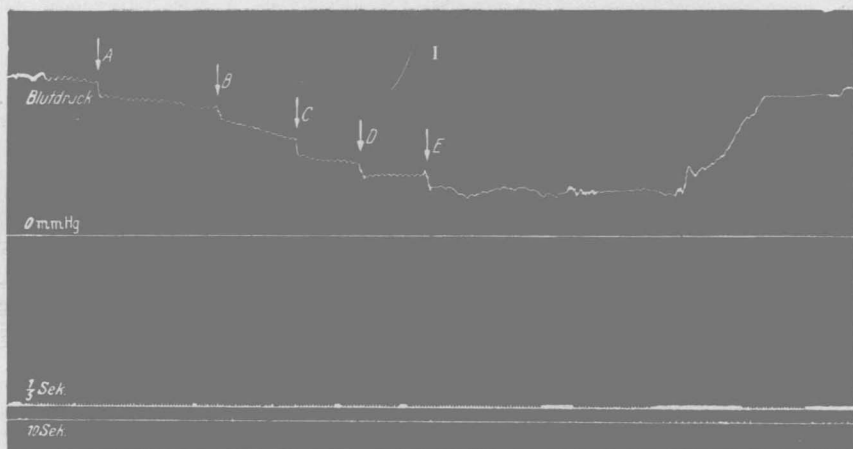


Abb. 1

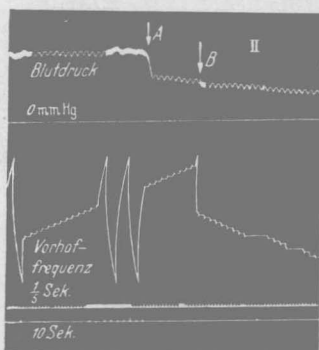


Abb. 2

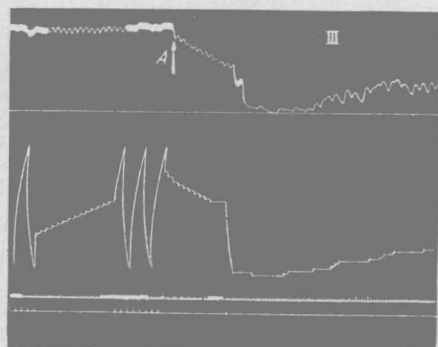


Abb. 3

Abb. 1—4 (7)

Stufenbildungen im humoralen Kreislauf.

Katze von 2,0 kg Gewicht. I Versuchstier mit normaler Atmung. II bis IV mit eröffnetem Thorax und künstlicher Atmung. I A bis B blutdrucksenkende Wirkung einer Acetylcholinchloriddauerinfusion von 9,0 γ /Min., B bis C von 14,3 γ /Min., C bis D von 30,0 γ /Min., D bis E von 41 γ /Min. und nach E von 53 γ /Min. II A bis B Wirkung einer Acetylcholin-dauerinfusion von 10 γ /Min., nach B von 19 γ /Min. III Wirkung einer Acetylcholin-dauerinfusion von 50 γ /Min. IV Wirkung einer Acetylcholin-dauerinfusion von 50 γ /Min.