

kommt natürlich, wie eingangs schon angedeutet, nicht nur ein rein akademisches Interesse, sondern eine sehr wesentliche praktische Bedeutung zu. Es ist nämlich offensichtlich für die Deutung entsprechender Befunde durchaus nicht gleichgültig, zu welcher Tageszeit der ihnen zugrunde liegende Versuch durchgeführt worden ist. Demzufolge müssen die erhaltenen Glykogenwerte jeweils auf den für die Versuchszeit gültigen, mittleren Zeitwert bezogen werden, wie er aus der obenstehenden Abbildung bzw. Tabelle leicht zu entnehmen ist. Ob dieser Rhythmus zusätzlich von jahreszeitlichen Schwankungen überlagert wird, kann mit Sicherheit nicht gesagt werden, da entsprechende Untersuchungen an Ratten bisher noch nicht vorliegen. Eigene Arbeiten über den Glykogenstoffwechsel des Herzens<sup>1</sup>, die zu verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt worden sind, berechtigen jedoch zu der Annahme, dass solche jahreszeitlichen Schwankungen, wenn sie bei Ratten überhaupt vorhanden sein sollten, nur geringfügig sein können und daher praktisch vernachlässigt werden dürfen.

U. KÖHLER

*I. Medizinische Universitätsklinik Halle an der Saale, den 11. Juli 1955.*

### Summary

A definite 24-h rhythm was demonstrated in the glycogen content of heart muscle and of spleen of white laboratory rats, which makes it essential to take account of this fact when interpreting experimental results on these organs.

<sup>1</sup> U. KÖHLER, *Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Milz-Leber-Systems für den Herzmuskel*, Habilitationsschrift Halle a. d. Saale 1955; *Naturwissenschaften* 42, 447 (1955).

## Experimenteller Beitrag zur Frage von Nierenschäden bei Abusus von phenazetinhaltigen Schmerzmitteln

Von klinischer und pathologisch-anatomischer Seite (SPÜHLER und ZOLLINGER<sup>1</sup>, THOLEN<sup>2</sup>, SCHEIDEGGER<sup>3</sup>, ZOLLINGER<sup>4</sup>, SCHEIDEGGER und UEHLINGER<sup>5</sup>) wird über Nierenveränderungen bei jahrelangem Abusus von phenazetinhaltigen Analgetica berichtet. Diese Autoren beobachteten eine chronische, durch ZOLLINGER<sup>6</sup> morphologisch näher charakterisierte interstitielle Nephritis, verbunden mit Einlagerung von Kalziumoxalatkristallen<sup>7</sup> in und um die Nierenkanälchen, wobei nach ZOLLINGER<sup>4</sup> diese Kristallbildung nicht direkt mit dem Medikamentenabusus zusammenhängt.

Angesichts der einheitlichen Befunde der verschiedenen Untersucher stellt sich die Frage, ob bei fortgesetzter Überbelastung mit einem phenazetinhaltigen Analgeticum regelmässige Nierenveränderungen auftreten, ob

somit die am Menschen beobachtete chronische interstitielle Nephritis Ausdruck eines gesetzmässig bei Überdosierung auftretenden Gewebsschadens darstellt. Zur Bearbeitung dieser Frage eignet sich der Tierversuch, obwohl bei der Übertragung der Resultate auf den Menschen grosse Zurückhaltung am Platze ist.

Wir untersuchten an Ratten die chronisch-toxischen Eigenschaften des Analgeticums Saridon<sup>1</sup> bzw. seiner Wirkstoffkomponenten und dosierten das Präparat entsprechend einer täglichen Riesendosis von 60 Tabletten für einen Menschen von 50 kg Körpergewicht. Insgesamt 50 weibliche, 90–98 g schwere Ratten erhielten in Gruppen von 10 Tieren *per os* mit der Schlundsonde an 5 Tagen der Woche:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon . . .	180 mg/kg
Azet-p-phenetidin (Phenazetin) . . . . .	300 mg/kg
3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin . . . .	60 mg/kg
1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxypurin (Coffein) . . . .	60 mg/kg
Saridon-Mischung	
(entspricht Wirkstoffmischung 500 mg/kg) . . . .	600 mg/kg

Der Versuch wurde nach 6½ Monaten mit 32 überlebenden Ratten abgebrochen. Die einzelnen Gruppen nahmen recht gleichmässig an Gewicht zu, am wenigsten die Phenazetin-Gruppe mit +128 g, am meisten die Saridon-Gruppe mit +137 g. Die hohe Mortalität von 18 Tieren während des Versuches ist auf interkurrente, durch die lange Sondenfütterung bedingte Erkrankungen zurückzuführen. Hämatologisch waren nach 11 Wochen keine Leukopenie oder Veränderung des Differentialblutbildes, keine Abnahme der Erythrozytenzahl oder des Hämoglobins festzustellen. Vereinzelt wurden Polychromasie und Howell-Jolly-Körperchen beobachtet; Innenkörper kamen nicht vor. Der Urin zeigte bei wiederholten Kontrollen ausser vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten keine pathologischen Beimengungen, insbesondere keine Oxalatkristalle. Oxalsäure wurde nicht vermehrt ausgeschieden (0,7–1,2 mg pro Ratte in 24 h)<sup>2</sup>.

Bei der histopathologischen Untersuchung waren nach 6½ Monaten Versuchsdauer in Lunge, Leber, Nebenniere und Knochenmark keine krankhaften Veränderungen aufzufinden. In allen Versuchsgruppen zeigte die Milz einzelner Tiere eine leichte Vermehrung des Hämosiderins. In der Niere waren die Tubulusepithelien in geringem Grade trüb geschwollen, die Glomerula zart. Interstitielle Infiltrate oder Ablagerungen von Oxalatkristallen kamen nicht vor, auch nicht bei interkurrent eingegangenen Tieren. Somit fehlen bei der Ratte trotz monatelanger Überdosierung mit Saridon und seinen Komponenten Veränderungen, die in Analogie zu der beim Menschen beobachteten chronischen interstitiellen Nephritis zu setzen wären. Es könnte dies – wenn man von den «Spezies»-Unterschieden absieht – daran liegen, dass die Belastung mit Saridon an nierengesunden Tieren vorgenommen wurde. Zur Zeit wird von uns die Frage bearbeitet, ob bei zusätzlicher funktioneller Nierenbelastung oder in experimentell vorgeschädigten Nieren Saridon charakteristische morphologische Veränderungen auszulösen vermag. Es wird somit modellmässig nach einem prädisponierenden Faktor gesucht.

A. STUDER und G. ZBINDEN

*Medizinische Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG. Basel, den 10. September 1955.*

<sup>1</sup> O. SPÜHLER und H. U. ZOLLINGER, *Z. klin. Med.* 151, 1 (1953).

<sup>2</sup> H. THOLEN, *Schweiz. med. Wschr.* 84, 963 (1954).

<sup>3</sup> S. SCHEIDEGGER, Demonstrationsabend vom 26. Mai 1955 für die Ärzte von Basel und Umgebung.

<sup>4</sup> H. U. ZOLLINGER, *Schweiz. med. Wschr.* 85, 746 (1955).

<sup>5</sup> S. SCHEIDEGGER und E. UEHLINGER, Persönliche Mitteilung, Veröffentlichung in Vorbereitung.

<sup>6</sup> H. U. ZOLLINGER, *Die interstitielle Nephritis* (Verlag S. Karger, Basel 1945).

<sup>7</sup> Kristallographisch identifiziert durch H. WALDMANN.

<sup>1</sup> Eingetragene Marke.

<sup>2</sup> Mikroanalytische Bestimmungen durch J. WÜRSCH.

### Summary

In view of the chronic interstitial nephritis observed in man after years of abuse of phenacetin-containing analgesics, rats were subjected to oral loading-tests with Saridon and its active components. It was not possible, however, to induce interstitial nephritis experimentally. Trials with Saridon will be continued on rats having undergone additional renal loading-tests and in which renal damage has been previously induced.

### Responses of the Middle-ear Muscles to Neuro-muscular Blocking Agents

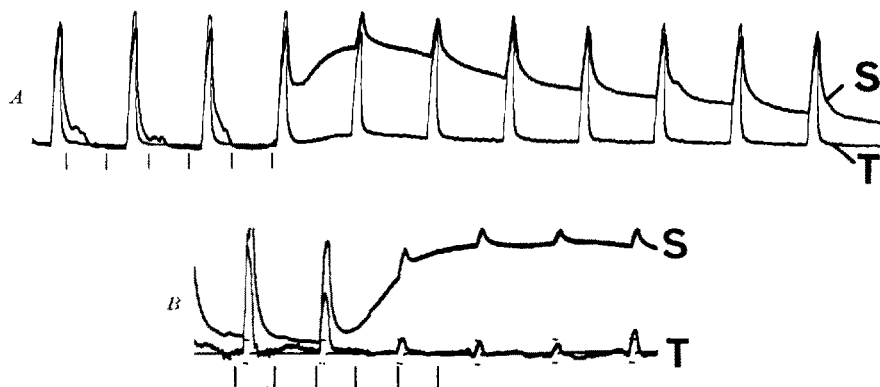
To facilitate physiological and pharmacological studies on the middle-ear muscles, methods have been developed for recording their contractions under practically isometric conditions. The muscles are stimulated either reflexly from the opposite ear by means of pure tones, or, in the case of musculus stapedius, by

most complete paralysis of the tensor tympani simultaneously with the maximum tonic contraction of the stapedius muscle (Fig. B, 0.4 mg succinylcholine-iodide). Usually the tonic contraction starts while the muscle is still able to respond normally to reflex stimuli. Sometimes, however, almost complete block was seen before the tonic contraction occurred. As a rule the sum of the tonic and the superimposed reflex contractions was somewhat larger than the normal reflex contraction alone. In some experiments no reflex contraction could be seen at the peak of the tonic contraction.

The tonic contractions of musculus stapedius are not prevented by blocking or cutting of its nerve. Decamethonium has the same effect as succinylcholine.

Injection of about 0.1 mg succinylcholine or decamethonium is followed by tonic contraction of musculus stapedius lasting about 1 min. The effect on musculus tensor tympani is considerably shorter.

D-tubocurarine gives no tonic contraction, but blocks musculus stapedius more readily than musculus tensor tympani. On the other hand, this block of musculus stapedius is more easily reversed by succinyl-



Contractions of musculus stapedius (S) and musculus tensor tympani (T) during rhythmic reflex stimulation and after the intravenous injection of succinylcholine-iodide (A: 0.15 mg, B: 0.40 mg). The tracings which read from left to right start at the end of the injection. Time in seconds. The maximum contractions recorded are about 3 g.

electrical stimulation of the facial nerve. The contractions are recorded by means of RCA 5734 transducer tubes carrying small hooks into which the tendons are slipped. In the records shown below the crura of the stapes had been fractured, only the head remaining in contact with the tendon. Similarly the tendon of musculus tensor tympani was left in contact with a part of the malleus, from which the head and the manubrium had been removed. In addition to electrical recording, and in order to distinguish artefacts in the records due to movements of the animal, the muscles were also observed microscopically with a heliometer device. The experiments were performed on rabbits, weighing 2–2.4 kg.

The Figure shows simultaneous records of musculus tensor tympani and musculus stapedius. The contralateral ear was stimulated by means of 1000 cps tone-pips recurring every 2 s, the duration of each pip being 0.2 s. The intensity was adjusted to exceed that required to produce maximum reflex contractions. Pentobarbitone, 30 mg/kg body weight, was used for anaesthesia. At the beginning of record A an injection of 0.15 mg of succinylcholine-iodide in 0.2 ml of saline into the jugular vein had just been finished. The record shows a marked tonic contraction of the stapedius muscle with very little effect on the tensor tympani. In other experiments a similar or larger dose of succinylcholine produced al-

choline than that of the tensor tympani. The de-blocking of the stapedius muscle by succinylcholine is accompanied by a strong tonic contraction.

The reactions of musculus stapedius to succinylcholine and decamethonium resemble those of the extra-ocular muscles described by HOFMANN and LEMBECK<sup>1</sup>.

Details of these and further experiments will be published in *Acta Otolaryngologica*.

R. WERSÄLL

*Department of Pharmacology, University of Upsala, August 21, 1955.*

### Zusammenfassung

Unter Benutzung der Röhre RCA 5734 wurde ein isometrischer Myograph zum Studium der Physiologie und Pharmakologie der Mittelohrmuskeln entwickelt. Die Muskeln wurden durch kontra-laterale Tonstöße und im Falle des musculus stapedius durch elektrische Reizung ihres Nerven erregt.

Beim Kaninchen verursachten Succinylcholin und Dekamethonium eine tonische Kontraktion des musculus stapedius, dagegen nicht des musculus tensor tympani. d-Tubocurarin blockiert den musculus stapedius eher als den musculus tensor tympani, ruft aber keine tonische Kontraktion hervor.

<sup>1</sup> H. HOFMANN and F. LEMBECK, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* 216, 552 (1952).