

antagonist on the isolated rabbit ileum compound, No. 16 is 1.44% (1.07–1.94%) as active as atropine sulfate. The other compounds listed are less active or inactive in these experimental conditions<sup>3</sup>. E.g. amidone: 0.50 (0.37–0.68%); pethidine: 0.30 (0.22–0.41%); morphine: < 0.1%.

Investigation into various aspects of this problem is being pursued; the results will be published in detail elsewhere.

*Acknowledgment.* The authors wish to express their gratitude to A. F. GREEN (Beckenham) and A. POHLAND (Indianapolis) for samples of the compounds No. 6 and No. 19 resp., and to J. HUYGENS and R. FREDERICKX for their splendid technical assistance.

P. A. J. JANSEN and A. JAGENEAU

Research Laboratory Eupharma, Pharmaceutical Laboratories Dr. J. C. Janssen, Turnhout (Belgium), April 17, 1956.

#### Résumé

Dans une série de 20 analgésiques puissants nous avons trouvé une corrélation hautement significative entre l'activité analgésique et mydiatique chez la souris.

<sup>3</sup> D. K. DE JONGH, E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, and P. JANSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 100 (1955).—E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, P. JANSEN, and D. K. DE JONGH, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 120 (1955).

#### Glukose als Cofaktor bei der Retraktion des Blutgerinnsels

Vor kurzem wurde mitgeteilt<sup>1</sup>, dass zur Auslösung der Retraktion eines plättchenhaltigen Fibringerinnsels Thrombin und ein dialysierbarer Faktor aus Plasma oder Serum erforderlich sind.

Seither konnte festgestellt werden, dass die aktive Komponente aus Dialysat weder von Kationen- noch Anionenaustauscherharzen zurückgehalten wird. Derart entsalzte Dialysate wurden der Papierchromatographie<sup>2</sup> mit Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) unterworfen. Die aktive Komponente konnte eluiert und als Glukose identifiziert werden.

Schon früher wurde festgestellt<sup>3</sup>, dass die Retraktion in einem ungepufferten «Minimalsystem» aus Plättchen, Fibrinogen, Dialysat aus Plasma und Thrombin mit einem Absinken des pH-Wertes verbunden ist. Nunmehr wurde gefunden, dass die bei Glukose-Anwesenheit gebildeten Säremengen innerhalb bestimmter Grenzen proportional dem Retraktionseffekt sind. Die gebildete Säure konnte als Milchsäure identifiziert werden, so dass offensichtlich glykolytische Prozesse im Thrombozyten auf das engste mit dem Retraktionsmechanismus verknüpft erscheinen. Die Beziehung zwischen zugesetzter Glukose und gebildeter Säure ist komplizierter Natur; insbesondere wurde gefunden, dass mit Thrombin allein inkubierte Plättchen ebenfalls schon geringe Mengen Milchsäure zu produzieren vermögen, was auf einen natürlichen Kohlehydratgehalt der Plättchen schliessen lässt. Zur Auslösung der Retraktion genügen

<sup>1</sup> E. F. LÜSCHER, Exper. im Druck (1956); Vox Sanguinis 1, 133 (1956).

<sup>2</sup> S. M. PARTRIDGE, Biochem. J. 42, 238 (1948).

<sup>3</sup> E. F. LÜSCHER, Vox Sanguinis 1, 133 (1956).

diese geringen plättcheneigenen Kohlehydratmengen in der Regel nicht. Immerhin mögen sie eine Erklärung dafür bieten, wieso die «visköse Metamorphose» der Plättchen oft schon beim blossem Kontakt mit Thrombin manifest wird, ohne jedoch mit dem von uns bisher benutzten Retraktions-Hemmungstest<sup>3</sup> fassbar zu werden.

Weitere Arbeiten zur Abklärung der Beziehungen zwischen Fermentaktivität der Plättchen und Retraktion sind im Gange.

E. F. LÜSCHER

Theodor-Kocher-Institut und Physiologisches Institut der Universität Bern, den 23. Juni 1956.

#### Summary

Dextrose is found to be a co-factor for clot retraction. During retraction lactic acid is produced, suggesting a close relationship between enzymatic activity of the platelets and the retraction-mechanism.

#### Über die Wirkung von Phenylbutazon auf den Tricarbonsäurezyklus und andere Fermentsysteme

Über die Wirkung von Phenylbutazon (1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin = Butazolidin Geigy) auf spezifische Fermentsysteme *in vitro* liegen bis heute nur vereinzelte Angaben vor. Eine Zusammenstellung der Literatur über diesen Fragenkomplex erscheint in einer besonderen Mitteilung<sup>1</sup>.

Unsere Versuche gingen von der Frage aus, ob die entzündungshemmende Wirkung des Phenylbutazons mit dem Stoffwechsel der Polysaccharide der Grundsubstanz verknüpft sei. *In vitro*-Versuche mit Hyaluronidase (siehe auch GIALDRONI und GRASSI<sup>2</sup>; AGOLINI und Mitarbeiter<sup>3</sup> und DOMENJOZ<sup>4</sup>) und Chondroitinase verliefen negativ (Phenylbutazonkonzentrationen von  $10^{-3}$  m entsprechend 31,8 mg%). Wir untersuchten ferner den Einfluss von Phenylbutazon auf die  $\beta$ -Glucuronidase (Technik von TALALAY und Mitarbeitern<sup>5</sup>) und die Cholinesterase (Methode nach AMMON<sup>6</sup>), ohne einen Hemmeffekt zu beobachten ( $c = 10^{-3}$  m).

Im Hinblick auf die zentrale Stellung des Tricarbonsäuresystems im Stoffwechsel befassten wir uns ferner mit der Wirkung des Phenylbutazons auf die Zwischenstufen des Krebs'schen Zyklus.

*Methoden.* Die Darstellung der Mitochondrien aus Rattenleber geschah nach der Methode von LEUTHARDT und MÜLLER<sup>7</sup>. Bei einigen Versuchen wurde diesen Ansätzen noch Glykolkomplexon (Äthylenglykol-bis- $\beta$ -amino-äthyl-äther-N, N'-tetraessigsäure = schweiz. Pat.

<sup>1</sup> R. PULVER, B. EXER und B. HERRMANN, Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) (im Druck).

<sup>2</sup> G. GIALDRONI und C. GRASSI, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 28, 1580 (1952).

<sup>3</sup> G. AGOLINI, A. BERTELLI und G. CAVICCHINI, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 28, 1761 (1952).

<sup>4</sup> R. DOMENJOZ, Arch. exp. Path. Pharm. 225, 14 (1955).

<sup>5</sup> P. TALALAY, W. H. FISHMAN und CH. HUGGINS, J. biol. Chem. 168, 757 (1946).

<sup>6</sup> R. AMMON, Arch. ges. Physiol. 233, 468 (1933).

<sup>7</sup> F. LEUTHARDT und A. F. MÜLLER, Exper. 4, 278 (1948).