

### Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit soll die Begriffe der «Fruchtbarkeitssubstanz» und des «hemmenden Ektohormons» näher bestimmen. Nach unserer Ansicht können aktivierende und hemmende Faktoren einander entgegengesetzte Wirkungen haben. Das Vorhandensein einer Fruchtbarkeitssubstanz bzw. eines trophischen Faktors geht aus unseren Versuchen ebenso wie aus denjenigen MÜSSBICHLERS hervor; dies steht aber nicht im Gegensatz zur Wirkung des hemmenden Faktors, der aus dem Tegument der Königin gewonnen werden kann. Auf Filterpapier dargeboten lösen diese Tegumentextrakte ein charakteristisches Verhalten der Arbeitsbienen aus (Antennenbewegungen, Strecken des Rüssels). Die Reizung der Antennen, die mit der oralen Aufnahme des Ektohormons verbunden ist, scheint für die Hemmung der Ovarialentwicklung bei Arbeitsbienen notwendig zu sein.

### Recherches sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes

Poursuivies depuis deux ans, nos recherches sur le mécanisme de l'adhésion des plaquettes *in vitro* nous ont montré que ce phénomène n'est possible qu'à condition que soient présents à la surface des plaquettes les facteurs nécessaires à la thrombinosformation<sup>1</sup>. La thrombine ne peut toutefois à elle seule déterminer la métamorphose visqueuse des plaquettes<sup>2</sup>.

On sait d'autre part qu'adhésion des plaquettes *in vitro* et métamorphose visqueuse sont deux phénomènes si pas absolument identiques, du moins tributaires d'un même mécanisme<sup>3</sup>. Récemment, LÜSCHER a défini la métamorphose visqueuse des plaquettes comme l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la rétraction du caillot<sup>4</sup>. Cet auteur a établi que deux substances sont indispensables pour permettre la rétraction du caillot: la thrombine et un cofacteur plasmatique dialysable, cofacteur dont il a défini un certain nombre de propriétés physicochimiques<sup>5</sup>.

Nous avons réalisé un certain nombre d'expériences sur le mécanisme de la rétraction du caillot, dont nous décrivons sommairement ici les premiers résultats.

**Technique.** Nous avons utilisé les réactifs suivants:

Plaquettes humaines lavées 4 fois en tampon véronal-acétate de pH 7,39, additionné d'1/10 de son volume de complexion III (tétraéthylène diamine acétate) à 1%. Après lavages, les plaquettes sont remises en suspension tantôt en tampon, tantôt en NaCl aq. à 0,9% de pH 7,4, et leur concentration est ajustée à 800 000 éléments par mm<sup>3</sup>. Ces plaquettes sont utilisées fraîches ou après conservation de 24 h à 4° C.

Thrombine humaine préparée selon BIGGS et MACFARLANE<sup>6</sup>, et utilisée à une concentration telle que

0,1 cm<sup>3</sup> coagule en 11 s à 37° C 0,1 cm<sup>3</sup> de fibrinogène à 500 mg%.

Fibrinogène Roche d'origine bovine, en solution en NaCl aq. à 0,9%, à la concentration de 500 mg%.

Tampon véronal-acétate de pH 7,39.

Tampon Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de pH 7,4.

Dialysats de plasma humain préparés par dialyse de 24 h à 4° C à travers cellophane de 10 cm<sup>3</sup> de plasma humain oxalaté contre 10 cm<sup>3</sup> de NaCl aq. à 0,9% de pH 7,4.

Dans un tube de 0,6 cm de diamètre flambé préalablement au rouge et refroidi, nous ajoutons successivement 0,1 cm<sup>3</sup> de la suspension de plaquettes, 0,1 cm<sup>3</sup> de la solution de fibrinogène, 0,2 cm<sup>3</sup> des substances étudiées et 0,1 cm<sup>3</sup> de thrombine. Les tubes sont incubés à 37° C et la rétraction est exprimée en pour-cent de la longueur totale selon FONIO<sup>7</sup>.

**Résultats.** Nous avons pu observer les faits suivants:

1<sup>o</sup> Le mélange plaquettes humaines, fibrinogène et thrombine donne un caillot non rétractile.

2<sup>o</sup> L'adjonction au mélange précité de dialysat donne un caillot rétractile. Le pour-cent de rétraction est, tout au moins dans certaines limites, proportionnel au logarithme de la concentration du dialysat. Nous confirmons ici un fait constaté par LÜSCHER<sup>8</sup>.

3<sup>o</sup> La substitution au dialysat de glucose, à des concentrations finales allant de 20 à 2000 γ/cm<sup>3</sup>, nous a donné un caillot parfois rétractile, la plupart du temps non rétractile.

4<sup>o</sup> L'adjonction de tampon véronal acétate au glucose nous a toujours donné un caillot rétractile. Il en est de même pour le tampon phosphate. Dans ces expériences, glucose et dialysat sont parfaitement interchangeables.

5<sup>o</sup> Dosant le glucose dans divers dialysats, nous avons constaté que ceux-ci sont plus actifs sur la rétraction du caillot pour une concentration déterminée de glucose que cette substance pure, le phénomène étant étudié en présence de tampon véronal acétate.

6<sup>o</sup> En présence de tampon véronal acétate ou de tampon phosphate seuls, le caillot, dans la majorité de nos expériences, s'est rétracté. L'adjonction de glucose à ces tampons a provoqué deux phénomènes: une rétraction accélérée et une rétraction plus complète. Le glucose n'est alors nécessaire qu'à l'état de trace, quelques γ/cm<sup>3</sup> pour entraîner une rétraction complète.

7<sup>o</sup> La thrombine humaine préparée par nous a toujours entraîné, lorsqu'elle était ajoutée à une suspension de plaquettes humaines en suspension en NaCl aq. à 0,9%, une agglutination de ces éléments. L'examen microscopique nous a montré la fusion des thrombocytes en masses amorphes de petite dimension, réalisant ainsi des images de métamorphose visqueuse telles que les ont décrites WRIGHT et MINOT<sup>9</sup>. Ce phénomène est inhibé par l'adjonction de citrate sodique, et la recalcification ultérieure permet de faire apparaître à nouveau l'agglutination. L'oxalate de soude n'a pas cette propriété inhibitrice, cependant que le complexion III agit comme le citrate.

8<sup>o</sup> Une suspension concentrée de plaquettes humaines en NaCl aq. à 0,9% (2500 000 éléments/mm<sup>3</sup>) montre une agglutination microscopique si on y ajoute de la thrombine. Si en outre, on additionne au tube en expérience du tampon véronal acétate ou du tampon phosphate, on assiste à la formation d'un «caillot plaquettaire» rétractile. Le pouvoir rétractile de ce caillot

<sup>1</sup> Y. BOUNAMEAUX, C. r. Soc. biol. 149, 817, 1059, 1285 (1955); I. Symp. Fondat. Baldaaci, Omnia Medica, éd. Pise (Madrid 1955).

<sup>2</sup> Y. BOUNAMEAUX, Arch. int. Physiol. Bioch. 63, 531 (1955).

<sup>3</sup> O. E. BUDTZ-OLSEN, *Clot retraction* (Blackwell, Oxford 1951). - R. FEISLY, V. Congrès Soc. Europ. Hématol. Fribourg (1955).

<sup>4</sup> E. F. LÜSCHER, Schweiz. med. Wschr. 86, 345 (1956).

<sup>5</sup> E. F. LÜSCHER, Schweiz. med. Wschr. 86, 345 (1956); Vox sanguinis (sous presse).

<sup>6</sup> R. BIGGS et R. G. MACFARLANE, *Human Blood Coagulation* (Blackwell, Oxford, 1953).

<sup>7</sup> A. FONIO, Ergebni. inn. Med. Kinderheilk. 4, 1 (1953).

<sup>8</sup> E. F. LÜSCHER, Vox sanguinis (sous presse).

<sup>9</sup> J. H. WRIGHT et G. R. MINOT, J. exp. Med. 26, 393 (1917).

est encore accru par l'adjonction de glucose à la concentration finale de  $200 \gamma/cm^3$ , cet élément seul étant totalement inactif. Le mélange plaquettes, thrombine, dialysat, donne également un caillot rétractile comme il a été précédemment établi<sup>8</sup>.

De ces expériences, il ne nous paraît pas encore possible de tirer de conclusion définitive.

Remarquons tout d'abord que nos réactifs, fibrinogène et surtout thrombine, ne peuvent être considérés comme des corps chimiquement purs. Il en est de même des plaquettes dont on sait qu'elles sont entourées par une atmosphère plasmatique<sup>10</sup>. La multiplication jusqu'à huit des lavages de ces éléments n'a cependant pas modifié nos résultats.

Nous constatons qu'en présence de tampon véronal acétate ou phosphate, glucose pur et dialysat ont une action qualitativement, mais non quantitativement identique. En l'absence de ces tampons, l'inactivité habituelle du glucose s'oppose à l'action constante du dialysat. Ainsi-donc, si le glucose représente un des éléments actifs du dialysat, il n'agit certainement pas seul.

L'imparfaite reproductibilité de certaines de nos expériences, dépendant peut-être d'une purification variable de la thrombine, nous impose encore une certaine prudence dans l'interprétation de nos résultats. Il nous paraît cependant certain que la rétraction du caillot soit sous la dépendance du catabolisme du glucose. Le KCN exerce d'ailleurs une action inhibitrice totale sur la rétraction du caillot à la concentration de  $2 \cdot 10^{-3}$ , partielle à  $2 \cdot 10^{-4}$ .

En résumé, nous confirmons que la rétraction du caillot résulte de l'interaction de la thrombine et d'un facteur dialysable. Nous montrons que dans certaines circonstances, le glucose agit comme le facteur dialysable. La rétraction du caillot nous paraît dépendre du catabolisme du glucose.

Y. BOUNAMEAUX<sup>11</sup>

*Laboratoire pour l'étude de la coagulation sanguine  
Clinique médicale de l'Université, Zurich, le 6 juillet 1956.*

#### Summary

The concept, that viscous metamorphosis of platelets and clot retraction is initiated by thrombin and a dialyzable factor was confirmed. Under certain circumstances glucose acts as dialyzable factor. Clot retraction seems to depend upon the catabolism of glucose.

<sup>10</sup> J. ROSKAM, Arch. int. Physiol., 20, 241 (1923). – Y. BOUNAMEAUX, Arch. int. Physiol. Bioch. 63, 531 (1955).

<sup>11</sup> Chargé de recherches du Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique.

#### Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen im Blutplasma unter der Geburt

Untersuchungen von KAISER und HARRIS<sup>1</sup> und später von KAISER<sup>2</sup> über den Einfluss von L-Adrenalin- und L-Noradrenalin-Infusionen auf die Wehentätigkeit ergeben eine rasch vorübergehende Abschwächung durch Adrenalin, anderseits ein Ansteigen der Wehenfrequenz

<sup>1</sup> I. H. KAISER und J. S. HARRIS, Amer. J. Obstetr. Gynec. 59, 775 (1950).

<sup>2</sup> I. H. KAISER, Surg. Gynec. Obstetr. 90, 649 (1950).

und des Tonus ohne Zunahme der Amplitude nach Noradrenalin. BOESCH<sup>3</sup> konnte diese mit externer Tokodynamometrie erhaltenen Ergebnisse mit simultaner, kontinuierlicher Amniondruckmessung nach einer intravénösen Noradrenalinindauertropfinfusion bestätigen und erhielt bei entsprechender Erhöhung der Tropfenzahl eine starke Erhöhung der Amplitude und Vermehrung der Wehenfrequenz bis zum Wehensturm.

Das Bild der Wehenschwäche entspricht in gewisser Hinsicht jenem, welches durch Adrenalinzufluhr hervorgerufen werden kann. Freiwerden von körpereigenem Adrenalin unter der Geburt, besonders als Folge einer emotionellen Stresswirkung bei ängstlichen und sehr schmerzempfindlichen Patientinnen, könnte somit als Grund einer krampfartigen Wehentätigkeit mit protrahierter Geburtsdauer oder einer Wehenschwäche in Frage kommen. C. GARCIA und E. GARCIA<sup>4</sup> gelang es, mittels einer biologischen Methode bei langdauernder und schmerzhafter Wehentätigkeit («prolonged and painful labor») und besonders bei Wehenschwäche, im Gegensatz zu Patientinnen mit normaler Wehentätigkeit, eine signifikant erhöhte Adrenalin-Konzentration im Plasma nachzuweisen.

Diese Beobachtungen und Überlegungen veranlassten uns, die Katecholamine unter der Geburt im Blutplasma zu bestimmen. Wir verwendeten dazu die fluorimetrische Methode von WEIL-MALHERBE und BONE<sup>5</sup>, modifiziert nach KAEGI und BURGER<sup>6</sup>, und erhielten folgende Werte:

Nr.	Alter Jahre			A	NA	%A
1	31	V.-p.	wehenlos am Termin	1,58	3,74	30
2	32	IV.-p.	wehenlos am Termin	0,91	2,05	31
3	30	II.-p.	Kontraktionen			
			3 Tage vor Spontangeburt			
4*	22	I.-p.	hohe Wehenfrequenz schmerzhafte Wehentätigkeit	0,95	1,32	42
5	25	I.-p.	Beginn der normalen Eröffnungsperiode	3,38	4,06	45
6	22	I.-p.	Beginn der normalen Austreibungsperiode	0,39	1,67	19
7	26	II.-p.	Präeklampsie, Blutdruck 165/120, unter Reserpin (Serpasil)	0,23	2,60	8
8			Mittlerer Normalwert, das heißt Durchschnitt von etwa 20 Männern und Frauen.	0,80	1,04	43
				0,4	2,2	15

I.-p. = primipara usw.; A = Adrenalin, in ng/ml ( $10^{-9}$  g/ml); NA = Noradrenalin, in ng/ml ( $10^{-9}$  g/ml); %A = Adrenalin der Gesamtkatecholamine.

\* Bei dieser Bestimmung wurde die Methode in einer Einzelheit abgeändert, so dass wir höhere Werte für A und NA, jedoch dasselbe Verhältnis A/NA erhielten.

Der Adrenalinanteil an den Gesamtkatecholaminen unter der Geburt bei normaler Wehentätigkeit entspricht etwa demjenigen von normalen, nichtschwangeren Versuchspersonen. Bei Patientinnen ohne oder mit

<sup>3</sup> K. BOESCH, Dissertation Basel 1954.

<sup>4</sup> C. R. GARCIA und E. S. GARCIA, Amer. J. Obstetr. Gynec. 69, 812 (1955).

<sup>5</sup> H. WEIL-MALHERBE und A. D. BONE, Biochem. J. 51, 311 (1952).

<sup>6</sup> J. KÄGI und M. BURGER (in Vorbereitung).