

Anders steht es in der Tierethologie. Jede Erlebnispsychologie der Tiere bleibt Spekulation, weil die einzige Tatsachenquelle der Erlebnispsychologie, die Introspektion, uns hier abgeht. Die Schlüsse, welche der Erlebnispsychologe über die subjektiven Erscheinungen bei Tieren zieht, sind deshalb, wie ja oft betont wurde, Analogieschlüsse. Eine solche Tierpsychologie ist also im Grunde Humanpsychologie, und das ist, neben den am Anfang dieses Aufsatzes genannten Gründen, der wichtigste Grund für die bewußte methodische Selbstbeschränkung des Tierethologen.

Summary

The present paper is an attempt at a synthesis of the main facts found by students of behaviour and neurophysiologists into a picture of the causal systems underlying innate behaviour.

Most innate behaviour elements are dependent on both internal and external causal factors. The external releasing situation, which can be analysed by means of experiments with dummies, is always characterized by relatively few "sign stimuli". Whereas these sign stimuli are "configurational", their functional combination is of a purely additive nature, in other words, somewhere in the central nervous system their influences are added to each other in a purely quantitative way.

The internal factors are of diverse types: internal sensorial stimuli, hormones, and intrinsic ("automatic") impulses generated by the central nervous system itself (WEISS, v. HOLST). These internal impulses, sometimes in co-operation with unspecific external stimuli (GRAY, LISSMANN) keep the centers at a high level of activation. The phenomenon of central nervous fatigue, observed not only in locomotor patterns (v. HOLST) but also in instinctive acts as a whole (LORENZ) points to the conclusion that the sign stimuli merely remove a block which normally prevents the charged centers from discharging into overt behaviour.

The centers of instinctive behaviour are organized in a hierarchical system. The results of HESS and of v. HOLST support this view of hierarchical organization.

Activation of the higher instinctive centers usually gives rise to directive or "appetitive" behaviour (CRAIG), which is continued until a situation is encountered that provides the sign stimuli releasing the end activity or consummatory act (CRAIG). While appetitive behaviour may be highly variable and adaptive, the consummatory act is relatively simple and stereotyped. The studies of LORENZ and TINBERGEN, and of TINBERGEN and KUENEN show that the consummate act may be a combination of an intrinsic pattern and an orientating movement; v. HOLST has begun the analysis of the intrinsic patterns.

Considérations cliniques sur le rôle des hémines¹

Par A. VANNOTTI², Lausanne

Les hémines, appelées couramment en biologie hémines, sont des pigments composés d'un anneau porphyrique contenant un atome de fer. Associées à des supports protéiques différents, les hémines sont les constituants d'une série de pigments d'une grande importance biologique ayant souvent le caractère de ferment. Ces pigments peuvent circuler dans le sang, étant portés par ses éléments figurés, comme aussi être fixés dans les tissus: nous parlons de hémines ou hémines sanguines ou circulantes, et de hémines ou hémines tissulaires ou cellulaires. Parmi les premières, nous connaissons l'hémoglobine et la catalase se trouvant dans les globules rouges, l'oxydase et les cytochromes des globules blancs; parmi les autres, la myoglobine, les cytochromes, l'oxydase, la catalase, la peroxydase.

La constitution chimique de tous ces pigments est très semblable, ce qui varie est surtout le support protéique.

Notons que l'hémoglobine et la myoglobine sont des pigments jouant, par la présence du fer dans l'hème, le rôle de fixateur d'oxygène, les cytochromes, l'oxydase, la catalase et la peroxydase sont de nouveau,

grâce à l'action du fer, des ferments particulièrement intéressés à la régulation de la respiration cellulaire et comme tels, liés fonctionnellement au système des catalyseurs cellulaires.

Il est donc compréhensible que, par un trouble de la synthèse ou de la destruction de ces pigments, puissent se déclencher du point de vue clinique, de multiples symptômes pathologiques intéressant soit la composition du sang, soit la fonction des tissus et des cellules. Nous aimerions analyser ici les problèmes intéressant en pathologie humaine la fonction des hémines, et nous sommes porté à parler ainsi

- des troubles de la synthèse des hémines sanguins,
- des troubles de la dégradation de l'hémoglobine,
- du métabolisme physiologique et pathologique des hémines cellulaires.

Avant de parler des troubles de la synthèse de l'hémoglobine, nous aimerions soulever la question du siège de la formation de l'hémoglobine. Il n'y a pas de doute que c'est dans l'erythroblaste que cette synthèse se fait et se poursuit dans tous les stades de la maturation des globules rouges, le taux d'hémoglobine dans la cellule rouge étant ainsi un index de la maturation de la cellule. Selon MACCALLUM¹, le noyau de l'erythro-

¹ Conférence principale, présentée à la Société suisse de biologie médicale lors de la 127^e Assemblée générale de la Société helvétique des sciences naturelles à Genève, le 31 août 1947.

² Polyclinique médicale universitaire, Lausanne.

¹ A. B. MACCALLUM, *Ergebn. Physiol.* 7, 552 (1908).

blaste aurait une action catalytique dans la synthèse de l'hémoglobine, sa destruction dans la caryolyse serait en relation avec cette fonction. Cette hypothèse serait ainsi expliquée par le fait que le globule rouge n'est plus capable de former de l'hémoglobine après la caryolyse.

Il faut cependant se demander dans quelle partie de l'érythroblaste, la synthèse a lieu. Les examens au microscope de fluorescence que nous avons pu faire dans l'intoxication au plomb, où comme nous le verrons ensuite la formation d'hémoglobine est bloquée partiellement au stade de porphyrine, nous a montré que la zone de plus intense fluorescence rouge de protoporphyrine se trouve au niveau du noyau, tandis que le cytoplasme aussi montre une fluorescence diffuse moins intense. D'autre part des expériences que nous venons de faire à l'aide de fer radio-actif sur la cellule hépatique séparée par centrifugation selon la méthode de CLAUDE¹ dans ses constituants essentiels de noyau et de cytoplasme, ont montré que le fer se localise principalement dans le cytoplasme, le fer dans les noyaux n'étant que du fer lié ultérieurement à des complexes soit sous forme de hémosidérine, soit sous forme de dépôt ou de fer de structure.

Ces deux constatations nous portent à penser que la synthèse de l'hémoglobine à partir de la protoporphyrine élaborée surtout à la hauteur du noyau et du fer se trouvant sous forme biologiquement active dans le cytoplasme, se ferait surtout dans la zone autour du noyau. Nous sommes même porté à croire que la caryolyse de l'érythroblaste au cours de sa maturation, n'est dictée que par la nécessité d'une plus ample et plus complète synthèse d'hémoglobine dans le globule rouge.

Dans les éléments figurés du sang nous ne rencontrons pas seulement l'hème sous forme d'hémoglobine, nous retrouvons aussi la catalase dans les globules rouges, ferment appelé à jouer, selon les hypothèses les plus récentes, un rôle protecteur contre une destruction prématuée de l'hémoglobine en bilirubine (voir plus loin). Dans les leucocytes (éosinophyles), on trouve enfin les cytochromes et l'oxydase, ce qui fait penser à AMANO², que dans le sang nous sommes en présence de deux groupes de cellules à différentes fonctions biologiques dictées par la présence de deux différents pigments hémiques: l'hémoglobine, transporteur d'oxygène, et les cytochromes, ferments respiratoires. En pathologie humaine nous connaissons des exemples d'augmentation parallèle des deux pigments, dans la polycythémie, d'augmentation partielle d'un de ces pigments, dans les leucocytoses, et de diminution de ces pigments, dans l'anémie pour l'hémoglobine, et dans la leucémie pour l'oxydase-cytochrome. Cette diminution est probablement liée à une profonde modification de la respiration cellulaire de la cellule leu-

cémique qui se rapproche de la cellule cancéreuse, qui elle aussi semble, dans certains cas au moins, présenter des quantités diminuées de ces pigments.

Dans la formation physiologique de l'hémoglobine, on trouve toujours une petite quantité de protoporphyrine qui circule dans les globules rouges et qui de ce fait peuvent présenter une légère fluorescence rouge (fluorescytes de SEGEL¹). Ces globules rouges fluorescents peuvent augmenter considérablement en nombre dans les cas de forte régénération sanguine dans les anémies aiguës après grosse saignée ou perte de sang, leur augmentation correspond en général avec l'augmentation des réticulocytes et serait donc l'expression d'une érythropoïèse accélérée pendant laquelle la synthèse de l'hémoglobine ne se fait pas complètement. Dans quelques cas d'anémie grave par manque de fer, on peut aussi observer une production augmentée de fluorescytes (SEGEL, HEILMEYER), ce qui parlerait pour un trouble de la synthèse de l'hème à la suite d'un manque de fer².

Cette production de porphyrine dans l'érythropoïèse se manifeste aussi dans les premiers mois de la vie embryonnaire, comme BORST et KÖNIGSDÖRFER³ ont pu le mettre en évidence; cette production de porphyrine est cependant liée uniquement à la première phase de l'érythropoïèse quand elle est essentiellement caractérisée par la présence de mégabolastes dans la moelle fœtale. Ces auteurs ont pu d'autre part mettre en évidence dans les mégabolastes de l'anémie pernicieuse aussi une augmentation de la porphyrine. Cette porphyrine qu'on trouve régulièrement dans le sang du pernicieux diminue avec la crise réticulocytaire et la disparition des mégabolastes. BORST et KÖNIGSDÖRFER pensent avec raison que dans l'anémie de Biermer nous sommes en présence d'un retour de l'érythropoïèse à sa forme embryonnaire dans laquelle la synthèse de l'hémoglobine est pathologique et est caractérisée par la production d'une porphyrine I, qui n'étant pas la porphyrine du sang, ne peut pas se lier au fer.

Le problème de la formation de porphyrine dans la synthèse de l'hémoglobine se complique considérablement depuis que H. FISCHER et son école ont pu mettre en évidence toute une série d'isomères de porphyrines. Dans la nature on ne trouve cependant que deux formes d'isomères, les porphyrines I et III. L'hémoglobine appartient à la forme III, mais en pathologie humaine, on rencontre aussi des porphyrines I. Si donc pour les porphyrines III, on peut admettre une parenté avec l'hémoglobine, pour expliquer la présence d'une porphyrine I, il faut admettre que dans la synthèse de l'anneau porphyrique l'organisme peut dans cer-

¹ K. A. SEGEL, Fol. Hämat. 52, 250 (1934).

² L. HEILMEYER et K. PLÖTNER, Das Serumisen und die Eisenmangelkrankheit (FISCHER, 1937). — A. VANNOTTI et A. DELACHAUX, Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung (Benno Schwabe, Basel 1942).

³ M. BORST und H. KÖNIGSDÖRFER, Untersuchungen über Porphyrine (Leipzig 1929).

taines conditions pathologiques interchanger l'ordre des noyaux pyrroliques, en utilisant deux groupes de pyrrométhènes de différente structure, et donner lieu à la formation d'une porphyrine I (DOBRINER et RHOADS¹), cette porphyrine ne se lie jamais au fer et ne peut pas donner une hémoglobine.

La porphyrine I est formée dans l'érythropoïèse normale en très petites quantités chez l'homme et est l'expression d'une synthèse imparfaite du pigment sanguin. Cependant dans certains cas rares, l'hémopoïèse est constitutionnellement troublée et nous assistons à la formation massive d'une porphyrine I qui ne peut pas se lier au fer pour la formation d'hémoglobine. Dans ce cas, nous assistons au développement d'une porphyrie, maladie grave, caractérisée par des symptômes d'intoxication de la part de ces substances.

Une autre forme de synthèse pathologique de l'hémoglobine est représentée par l'*intoxication au plomb*, qui se caractérise notamment par une anémie et la formation de fortes quantités de porphyrine III. Nous avons pu démontrer que la formation de porphyrines dans ce cas se fait à la hauteur de la moelle osseuse, le fer étant empêché de pénétrer dans l'anneau porphyrinique dans la moelle osseuse. Dans ce cas le transport du fer jusqu'à la cellule rouge est normal, la fonction du S.R.E. est normale aussi, l'érythrocyte reçoit ainsi un pigment sanguin sans fer, donc une porphyrine III².

Les troubles de la dégradation de l'hémoglobine sont plus fréquents. *In vitro* nous assistons à une dégradation de pigment par séparation de la globine avec formation d'hématine et ensuite de porphyrine par séparation du fer. En physiologie humaine, la dégradation de l'hémoglobine se fait différemment sans passer par la porphyrine, elle aboutit à la formation de bilirubine par ouverture de l'anneau porphyrinique en position α sous l'influence d'une oxydation. Cependant la formation de bilirubine selon les travaux de LEMBERG se fait en passant par une hémine verte, un verdohémochromogène contenant encore la globine et perdant facilement le fer par ouverture de l'anneau porphyrinique. LEMBERG a obtenu ces corps intermédiaires par oxydation de l'hémine en présence de réducteurs (acide ascorbique). Ces corps intermédiaires seraient identiques aux pseudohémoglobines de BAR-KAN. Ces constatations expliqueraient le fait que dans des conditions physiologiques on ne trouve jamais dans la dégradation de l'hémoglobine ni hématine ni porphyrines. LEMBERG a en outre souligné l'action inhibitrice de la catalase sur le mécanisme de dégradation de l'hémoglobine. La haute teneur des globules rouges en catalase serait donc une protection contre une destruction prématuée de l'hémoglobine. Là où l'action protectrice de la catalase manque et en général là où nous assistons à des intenses processus d'oxydoréduction,

comme c'est le cas à la hauteur du S.R.E., la dégradation de l'hémoglobine en bilirubine se fait rapidement. Ce fait expliquerait du point de vue biochimique les constatations anatomo-pathologiques de la formation de la bilirubine, non pas à l'œuvre d'un seul organe, mais d'une façon ubiquitaire et surtout dans le S.R.E.

Nous avons rappelé plus haut que normalement la destruction de l'hémoglobine ne se fait pas, comme *in vitro*, en passant par l'hématine, cependant ce mécanisme est connu en pathologie humaine où l'hématinémie a déjà été observée (DUESBERG¹, BINGOLD², VAN DER BERGH, SCHUMM, etc.) dans l'ictère hémolytique, dans les hémolyses toxiques, dans l'anémie de Biermer, ainsi que dans les lésions graves du foie. (Dans la cirrhose on peut observer parfois un ictère à hématine).

Une forme de dégradation pathologique de l'hémoglobine est représentée par l'apparition d'une porphyrine III (coproporphyrine). A ce propos il faut encore souligner qu'une porphyrinurie augmentée peut s'observer dans les cas de méthémoglobinémie. RIMINGTON a émis l'hypothèse que la dégradation de la méthémoglobine ne se fait pas par la bilirubine, mais à travers la formation de porphyrine. Toute intoxication donnant lieu à la formation de méthémoglobine s'accompagnerait d'une production accrue de porphyrine. Cela est aussi le cas, comme nous avons pu l'observer, dans l'intoxication aux sulfamidés, où nous rencontrons une augmentation du fer sérique et de porphyrine, mais où l'augmentation de la bilirubinémie manque. Ce fait parlerait aussi pour un passage direct de la méthémoglobine en porphyrine, ou du moins pour la participation des porphyrines au métabolisme de ce pigment.

La coproporphyrine apparaît dans l'urine en quantité augmentée dans les cas de lésion hépatique, le foie ne pouvant plus détruire les petites quantités de porphyrines formées dans l'organisme. Une porphyrinurie accrue est tellement fréquente et régulière dans les cas de lésions hépatiques qu'elle peut, comme nous l'avons souligné, être interprétée comme une preuve de fonction altérée du foie³.

D'autres pigments urinaires enfin doivent être mis directement en rapport avec la destruction de l'hémoglobine. Ce sont l'urochrome, l'uroérythrine et le pent-dyopent.

L'urochrome augmente dans l'urine dans tous les cas d'hémolyse accrue ainsi qu'après injection d'hémoglobine (HEILMEYER). WHIPPLE⁴ et son école ont fait des constatations analogues. BINGOLD pense que ce pigment est l'expression d'une destruction de la molécule de l'hémine par oxydation.

L'uroérythrine qui selon HEILMEYER a un spectre d'absorption semblable à celui de la bilirubine, se re-

¹ R. DUESBERG, Klin. Wschr. 17, 1353 (1938).

² K. BINGOLD, Klin. Wschr. 17, 289 (1938).

³ A. VANNOTTI, Schweiz. med. Wschr. 77, 229 (1947).

⁴ G. H. WHIPPLE, Arch. int. Med. 29, 711 (1922).

¹ K. DOBRINER et C. P. RHOADS, J. Clin. Invest. 17, 95 (1938).

² A. VANNOTTI, *Porphyrine und Porphyriekrankheiten* (Springer, Berlin 1937).

trouve augmenté dans l'urine dans l'ictère hémolytique, dans l'hémoglobinurie paroxystique et dans l'intoxication à la phénylhydrazine (HEILMEYER¹).

Le pentdyopent est un pigment décrit par BINGOLD (déjà observé par STOCKVIS en 1872) et obtenu par cet auteur *in vitro* à partir de l'hémoglobine par oxydation suivie de réduction de sang humain dépourvu de catalase. FISCHER et MÜLLER ont pu déterminer la formule de constitution de ce pigment urinaire. Il s'agit d'un oxypyrrrométhène correspondant à un partage en deux de la molécule de l'hémine. Ce pigment s'observe surtout dans les cas de lésion hépatique, dans les états fébriles et dans l'hémolyse augmentée.

Si le métabolisme de l'hémoglobine a été étudié dans tous ses détails, celui des hémines cellulaires par contre, n'a intéressé que partiellement la clinique. Cela est dû surtout au fait que son étude est plus difficile et que la détermination quantitative de ces pigments est liée à des méthodes d'extraction très complexes à partir des tissus. Ainsi nous sommes réduits à étudier ces pigments sur quelques fragments prélevés par biopsie ou sur le matériel d'autopsie, ou enfin sur l'animal d'expérience. Parmi les hèmes cellulaires, deux surtout ont pu être étudiés en pathologie, ce sont la myoglobine et le cytochrome C, ce dernier grâce aux méthodes d'extraction de KEILIN et aux travaux de THEORELL (voir la méthode quantitative de PRADER et GONELLA²).

Le lieu de synthèse et le lieu de destruction de tous ces pigments nous est inconnu. Il est probable que chaque cellule comme l'érythroblaste, est capable de synthétiser son hème selon ses besoins en oxydase, catalase ou cytochrome. Depuis les travaux de CLAUDE, nous savons que le cytochrome, comme la plupart des ferments cellulaires se trouve dans les mitochondres. Il faut cependant se demander si tous ces pigments ne sont pas tributaires du même hème formé par le globule rouge et changeant de caractéristique selon le groupe protéique auquel il est associé. Cette hypothèse est improbable, car nous connaissons une série de cas dans lesquels le métabolisme des hémines cellulaires ne va pas parallèlement à celui de l'hémoglobine.

Ceci est surtout le cas dans l'hypertrophie musculaire où le taux de l'hémoglobine reste inchangé, par contre celui de la myoglobine, du cytochrome C et de l'oxydase sont nettement augmentés. Dans la myoglobinurie paroxystique, nous n'assistons pas à une anémie consécutive, et dans les anémies graves nous n'avons pas une diminution de la myoglobine et de cytochrome, mais au contraire, une augmentation souvent nette, comme WHIPPLE l'a montré pour la myoglobine, et nous-même avec GOBAT et PRADER, pour le cytochrome C. Nous assistons plutôt ici à un mécanisme de compensation par l'augmentation des pigments intéressant la respiration cellulaire, là où le transport de l'oxy-

gène est diminué, par la diminution de l'hémoglobine circulante.

Cependant nous avons pu mettre en évidence avec GOBAT¹, des différences de réaction de la teneur en cytochrome, selon la forme et le degré de l'anémie, différences qui semblent montrer la dépendance de la synthèse de ces pigments du métabolisme de leurs composants, de façon analogue à celle qui existe pour l'hémoglobine. En effet, si l'anémie est aiguë et grave, nous assistons à une rapide augmentation du cytochrome dans les tissus. Si par contre, l'anémie est chronique et est caractérisée par une forte perte de fer, nous voyons s'installer lentement une baisse de cytochrome, due probablement à un trop fort manque de fer. A une *anémie circulatoire* fait suite une *anémie tissulaire*. Ce phénomène s'installe cependant bien plus tard que l'anémie hypochromie correspondante. Dans l'anémie hyperchrome, caractérisée par une abondance de fer circulant, cette perte des pigments cellulaires ne se fait pas sentir comme WHIPPLE l'a pu mettre en évidence dans l'anémie de Biermer. La dépendance du cytochrome du métabolisme du fer a été démontré en outre par des observations que nous avons faites sur le lapin traité pendant longtemps avec de fortes doses de fer par voie parentérale. Nous avons pu observer dans ces expériences que la teneur du myocarde en cytochrome C était nettement augmentée en comparaison du myocarde de lapins témoins (le lapin étant un animal en état de carence chronique de fer).

Rappelons enfin qu'entre l'hémoglobine et la myoglobine, deux pigments qui ne se différencient entre eux que par le groupe protéique, existe une différence nette dans le temps nécessaire à leur synthèse. En effet, nous avons pu voir² que, en injectant du fer radio-actif au lapin, ce fer marqué entre dans la molécule de l'hémoglobine 5-8 jours après l'injection (chez le lapin normal), mais nous avons dû attendre 15-20 jours avant de pouvoir constater la présence de fer radio-actif dans la myoglobine du même animal. La synthèse de l'hème se fait donc beaucoup plus rapidement à la hauteur de la moelle osseuse que dans la fibre musculaire. Cela est explicable par la nécessité qu'à la moelle osseuse de compenser rapidement les états d'anémie aiguë et les exigences souvent urgentes du sang circulant, tandis que la musculature ne perd qu'exceptionnellement et très lentement son contenu en myoglobine. Cette différence essentielle entre les métabolismes des deux pigments rend improbable aussi l'hypothèse de leur interdépendance génétique. Rappelons enfin que la teneur du muscle en cytochrome et myoglobine en fonction de l'âge, n'est pas parallèle à celle de l'hémoglobine dans le sang. Chez le nourrisson, myoglobine et cytochrome musculaire sont bas, chez le vieillard par contre, relativement hauts.

¹ L. HEILMEYER, Blutkrankheiten. Hb. inn. Med., 3. Aufl., 2. Bd., (Berlin 1942).

² A. PRADER et G. GONELLA, Exper., 3, 459 (1947).

¹ Y. GOBAT, Helv. med. acta 14, 45 (1947).

² A. VANNOTTI, Bull. Acad. suisse Sci. méd. 2, 90 (1946).

Si nous avons quelques notions sur la formation des hémines cellulaires, nous sommes encore moins bien renseignés sur le mécanisme de leur destruction. Il est possible et même probable qu'elles suivent le même sort que l'hémoglobine, et qu'elles sont dégradées en bilirubine et urobilin. En faveur de cette hypothèse parleraient certaines observations de PRADER, qui a constaté chez nous, une certaine augmentation de l'élimination d'urobilin après des injections intraveineuses répétées de fortes doses de cytochrome C chez le lapin. Il est intéressant de souligner à ce propos, ici, que le cytochrome C injecté est retenu passagèrement comme tel dans les tissus qui s'enrichissent ainsi en ce pigment, mais si ce pigment est injecté en trop fortes quantités, soit intraveineux, soit aussi par voie sous-cutanée, on observe alors une élimination partielle du pigment par les reins (constatations d'une cytochromurie selon PRADER). Le rein n'est donc pas capable de retenir le cytochrome C, tout comme il ne sait retenir dans certaines conditions l'hémoglobine aussi.

Quant à la myoglobine, la teneur en bilirubine livrée par ce pigment, ne peut pas être important, car la myoglobine ne représente que le 10% de la quantité totale d'hémoglobine. Certains auteurs américains ont pu mettre en évidence la dégradation de la myoglobine en bilirubine, tandis que KIESE et KAESKE ont transformé *in vitro* ce pigment en un verdohémochromogène. Il faut cependant signaler ici les travaux de MELDOLESI¹, qui dans les myopathies s'accompagnant de diminution de myoglobine dans la fibre musculaire, a pu isoler dans les selles un pigment particulier, la myobiline, que FISCHER, LIEDEL et MÖLLER ont pu identifier comme mésobilifuchsine, contenant deux noyaux pyrroliques. Il est donc probable que sinon dans les conditions normales, du moins dans la destruction pathologique de la fibre musculaire, la myoglobine se transforme en un pigment *sui generis* qui n'est pas la bilirubine.

Enfin en pathologie humaine, nous avons pu mettre en évidence un tableau clinique correspondant à une porphyrine aiguë et s'accompagnant en même temps d'une mobilisation presque complète du pigment musculaire de telle façon que le muscle prend une couleur blanchâtre et ne contient que des traces de myoglobine. On est donc forcé de mettre en relation l'apparition de porphyrine III dans l'urine et la disparition de myoglobine du muscle. Cette maladie à laquelle nous avons donné le nom «myoporphyrine», est à mettre en relation avec la myoglobinurie paroxystique, mobilisation paroxystique de myoglobine qui est ainsi éliminée par l'urine (VANNOTTI)². Dans les cas de myoporphyrine, récemment confirmée par RUTTISHAUSER, la mobilisation s'associe à un trouble constitutionnel du méta-

bolisme pigmentaire qui porte à la formation de porphyrine à partir de la myoglobine. Dans les rares cas de myoglobinurie que nous avons observés, les porphyrines n'étaient pas augmentées, par contre l'urobilin était nettement augmentée. On note enfin que dans la myoporphyrine, le cytochrome C ne subit pas le même sort que la myoglobine et reste dans le muscle.

Enfin il nous a paru intéressant de voir si l'intoxication au plomb produirait la même perturbation dans le métabolisme des hémines cellulaires que dans celui de l'hémoglobine. Les observations de PRADER¹ portent à nier une action analogue de ce métal sur le muscle. Nous n'avons en effet pu trouver une formation de porphyrine à la hauteur du muscle comme c'est par contre le cas dans la moelle osseuse, en outre PRADER a pu mettre en évidence une augmentation de cytochrome C dans le muscle et dans les autres tissus, augmentation proportionnelle au degré de l'anémie.

Après avoir décrit quelques problèmes concernant la pathologie des hèmes sanguins et cellulaires, il nous semble utile de parler de quelques observations qui illustrent les relations fonctionnelles existant entre les deux groupes d'hèmes. Il s'agit de l'observation du comportement de ces pigments chez le lapin dans l'hypertrophie musculaire, produite par faradisation et dans l'hypoxydose d'altitude, créée par la diminution de la pression partielle d'oxygène correspondant à une altitude de 6000-7000 m. Soit dans l'hypertrophie musculaire, soit dans l'hypoxydose, nous assistons à l'augmentation nette de la myoglobine et du cytochrome C, cette augmentation se fait lentement, elle est subordonnée au degré de l'hypertrophie et à la durée ainsi qu'au degré d'hypoxydose². Pour l'adaptation à l'altitude, le problème se présente d'une façon particulièrement intéressante. En effet nous assistons à l'arrivée à l'altitude à une hémolyse avec baisse de l'hémoglobine, production de bilirubine et libération de fer, pour compenser la forte diminution du fer sérique qui se produit rapidement par utilisation probable de ce métal soit à la hauteur de la moelle osseuse soit dans les tissus³.

Plus tard, au bout de quelques jours, nous assistons à une augmentation nette de l'hémoglobine qui compense ainsi la diminution persistante de la pression partielle d'oxygène de l'air. Lentement on voit que la périphérie s'adapte aussi à l'hypoxydose en augmentant les possibilités des échanges respiratoires des cellules. En effet, la myoglobine, l'oxydase et le cytochrome C montrent une augmentation nette. Cette augmentation n'est pas du même ordre de grandeur. En effet, si l'hémoglobine peut augmenter du 30-50%, la myoglobine augmente du 50-70% et le cytochrome C peut augmenter même du 100-200% (DELACHAUX). Il est enfin intéressant de noter que dans l'augmentation du

¹ G. MELDOLESI, W. SIEDEL et H. MÖLLER, Hoppe Seylers Z. 259, 137 (1939).

² A. VANNOTTI, Porphyrin und Porphyriekrankheiten (Springer; Berlin 1937).

¹ A. PRADER, Bull. Soc. helv. Sci. nat. 1947 (sous presse).

² A. VANNOTTI, Schweiz. med. Wschr. 76, 899 (1946).

³ A. VANNOTTI et H. MARKWALDER, Z. exp. Med. 105, 1 (1939).

métabolisme cellulaire provoqué par l'action de la thyroïde, le cytochrome augmente aussi dans les cellules (TISSIÈRES). Cet exemple illustre ainsi la dépendance des ferments respiratoires de l'influence hormonale.

Dans tous ces mécanismes d'adaptation de la cellule à l'effort, à l'hypoxydose ou à l'augmentation du métabolisme cellulaire, il n'y a pas seulement une participation des pigments à base de hèmes, mais aussi des autres ferments cellulaires, tels que les déhydrases dans lesquelles nous rencontrons comme coferments souvent des vitamines du groupe B. Nous avons en effet pu mettre en évidence dans nos observations précédentes, non seulement une augmentation d'hémines cellulaires mais aussi une augmentation des vitamines B_1 , B_2 et PP dans les muscles. Cela mérite d'être signalé ici, car nos recherches cliniques nous ont montré d'intéressantes interdépendances fonctionnelles entre le métabolisme des hèmes et celui des vitamines du groupe B. Du point de vue clinique, nous avons retrouvé ces relations dans un syndrome bien défini, dû à la carence du système des catalyseurs de la respiration cellulaire et présentant des troubles de la résistance des cellules et de la sécrétion des muqueuses, syndrome que nous avons appelé «de l'insuffisance des catalyseurs biologiques»¹. A ce propos, nous aimerions encore attirer l'attention sur les relations existant entre l'érythro-poïèse, donc aussi entre la synthèse de l'hémoglobine, et les vitamines du groupe B. Nous connaissons l'action de la lactoflavine, de l'acide nicotinique, de l'acide folique sur certaines anémies à caractère hyperchrome pernicieux ou pseudopernicieux et nous devons admettre une double action de ces vitamines et de leurs ferments correspondants se manifestant l'une dans la régulation de la respiration cellulaire (relation avec les hèmes cellulaires) et l'autre dans la régulation de l'érythro-poïèse et ainsi de la synthèse de l'hémoglobine à la hauteur de la moelle osseuse².

Considérations générales

De cet examen rapide et incomplet des problèmes cliniques ayant trait au métabolisme et à la fonction des hèmes, nous pouvons tirer quelques considérations générales.

En médecine pratique, notre intérêt a été jusqu'à maintenant orienté vers un seul pigment hémique: l'hémoglobine; les autres hèmes nous sont aujourd'hui encore peu connus et il est nécessaire que la clinique puisse s'occuper aussi de leur métabolisme et de leur fonction. Il faut avant tout se demander si la synthèse du hème commun à tous les pigments hémiques se fait dans une seule cellule type, l'érythroblast, et reçoit ensuite sa structure définitive de pigment sanguin ou cellulaire dans chaque cellule selon ses besoins fonctionnels, ou si chaque cellule est le siège de la synthèse

de l'hème qui ensuite est transformé dans l'un ou l'autre des pigments correspondants. Etant donné que dans les exemples que nous avons cités, nous avons pu observer une relation fonctionnelle mais non pas une stricte dépendance du système des hèmes cellulaires de celui de l'hème hémoglobinique, nous pensons que le lieu de synthèse de l'hème peut être multiple et que sa synthèse est en relation avec les nécessités de la cellule. Il faut se demander si la régulation de la synthèse des hèmes cellulaires est soumise aux mêmes mécanismes de régulation que la synthèse de l'hémoglobine (influence de facteurs antianémiques, hormonaux, neurovégétatifs, splénohépatiques, etc.) et si nous avons à étudier en clinique aussi les états pathologiques des troubles de la synthèse des hèmes cellulaires, de la même façon que nous avons étudié jusqu'à maintenant ceux de l'hémoglobine: c'est-à-dire si nous serons obligés, pour l'anémie tissulaire, de rechercher des mécanismes pathogénétiques analogues à ceux connus aujourd'hui pour l'anémie du sang. Les exemples que nous avons cités plus haut semblent parler pour le fait que la synthèse des hèmes cellulaires subit plutôt l'influence des nécessités respiratoires et fonctionnelles de la cellule que d'autres stimulations neuro-humorales, comme c'est le cas pour celle de l'hémoglobine, synthèse plus intense, plus rapide et plus sensible.

Les mêmes considérations sont valables pour la désintégration des hèmes. S'il est probable que ce mécanisme, pour les hèmes cellulaires, est en partie au moins analogue à celui de l'hémoglobine, il est certain qu'en partie, et surtout dans certaines circonstances pathologiques, il peut suivre d'autres voies.

Par leurs affinités chimiques, par leurs relations fonctionnelles, par leurs interdépendances compensatrices, les deux systèmes des hèmes jouent un rôle essentiel en biologie ainsi qu'en pathologie humaine. Leur étude systématique nous ouvre des possibilités nouvelles dans la compréhension de toute une série de symptômes et de mécanismes pathologiques.

Summary

From this rapid and incomplete examination of the clinical problems involving the metabolism and the function of the hæms, we can draw some general conclusions.

In practical medicine our interest has been directed till now to a single hæmic pigment: hæmoglobin; nowadays we still know very little about the other hæms, and it is necessary that clinical medicine should study their metabolism and their function too. Above all we must inquire whether the synthesis of the hæm common to all the hæmic pigments is performed in a single type of cell, the erythroblast, and whether it afterwards receives its definitive structure, as a sanguinary or cellular pigment in each cell according to the latter's functional needs; or whether each cell is the seat of the synthesis of the hæm, which is transformed afterwards into the one or the other of the correspondent pigments. According to the examples we have mentioned, we have been able to observe a functional relation, but we have noticed that

¹ A. VANNOTTI, Schweiz. med. Wschr. 74, 309 (1944).

² A. VANNOTTI, Helv. med. acta 13, 923 (1946).

the system of the cellular hæms does not depend strictly on that of the hæmoglobininc hæm. According to these observations, we think that the place of synthesis of the hæm can be multiple, and that its synthesis is in correspondence with the needs of the cell. One must ask oneself whether the regulation of the synthesis of the cellular hæms depends on the same mechanisms of regulation as the synthesis of the hæmoglobin (influence of antianæmic, hormonal, neurovegetative, splenohepatic factors, etc.) and whether we have to study also in clinical medicine the pathological conditions of the disturbances of the synthesis of the cellular hæms in the same manner as we studied up to now those of hæmoglobin: i.e. whether we shall be obliged, in the case of the anæmia of the tissues, to search for pathogenetic mechanisms similar to those known nowadays for the anæmia of the blood. The examples which we mentioned

above seem to confirm the fact that the synthesis of the cellular hæms is in a greater degree subject to the influence of the respiratory and functional needs of the cell than that of other neuro-humoral stimuli, as is the case for that of hæmoglobin, which is a more intense, rapid, and sensitive synthesis.

The same considerations are valid for the desintegration of the hæms. If it is probable that that mechanism, for the cellular hæms, is at least partly similar to that of hæmoglobin; it is certain that partly, and chiefly in certain pathological conditions, it may take other courses.

Because of their chemical susceptibility, their functional relations, their compensatory interdependences, both systems of hæms play an essential part in biology and in human pathology. Their systematic study affords us new possibilities for the understanding of a whole series of pathological symptoms and mechanisms.

Synoptisch-meteorologische Forschung in der Gegenwart

Von H. FICKER, Wien

Als ich vor 43 Jahren, noch vor dem Abschluß meiner Studien, als Assistent in die Zentralanstalt für Meteorologie in Wien eintrat, wurde mir der «Wetterdienst» übertragen, den ich mit Hilfe eines Telegraphisten zu versehen hatte. Das war das ganze Personal einer Wetterdienstabteilung, die für alle Kronländer des großen Österreichs, von Vorarlberg bis Ostgalizien, von Dalmatien bis Schlesien, täglich einmal eine Prognose herausgeben mußte, auf Grund von 140 Telegrammen aus ganz Europa, worunter aber zum Beispiel kein Telegramm aus Island war, weil ein tägliches Kabeltelegramm zu teuer gewesen wäre. Die chiffrierten Telegramme enthielten damals nur Angaben des Druckes, der Temperatur, der Gesamtbewölkung, des Niederschlags und der Temperaturextreme.

Heute beschäftigt die für das kleine Nachkriegsösterreich arbeitende Dienststelle der Wiener Zentralanstalt allein 4 Meteorologen und 12 Funker und Techniker, wozu noch das aus je 2 Meteorologen und ungefähr 12 Technikern bestehende Personal der Dienststellen in Innsbruck, Salzburg, Klagenfurt und St. Pölten kommt. Für den heutigen Wetterdienst in Österreich stehen die Meldungen von 55 österreichischen Stationen und von vielen Hunderten ausländischer Stationen zur Verfügung, die mindestens viermal täglich radiotelegraphisch verbreitet werden und viel ausführlichere Wetterangaben enthalten als die teuren Drahttelegramme der synoptischen Frühzeit. Dazu treten Angaben über den Zustand der sog. freien Atmosphäre, so daß die Druckverteilung in den Höhen von ungefähr 5000 und 10000 m samt den dort herrschenden Temperaturen und Winden kartenmäßig dargestellt werden kann.

Wer diese Entwicklung während des letzten halben Jahrhunderts selbst mitgemacht hat, stellt von selbst

die Frage, wodurch diese Entwicklung herbeigeführt wurde und ob mit der Steigerung der Kosten für den synoptischen Wetterdienst auch eine entsprechende Verbesserung der Prognosen Hand in Hand gegangen ist. Ist man geneigt, diese Verbesserung vorbehaltlos zuzugeben, so ergibt sich die weitere Frage, ob der Fortschritt mehr durch organisatorische Verbesserungen und Entwicklung des Wetternachrichtenwesens als durch neue wissenschaftliche Einsichten über die Ursachen des Wetterablaufes herbeigeführt worden ist. Im folgenden möchte ich zu diesen Fragen Stellung nehmen.

Organisatorische Entwicklung des Wetterdienstes

Der synoptische Wetterdienst, der sich auf kartenmäßige Darstellungen des gleichzeitig über größeren Erdgebieten herrschenden Wetters stützt, wurde vor 100 Jahren durch die Entdeckung des elektrischen Telegraphen ermöglicht und erst auf Grund eines Gutachtens über die Ursachen einer Schiffskatastrophe im Schwarzen Meer während des Krimkrieges verwirklicht. Technischer Fortschritt und militärische Wichtigkeit blieben auch in der Zukunft die wichtigsten Triebkräfte in der Entwicklung des praktischen Wetterdienstes, in viel höherem Grade als etwa die Bedürfnisse der Landwirtschaft, die niemals so große finanzielle Mittel zum Ausbau des Wetterdienstes mobil gemacht hätten, als die Bedürfnisse des militärisch wichtigen Flugwesens. Nach den ersten Erfolgen des synoptischen Wetterdienstes in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, die einen ganz ungerechtfertigten Optimismus gezeitigt und ein Problem als gelöst hatten erscheinen lassen, das in Wahrheit noch kaum erkannt worden war, trat eine lange Zeit der