

taires réalisées *in vitro* à partir de sang humain lavé, résultat que nous avons précédemment rapporté¹.

L'étude de l'action des E.A.P.P. sur le taux de la lactacidémie du chien normal nous a fourni les résultats qui figurent au tableau. On voit que les E.A.P.P. à 4 atomes de phosphore total fournissent une crise pratiquement sans élément contracturant, crise qui s'accompagne d'une élévation immédiate du taux de la lactacidémie. Les E.A.P.P. à 5 atomes de phosphore total contractuent déjà puissamment l'animal mais ils élèvent encore le taux de la lactacidémie. Enfin les E.A.P.P. à nombre d'atome de phosphore total supérieur à 5 se comportent d'une manière analogue à celle de l'acide trimétaphosphorique.

Ainsi selon la longueur des chaînes polyphosphoriques fixées sur la thiamine on obtient un effet analogue à celui produit par le pyrophosphate de sodium avec élévation immédiate du taux de la lactacidémie ou un effet contracturant avec déflexion de ce taux analogue à celui fourni par le tripolyphosphate de sodium.

Nous avons, à titre comparatif, étudié également l'action de l'ester triphosphorique de la thiamine (E.T.P.). Ce composé s'est montré dans notre étude d'une action analogue à celle fournie par le pyrophosphate de sodium. Il est possible que cette similitude d'action soit due au fait que cet ester libère instantanément une chaîne pyrophosphorique dès que le pH de la solution atteint la valeur de 7 ainsi que l'ont établi VISCONTINI et collaborateurs².

Ce qui nous est apparu digne d'intérêt dans notre travail c'est le fait qu'il établit que de mêmes composés polyphosphoriques, les E.A.P.P. de l'aneurine, sont doués de 2 effets différents selon la longueur de leurs chaînes: effet neuro-musculaire et effet glucidique. Cette propriété nous paraît surtout tirer son intérêt du fait que les deux processus que ces composés influencent sont complémentaires l'un de l'autre.

H. ROUX et M. L. JACQUET-FRANCILLON

Laboratoire de Physique, Faculté de Médecine de Marseille et Institut national d'Hygiène, Paris, le 10 décembre 1952.

Summary

When the thiamin's E.A.P.P. with short polyphosphorus bonds are injected to a dog, a similar action to that of pyrophosphorus sodium, with rapid increase in blood concentration of lactic acid, takes place.

The E.A.P.P. with lengthened polyphosphoric bonds provide a contracturant crisis similar to the one produced by sodium tripolyphosphate with decrease of lactic acid in the blood.

¹ H. ROUX et A. CALLANDRE, Exper. 8, 114 (1952).

² M. VISCONTINI, G. BONETTI, C. EBNOËTHER et P. KARRER, Helv. chim. Acta 34, 1388 (1951).

Tests de diffusion, salicyles et hormones hypophyso-surrénaliennes

Les travaux de SEIFTER *et al.*¹ sur la perméabilité des synoviales articulaires du lapin à la phénolsulfonephthaléine, sont devenus classiques. Le test qu'ils

¹ J. SEIFTER, D. H. BAEDER et A. S. BEGONY, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 277 (1949). — J. SEIFTER, D. H. BAEDER et A. DERVINIS, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 136 (1949). — J. SEIFTER, D. H. BAEDER, A. S. BEGONY et G. ROSENKRANS *et al.*, Federation Proc. 9, 314 (1950).

mettaient au point a été proposé par leur auteur comme un moyen d'évaluer l'activité d'un extrait corticosurrénalien et les propriétés antirhumatismales des stéroïdes. LESPAGNOL et THIEBLOT¹ s'en sont servis pour étudier la valeur thérapeutique de différentes substances dans les affections arthritiques. Toutefois, PAUL *et al.*² et HIDALGO *et al.*³, n'ayant pas vérifié les résultats expérimentaux de SEIFTER, ont conclu que la cortisone est dénuée d'action sur la perméabilité des synoviales normales.

Nous avons, à notre tour, entrepris l'étude qualitative du phénomène, comme suite à nos recherches sur l'action antiinflammatoire comparée de l'A.C.T.H., de la cortisone et du salicylate de soude⁴.

Par ailleurs, OPSAHL, DUCOMMUN *et al.* ont étudié l'action des extraits surrenaux sur la diffusion dans le derme de l'encre de Chine en solution saline, additionnée ou non d'hyaluronidase. Ils ont trouvé une inhibition de cette diffusion sous l'influence des extraits corticosurrénaliens et des compounds A, E et F⁵.

Inspirés par ces essais, nous avons de notre côté étudié la diffusion intradermique d'une solution saline d'hémoglobine, additionnée ou non d'hyaluronidase, sous l'influence, encore, du salicylate de soude, du compound E et de la corticotrophine.

Technique

¹ *Perméabilité des synoviales articulaires.* Les lapins d'un poids de 1 kg 800 à 2 kg, sont fixés en décubitus dorsal dans une gouttière de CLAUDE BERNARD. La vessie est cathéterisée et irriguée abondamment au liquide physiologique jusqu'à ce que le liquide de lavage s'écoule limpide. 1 ml de fluorescéine U.S.P. en solution à 1% dans le sérum physiologique, est injecté dans la cavité articulaire talo-tarsienne. De minute en minute, la vessie est lavée à l'aide de 10 ml de liquide physiologique. Le délai d'apparition de la fluorescéine dans l'eau de lavage est mesuré à partir du moment de l'injection. Nous avons vérifié que l'augmentation de la diurèse provoquée par l'administration dans l'estomac de 50 ml d'eau courante, n'influence pas le moment d'apparition du colorant dans l'urine. La diurèse de nos animaux n'a pas été artificiellement accrue.

² *Diffusion intradermique de l'hémoglobine.* Chez les mêmes animaux, la peau de l'abdomen est rasée 24 h avant l'expérience. Nous injections, en deux endroits différents du derme, 0,2 ml d'une solution d'hémoglobine. Celle-ci est obtenue en prélevant au cœur d'un lapin normal 10 ml de sang qui, laqué par addition de 20 ml d'eau distillée, sont immédiatement additionnés d'un égal volume de liquide physiologique.

En deux autres endroits symétriques de la peau du même lapin, nous injectons, toujours par voie intradermique, 0,2 ml de la même solution d'hémoglobine additionnée cette fois d'hyaluronidase (*Rondase Evans*) à 0,5 mg %. Après 1 h, nous mesurons les aires de dispersion de l'hémoglobine seule et additionnée d'hyaluronidase suivant la formule dans laquelle D et d re-

¹ A. LESPAGNOL et L. THIEBLOT, Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 608 (1952). — L. THIEBLOT, J. LAFORET et J. BERTHÉLAY, C. r. Acad. Sci. 232, 1612 (1951).

² W. O. PAUL, R. E. HODGES, R. W. KNOUSE et C. S. WRIGHT JR., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 68 (1952).

³ J. HIDALGO, C. D. MCCLURE, J. B. HENDERSON, R. W. WHITEHEAD et C. J. SMYTH, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80, 97 (1952).

⁴ H. VAN CAUWENBERGE et J. LECOMTE, Exper. 8, 469 (1952).

⁵ J. OPSAHL, *Adrenal Cortex*, tome II, in 8° (Josiah Macy Jr. Foundation 1950), p. 115. — P. DUCOMMUN, P. S. TIMIROS et F. DORDINI, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 559 (1951).

présentent le plus grand et le plus petit diamètre de l'ellipse qui s'est formée.

$$S = \pi \frac{D \times d}{4}.$$

Nous établissons le rapport entre les surfaces moyennes témoins et celles traitées par hyaluronidase. Des lectures faites après des délais plus prolongés ne nous ont pas paru dignes d'être retenues.

3° Nous avons utilisé 67 animaux: 12 servent de témoins; 12 furent injectés par voie intrapéritonéale d'A.C.T.H. (*Cortrophine Organon*) à la dose de 2,5 mg/kg 3 h avant le test; 12 autres reçurent, par la même voie, 5 mg de cortisone MERCK les 2 jours précédent et le matin de l'essai. Par ailleurs, une solution de salicylate de soude isotonique, à pH 7,3, fut administrée par voie intraveineuse 5 min avant l'essai, à raison de 100 mg/kg à 12 lapins et par voie intrapéritonéale 3 h avant l'épreuve, à la dose de 500 mg/kg, chez 13 autres animaux. Enfin, 1 ml d'extrait cortical total en solution aqueuse (50 g de glande surrénale de bœuf: *Cortine Organon*) fut injecté par voie intraveineuse aux 6 derniers lapins, 10 min avant le test.

Tableau I

	Nombre d'animaux	Valeur moyenne (en secondes)	Ecart statistique σ	Coefficient de probabilité Θ
Témoins	12	442	93	
A.C.T.H.	12	415	70	0,23
Cortisone	12	337	45	1,01
Extrait cortical	6	460	98	0,13
Salicylate I.V.	12	595	249	0,58
Salicylate intrapéritonéal	13	583	315	0,42

Résultats

a) *Perméabilité articulaire.* Les résultats sont consignés dans le tableau n° I, dont la colonne 3 indique les délais d'apparition de la fluorescéine dans l'eau de lavage de la vessie.

Si nous considérons le σ et le coefficient Θ de BERNOULLI, aucune des variations observées n'est significative: le coefficient de sécurité en est pratiquement nul, sauf peut être en ce qui concerne l'augmentation de la perméabilité synoviale sous l'influence de la cortisone.

b) *Diffusion intradermique de la solution d'hémoglobine.* Inscrivons dans la colonne 2 du tableau II les surfaces moyennes (en mm²) occupées par la solution d'hémoglobine, leur sigma dans la colonne 3, les surfaces moyennes occupées par la solution mixte d'hémoglobine et d'hyaluronidase dans la colonne 4, le sigma corres-

pondant dans la colonne 5, le rapport surface moyenne solution hémoglobine: surface moyenne solution mixte hémoglobine-hyaluronidase dans la colonne 6; dans la colonne 7 enfin, le sigma moyen du rapport calculé à partir de chaque rapport individuel.

Pour que les variations des surfaces de diffusion et de leur rapport soient significatives, elles doivent être supérieures ou inférieures aux valeurs témoins $\pm \sigma$ soit, pour l'hémoglobine seule, respectivement 313 et 107, pour l'hémoglobine additionnée d'hyaluronidase 716 et 356 mm², pour le rapport 4,67 et 1,37.

Toutes les valeurs de surface de diffusion étant comprises entre les valeurs témoins $\pm \sigma$, nous n'avons pas jugé utile de calculer le σ des autres moyennes.

Seul le salicylate intraveineux possède une activité inhibitrice minimale que l'on peut considérer comme négligeable (inférieure à 1,7 σ).

Dans nos conditions de recherche du test de diffusion, les substances injectées ne possèdent par conséquent aucune activité antihyaluronidasique.

Discussion

1° Le test de perméabilité articulaire que nous avons utilisé diffère légèrement de celui décrit par SEIFTER. Nous remplaçons la phénolsulfonephthaléine par la fluorescéine plus facilement détectée dans l'urine. Nous mesurons le délai d'apparition de la fluorescéine dans le liquide du lavage vésical sans mesurer la quantité totale de colorant excréte.

A ces réserves près, nos résultats sont en désaccord avec les travaux de SEIFTER et de THIEBLOT, mais sont superposables, en ce qui concerne la cortisone, à ceux de PAUL *et al.* et de HIDALGO *et al.* Ni la cortisone, ni l'A.C.T.H., ni les salicylés ne modifient donc de façon significative la perméabilité synoviale.

2° Le test de diffusion intradermique que nous utilisons, diffère des techniques classiques par l'emploi d'hémoglobine comme indicateur¹. Nous avons abandonné l'encre de Chine et les colorants vitaux pour des raisons d'ordre pratique valables chez le lapin. Dans nos conditions d'expérimentation, nous n'avons pu vérifier l'action antihyaluronidasique de l'A.C.T.H., de la cortisone, de l'extrait cortical ni même des salicylés. Peut-être cette discordance d'avec les travaux d'OPSAHL *et al.* s'explique-t-elle par le choix du lapin comme animal d'expérience.

Ces recherches ont été en effet pour la plupart réalisées chez les petits rongeurs (souris et rat). Nous avons en cours un travail parallèle utilisant le rat comme animal d'expérience. Ajoutons que les doses d'extrait cortical ou de cortisone utilisées par OPSAHL *et al.* sont, le plus souvent, très supérieures aux nôtres. Nous avons préféré utiliser des doses moindres pour nous rapprocher de la

¹ J. MAHAUX et R. STIENLET, Ann. Endocr. 12, 1104 (1951).

Tableau II

	Nombre d'animaux tests	Surface solution hémoglobine	Sigma	Surface solution mixte hémoglobine hyaluronidase	Sigma	Rapport des surfaces	σ du rapport
Témoins	22	210	103	536	180	3,02	1,6
A.C.T.H.	18	214		435		2,02	
Cortisone	20	180		535		2,97	
Extrait cortical	14	109		542		4,97	
Salicylate I.V.	11	309		388		1,25	
Salicylate intrapéritonéal	11	304		448		1,47	

posologie clinique. Par ailleurs, PAUL et al. n'ont pas observé d'inhibition de l'hyaluronidase chez le lapin.

3° Les deux séries d'expériences que nous venons de rapporter ne nous permettent pas de répondre au problème posé dans notre travail précédent; l'action anti-inflammatoire des salicylés dépend-elle de la libération d'hormones surrénales ou est-elle liée à une action directe des salicylés eux-mêmes?

Nous remercions le Fonds national de la Recherche scientifique qui nous a fourni les moyens de réaliser ce travail.

H. VAN CAUWENBERGE et J. LECOMTE

Institut de Pathologie et de Clinique médicales à l'Université de Liège, le 5 janvier 1953.

Summary

(1) Experiments on rabbit show that the permeability of the synovial membrane is altered neither by adrenal, adrenocorticotropic hormones nor by salicylates administered intravenously or intraperitoneally.

(2) These substances do not inhibit in rabbit the activity of hyaluronidase; they do not modify the diffusing power of a hemoglobin saline solution injected in the derms.

Über den adäquaten Reiz des Bogengangsystems

Nach der herrschenden Auffassung, der Breuer-Brown'schen Theorie, kommt es beim Auftreten von Winkelbeschleunigungen zu einer Trägheitsströmung der Endolymphe, die die Cupula desjenigen Bogenanges ablenkt, der in der Ebene der Drehbewegung liegt. Die nähere physikalische Betrachtung deckt jedoch noch weitere Einzelheiten auf, die nach unserer Meinung nicht übersehen werden sollten.

Fassen wir als einfachsten Fall den der Rotation des Bogengangringes um seinen Mittelpunkt und in seiner Ebene – abgesehen von einer etwa vorhandenen gleichförmigen Translation – ins Auge: im Gleichgewichtszustand – das heißt die Endolymphe ruht in bezug auf den rotierenden Ring – ist die Lage der Cupula durch das Verschwinden der Summe aller Kräfte und aller Momente gekennzeichnet: der Trägheitskräfte, der äusseren Kräfte und des Rückstellmomentes, welches danach strebt, die Cupula in ihre Normallage zu bringen.

Wird das System aus der Ruhelage angedreht, so wirken die auftretenden Kräfte auf Endolymphe und Cupula zunächst im Sinne eines Zurückbleibens gegenüber dem rotierenden Bogengangring; verschwindet die Winkelbeschleunigung, so verschwinden auch die Tangentialkomponenten der Trägheitskräfte; die Gleichgewichtslage der Cupula ist im Zustand konstanter Winkelgeschwindigkeit charakterisiert einerseits durch ihr Rückstellmoment und andererseits durch das Moment der von der Endolymphe übertragenen, tangential gerichteten und von der Winkelgeschwindigkeit abhängigen Reibungskraft. Sicher ist jedenfalls nach STEINHAUSEN¹ Versuchen am lebenden Hecht, dass bei hinreichend grosser Winkelgeschwindigkeit die Gleichgewichtslage der Cupula einer dislozierten Stellung entspricht.

Wird ein in dieser Weise gleichförmig rotierendes System retardiert bzw. gehalten, so treten wieder Tangentialbeschleunigungen auf, die jetzt zu einer Dislo-

kation der Cupula im entgegengesetzten Sinne führen. Mit diesem Richtungsumschlag geht natürlich auch der perrotatorische Nystagmus in den postrotatorischen über. Beim bzw. unmittelbar nach dem Anhalten des Systems verschwinden auch die Tangentialkräfte, aber die Endolymphe bewegt sich auf Grund ihrer Trägheit noch ein wenig in der bisherigen Richtung weiter, bis ihre Energie durch Reibung verzehrt ist. Schliesslich bringt das Rückstellmoment die Cupula wieder in ihre Normallage, wobei sie die Endolymphe wegen des nach WERNER² und STEINHAUSEN³ endolymphdichten Abschlusses gewissermassen vor sich herschiebt. Damit findet dann auch der postrotatorische Nystagmus sein natürliches Ende.

Diese physikalischen Verhältnisse gelten offenbar schon für den Fall, der allgemein angenommen wird, dass Cupula und Endolymphe dieselbe Dichte haben; dies trifft aber nicht genau zu; vielmehr ist die Dichte der Cupula anscheinend um ein geringes grösser als die der Endolymphe; sie sinkt nämlich in der Lymphe unter, hat histologisch eine bestimmte Struktur, die sich von den Deckmembranen herleitet, hat einen relativ hohen Kalkgehalt und bildet im Zentrifugierversuch einen Stauchungswulst an der zu erwartenden Stelle aus. Die Annahme eines Dichteunterschiedes zwischen Cupula und Endolymphe erklärt, wieso die Progressivreflexe vom Bogengangapparat ausgelöst werden. Es handelt sich dabei um Effekte auf geradlinige Beschleunigung, die nach MAGNUS⁴ nur bei intaktem Bogengangsystem zustande kommen; bestünde kein Dichteunterschied zwischen Lymphe und Cupula, so müsste ein Progressivreflex ausbleiben, da sich das System als Ganzes im wesentlichen wie ein starrer Körper verhalten würde. Man hätte die Progressivreflexe gern dem Otolithenapparat zugeschrieben, weil die Breuer-Brown'sche Theorie keine Erklärungsmöglichkeit für ihre Auslösung vom Bogengangapparat her bot und andererseits ein Zweifel an ihr ausgeschlossen erschien. Aber schon MAGNUS⁴ und seine Mitarbeiter stellten fest, dass die Progressivreflexe nach Abschleuderung der Otolithen bestehenbleiben, und nach LORENTE DE NÓ⁴ verschwinden sie nach Plombierung der Bogengänge, womit das Experimentum crucis gemacht ist.

Damit wäre verständlich geworden, warum das Bogengangsystem sowohl auf geradlinige als auch auf Winkelbeschleunigungen als adäquate Reize ansprechen kann. Dies vermag eine Theorie, welche alle auftretenden Effekte allein auf die Trägheitsströmung der Endolymphe zurückführen will, nicht zu erklären, und darum wurde auch die Deutung der Progressivreflexe als Bogengangeffekt wiederholt bestritten – nach den genannten Versuchen unseres Erachtens zu Unrecht.

Für unsere Auffassung spricht auch ein wichtiger Versuch LORENTE DE NÓ⁴. Er setzte ein Kaninchen exzentrisch so auf eine Drehscheibe, dass seine Nase zum Drehpunkt gerichtet war. Beim Andrehen blieb dann der Nystagmus aus, während er beim Anhalten auftrat. Nach BREUER-BROWN sollte man erwarten, dass die Cupula durch die Endolymphe sowohl beim Anhalten als auch beim Andrehen disloziert werde. Dass eine Dislokation nur beim Anhalten auftritt, lässt sich ohne

¹ W. STEINHAUSEN, Z. Laryng. Rhinol., Otol. u. ihre Grenzgebiete 17, 410 (1929); Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkde. 132, 134 (1932); Pflügers Arch. 232, 500 (1933); Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkde. 39, 19 (1935).

² W. STEINHAUSEN, Z. Laryng. Rhinol., Otol. u. ihre Grenzgebiete 17, 410 (1929); Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkde. 132, 134 (1932); Pflügers Arch. 232, 500 (1933); Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkde. 39, 19 (1935).

³ R. MAGNUS, *Körperstellung* (Berlin 1924).

⁴ R. LORENTE DE NÓ, Erg. Physiol. 32 73 (1931).