

Widerspruch mit der Theorie von RAAB<sup>6</sup>. Danach wirken Katecholamine ungünstig auf den Stoffwechsel des Myokards, was bei Entstehung von Angina pectoris eine ursächliche Rolle spielen soll. Sofern diese Hypothese richtig ist, kann man sich auch denken, dass für die schädigende Herzwirkung ein Abbauprodukt der Katecholamine verantwortlich ist, dessen Entstehung infolge Iproniazid-Wirkung gehemmt wird. Ferner bestünde die Möglichkeit, dass Iproniazid die für den Herzstoffwechsel schädliche Freisetzung von gebundenen Katecholaminen hemmt. Durch beide Mechanismen wäre die festgestellte Erhöhung des Katecholamin gehaltes erklärt. Die Frage eines eventuellen Zusammenhangs zwischen Erhöhung des Katecholamingehaltes im Herzen und günstiger Wirkung von Iproniazid bei Angina pectoris muss weiter abgeklärt werden.

A. PLETSCHER

Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 12. November 1957.

### Summary

Iproniazid causes a marked prolonged rise in the catecholaminecontent of the heart of guinea pigs. Isoniazid has a much weaker activity in this respect. This effect of iproniazid on the catecholamines of the heart is less marked in other animal species than in guinea pigs.

<sup>6</sup> Literatur siehe: W. RAAB, Die Medizinische 1953, V; 1957, I. - Advances in Cardiology, Vol. I (S. Karger Verlag, Basel und New York 1956), S. 65.

### Erythropoiesis in Nephrectomized Dog

The occurrence of anemia in cases of chronic renal insufficiency is a well-known fact; in these cases, the bone marrow is morphologically normal. In acute renal insufficiency, the situation is quite different. RICHET et al.<sup>1</sup> and ourselves observed erythroblastopenia in the marrow although nitrogen retention was similar to that of chronic cases.

In each of the 6 dogs observed up to now, disappearance of bone marrow erythroblasts was noted (see the Table).

Dogs No.	% erythroblasts										
	Before nephrectomy	Days after nephrectomy									
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	6 <sup>th</sup>	7 <sup>th</sup>	8 <sup>th</sup>	9 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>
1	43.6					0			0		
2	39.8					0					
3	20.7	1	0			0		0		0	
4	35.7					0					
5	41.6	1	1	0.5		0		0			
6	14.4		1		0	0		0			

In order to elucidate the mechanism of this phenomenon, we studied the erythropoiesis of nephrectomized dogs. These animals were kept alive for 10 to 15 days

<sup>1</sup> G. RICHET, D. ALAGILLE, and E. FOURNIER, Presse méd. 62, 50 (1954).

<sup>2</sup> A. GROLLMAN, L. B. TURNER, and J. A. MCLEAN, Arch. int. Med. 87, 379 (1951).

by use of peritoneal dialysis. The first nephrectomy was performed 10 to 20 days before the second. After the second nephrectomy, the dogs were dialysed twice or thrice daily, according to the procedure of GROLLMAN et al.<sup>2</sup>. Bone marrow was drawn regularly by iliac crest puncture.

The study of incorporation rate of Fe<sup>59</sup>, in erythrocytes confirms the absence of erythropoiesis in bilaterally nephrectomized dogs.

These results suggest that the kidney is at the origin of a highly potent erythropoietic factor. Nevertheless this hypothesis needs confirmation and further work is now being performed on the subject in this laboratory.

J. P. NAETS

Medical Clinic and Laboratory of Experimental Medicine, Brussels, August 1, 1957.

### Résumé

On observe souvent chez l'homme anurique de l'érythroblastopénie médullaire alors que dans l'insuffisance rénale chronique la moelle est normale, bien que la rétention de produits toxiques soit la même dans les deux cas.

Nous avons observé chez le chien néphrectomisé une disparition rapide des érythroblastes de la moelle osseuse; cet arrêt de l'érythropoïèse a été confirmé par l'étude de l'incorporation du Fe<sup>59</sup> chez ces animaux.

Nous en déduisons que le rein est probablement la source d'un principe érythropoïétique très actif.

### Les variations de Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, K<sup>+</sup> et [H<sup>+</sup>] du sang chez l'homme

Sous sa forme traditionnelle, la notion d'homéostasie suppose un milieu intérieur «fixe», selon la terminologie bernardienne, ou des variations «infinitesimales», pour employer un vocabulaire plus récent. Or, la variabilité se mesure et, comme nous l'avons montré dans quelques publications antérieures, en physiologie elle offre toute une gamme, allant de la stabilité relative aux amples oscillations qui distinguent la plupart des caractères biochimiques<sup>1</sup>.

Dans cette note nous allons reprendre, sur des données plus nombreuses et avec un traitement plus précis, l'étude des variations du sodium, du calcium et du potassium plasmatiques. Nous compléterons cet exposé par un sondage concernant les ions hydrogène qu'on invoque d'habitude pour illustrer la parfaite constance du milieu intérieur.

Pour le sodium, le calcium et le potassium, les analyses ont été faites sur deux échantillons de sang prélevés avec un intervalle de temps très court sur un groupe d'hommes adultes, puis, avec un intervalle d'une ou deux semaines, sur un deuxième groupe, moins nombreux, mais de composition tout à fait semblable.

Les résultats ainsi obtenus permettent de connaître directement les variations interindividuelles et d'une manière indirecte, par les coefficients de fidélité, les fluctuations des individus. Ces résultats sont réunis dans le premier tableau:

<sup>1</sup> E. SCHREIDER, Biotypologie 13, 20 (1952); Nature 171, 339 (1953). - M. SAINT-SAËNS et E. SCHREIDER, Biotypologie 18, 215 (1957).

Tableau I

Groupe et intervalle	Analyse	N	M	$\sigma$	$V'$	r	P
Sodium							
1-2 jours . . . . .	1 <sup>re</sup>	77	144,89	3,39	2,33	0,29	0,01
	2 <sup>e</sup>	77	145,58	3,21	2,20		
1-2 semaines . . . . .	1 <sup>re</sup>	32	145,98	3,96	2,71	-0,10	0,10
	2 <sup>e</sup>	32	146,54	4,55	3,10		
Calcium							
1-2 jours . . . . .	1 <sup>re</sup>	67	4,92	0,21	4,34	0,44	0,01
	2 <sup>e</sup>	67	4,87	0,21	4,24		
1-2 semaines . . . . .	1 <sup>re</sup>	24	4,88	0,22	4,52	0,38	0,05
	2 <sup>e</sup>	24	4,89	0,19	3,94		
Potassium							
1-2 jours . . . . .	1 <sup>re</sup>	73	4,42	0,39	9,03	0,33	0,01
	2 <sup>e</sup>	73	4,36	0,35	7,94		
1-2 semaines . . . . .	1 <sup>re</sup>	32	4,39	0,42	9,61	0,12	0,10
	2 <sup>e</sup>	32	4,45	0,36	8,14		

N = nombre de sujets, M = moyenne en milliéquivalents par litre,  $\sigma$  = écart quadratique,  $V'$  = coefficient de variation relative ( $\sigma/M$ ), r = coefficient de fidélité (corrélation entre les résultats de deux déterminations successives faites sur les mêmes individus), P = seuil de signification de r en termes de probabilité. Technique: pour Na et K, spectrophotomètre à flamme, pour Ca, dosage par l'ériochrome.

Pour chaque électrolyte les quatre séries d'analyses livrent des moyennes cohérentes, dont les différences ne dépassent pas celles qu'on observe d'habitude entre deux populations semblables. Les paramètres de dispersion, plus influencés par les erreurs d'échantillonage, sont moins stables. Néanmoins, ils dénotent un ordre très précis: les variations *interindividuelles* sont réduites – mais pas du tout négligeables – pour le sodium, assez importantes pour le calcium, fortes pour le potassium. Rien qu'à ce point de vue il est impossible de maintenir le concept des fluctuations infimes, pouvant être ignorées en pratique.

Quant aux variations *intraindividuelles*, les coefficients de fidélité attestent la grande inconstance du sodium et du potassium. Médiocres, tant que les prises de sang sont pratiquées avec un court intervalle de temps, les corrélations s'évanouissent dès qu'on porte l'intervalle à une ou deux semaines. Elles se présentent alors comme des résidus de calculs, à tel point que pour le sodium la corrélation devient négative ce qui, dans le contexte, n'a aucun sens.

Pour le calcium la situation est un peu différente. Les coefficients sont plus élevés et si, pour l'intervalle d'une ou deux semaines, la corrélation cesse d'être significative, il est possible, malgré tout, qu'elle soit réelle. Néanmoins, ici encore l'instabilité de l'individu apparaît considérable. Un simple raisonnement suffit pour s'en convaincre.

Avec un court intervalle de temps le calcium donne un coefficient de fidélité r égal à 0,44. Il s'ensuit que  $\sqrt{1-r^2} = 0,89$  de telle sorte qu'un pronostic basé sur les résultats

d'une première analyse n'améliore que d'onze pour cent une prévision faite au hasard (1-0,89). Il est en somme impossible de prévoir raisonnablement d'après les résultats de la première analyse ceux de la deuxième. A plus forte raison, ceci s'applique au sodium et au potassium dont les coefficients de fidélité sont plus bas.

Il importe de souligner que les différences entre deux échantillons de sang prélevés à des dates successives chez un seul et même individu peuvent dépasser largement celles qu'on trouve parfois entre les résultats de deux analyses indépendantes pratiquées sur un seul et même échantillon de sang. Autrement dit, les fluctuations intraindividuelles débordent la marge des erreurs expérimentales<sup>2</sup>.

Il n'est pas surprenant que des caractères très instables ne soient pas liés par des intercorrélations. C'est ce que montrent les chiffres du deuxième tableau:

Tableau II

Variables	N	r
Na <sup>+</sup> et K <sup>+</sup> . . . . .	72	0,12
Na <sup>+</sup> et Ca <sup>++</sup> . . . . .	68	0,09
Ca <sup>++</sup> et K <sup>+</sup> . . . . .	67	0,01

On estime parfois que si deux taux biochimiques présentent des fluctuations imprévisibles, leurs rapports obéissent au principe de la «fixité». Cependant, nous avons eu l'occasion de montrer, sur un groupe d'hommes

<sup>2</sup> M. SAINT-SAENS et E. SCHREIDER, Biotypologie 18, 215 (1957).

Tableau III

Rapport	Analyse	N	M	$\sigma$	$V'$	r	P
Na <sup>+</sup> /Ca <sup>++</sup> . . . . .	1 <sup>re</sup>	61	29,54	1,41	4,77	0,25	0,05
	2 <sup>e</sup>	61	29,89	1,55	5,18		
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> . . . . .	1 <sup>re</sup>	61	331,17	30,72	9,27	0,48	0,01
	2 <sup>e</sup>	61	336,81	27,24	8,08		
Ca <sup>++</sup> /K <sup>+</sup> . . . . .	1 <sup>re</sup>	61	11,53	1,08	9,36	0,45	0,01
	2 <sup>e</sup>	61	11,19	1,04	9,20		

Les rapports ont été établis entre Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, et K<sup>+</sup> exprimés en milliéquivalents/l. L'intervalle entre les analyses successives est de un ou deux jours.

adultes comme sur une série de chiens, que la variation interindividuelle du rapport  $K^+/Ca^{++}$  est très grande dans le sérum, et encore plus forte dans le liquide céphalorachidien<sup>3</sup>. A présent nous sommes en mesure de produire quelques résultats concernant aussi les variations intraindividuelles. Ils figurent dans le *troisième* tableau.

Les coefficients de variation relative montrent que les fluctuations interindividuelles sont encore plus grandes pour les rapports que pour les taux de  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , et  $K^+$ . Ici encore nous sommes bien loin de la «fixité». La variabilité intraindividuelle reste considérable, pour  $Na^+/Ca^{++}$  le coefficient de fidélité est faible et n'atteint pas un seuil de signification satisfaisant. Néanmoins, pour les deux autres rapports les corrélations sont plus fortes et significatives. Notamment,  $Na^+/K^+$  apparaît plus stable que  $Na^+$  et  $K^+$ . Il n'en reste pas moins vrai qu'une fois de plus une prévision basée sur l'analyse d'un échantillon de sang demeure problématique.

Toutefois, l'exemple qu'on cite d'habitude pour souligner la constance remarquable du milieu intérieur est celui du pH. Il est difficile de comprendre comment une illusion pareille a pu prendre naissance. Le pH n'est pas une réalité physico-chimique, mais une notation conventionnelle, choisie pour des raisons de commodité. Dans sa formule figure un logarithme qui supprime toute variation, ou peu s'en faut. Si on opère sur le pH on trouve, par nécessité mathématique, une variation relative pratiquement négligeable:

Tableau IV<sup>4</sup>

	<i>N</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>V</i>
pH, sang artériel	50	7,410	0,017	0,22
pH, sang veineux	50	7,370	0,015	0,20

Cependant il s'agit là d'un artefact. Si de la notation arbitraire nous revenons à la concentration en ions hydrogène, le tableau V change du tout au tout.

La variation relative de  $[H^+]$  est supérieure à celle du sodium plasmatique. Pour donner une image familière, on peut dire qu'elle est de même ordre que la variation de la taille humaine (le coefficient de variation relative est un pur nombre, indépendant des unités de mesure: il autorise donc une comparaison par. ille).

Le rôle de l'homéostasie ne consiste visiblement pas dans le fait de maintenir les fluctuations dans de limites si étroites qu'on pourrait les tenir pour «négligeables». Ce rôle, sans doute, est plus compliqué et il est permis de croire que les régulations physiologiques assurent, entre autres, des adaptations graduelles à des conditions changeantes. Nous espérons pouvoir illustrer cette hypothèse par des données concernant la régulation thermique qui, dans l'enchaînement des idées, apparaît comme la source première de la conception fixiste.

<sup>3</sup> E. SCHREIDER, Biotypologie 13, 20 (1952).

<sup>4</sup> Les chiffres du tableau IV (hommes adultes) sont empruntés à E. L. GIBBS, L. F. NIMS, W. C. LENNOX et F. A. GIBBS, J. biol. Chem. 144, 325 (1942). Nous n'y avons ajouté que les coefficients de variation relative calculés sur les paramètres publiés.

Cette conception a exagéré dans une certaine mesure l'importance du milieu intérieur, trop souvent assimilé au sang qui, en règle générale, ne vient pas en contact avec les éléments cellulaires. Elle a amoindri le rôle de la cellule, en lui attribuant une fonction en quelque sorte passive, à la merci des liquides organiques: «le sang a pour caractéristique de maintenir sa composition chimique et ses propriétés physiques très constantes; de ce fait, les conditions du fonctionnement des cellules sont parfaitement fixes»<sup>5</sup>.

Il semble, cependant, que la régulation du taux cétonique dans les organes, tout en étant coordonnée, ne dépend pas des variations du taux cétonique dans le sang<sup>6</sup>. Une conclusion analogue s'impose, sans doute, en ce qui concerne les rapports entre le potassium intracellulaire et le potassium plasmatique. On pourrait d'ailleurs multiplier les exemples. Tout ceci risque de remettre en cause la portée des analyses expérimentales ou cliniques du sang. A ce point de vue, une généralisation serait, sans doute, abusive. Mais l'opportunité d'une large révision nous semble évidente.

E. SCHREIDER

Laboratoire d'Anthropologie Physique, Paris, 9 août 1957.

#### Summary

Interindividual variability of plasma sodium, calcium and potassium is fairly high. Their reliability is low and intraindividual variability is so important that we cannot reasonably estimate, by the results of the first analysis, the results of the second one, even if the interval between taking blood samples does not exceed two days. The constancy of blood pH, usually quoted in order to illustrate the fixity of the internal environment, is a mathematical artefact, as the variability is practically suppressed by the logarithm introduced in the pH formula. If instead of pH we take the hydrogen ions concentration, we find in venous and arterial blood a relative interindividual variation which cannot be neglected. Like some previously published data, these findings show that the traditional idea of the 'practically constant' internal environment is misleading.

<sup>5</sup> B. A. HOUSSAY, Physiologie humaine (Paris 1950), p. 2.

<sup>6</sup> E. SCHREIDER, Exper. 12, 315 (1956).

#### PRO EXPERIMENTIS

#### A Method for the Electrical Stimulation and Registration of the Contractions of an Isolated Skeletal Muscle of *Periplaneta americana* L.

During research on the mode of action of iodo-, bromo- and chloroacetic acid on insects<sup>1</sup>, it was considered

<sup>1</sup> S. BETTINI and M. BOCCACCI, Sel. sci. Pap. Ist. sup. San. 1, 155 (1956). — G. NATALIZI, S. BETTINI, and M. BOCCACCI, R. C. Ist. sup. San. 20, 410 (1957). — M. BOCCACCI, G. NATALIZI, and S. BETTINI, R. C. Ist. sup. San. (in press).

Tableau V

	<i>N</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>V</i>	<i>r</i>
$[H^+]$ , sang artériel . . . . .	49	$3,763 \times 10^{-8}$	$0,131 \times 10^{-8}$	3,48	0,83
$[H^+]$ , sang veineux . . . . .	49	$4,260 \times 10^{-8}$	$0,131 \times 10^{-8}$	3,07	

*r* = corrélation entre  $[H^+]$  artériel et  $[H^+]$  veineux.