

rapports pacifiques, qui à mesure que monte leur température corporelle, cèdent la place à des rapports hostiles; cependant ils n'ont pas la même intensité qu'entre les femelles n'ayant pas été soumises à l'hypothermie.

A la restitution de la température corporelle normale, presque toutes ces femelles se comportent tout à fait normalement.

Conclusion. Le comportement maternel des rats, refroidies jusqu'au même degré d'hypothermie par le confinement, dans des récipients de diverses capacités, a été examiné par «la méthode des réactions spontanées à plusieurs stimuli».

Les changements dans le comportement maternel sont plus prononcés chez les femelles qui étaient soumises au refroidissement plus long dans le récipient de 5 litres que chez celles refroidies dans le récipient de 2 litres.

V. L. VIDOVIC et
J. ARNOVLJEVIC-BRANKOVIC

Institut de recherches médicales de l'Académie serbe des Sciences, Belgrade, le 22 juillet 1960.

Summary

The maternal behaviour in the female white rat was ascertained by the method of spontaneous reactions to several stimuli.

The observed rats were divided into two groups, and each of them was refrigerated once a day, by the method of detension, from the fourth to the seventh day after parturition, the body temperature attained being, on an average, 30°C. Females of the first group were refrigerated in recipients of the capacity of 2 l, and females of the second group in recipients of the capacity of 5 l.

Disturbances of maternal behaviour were much more pronounced in the females refrigerated in recipients of the greater capacity than of those refrigerated in smaller recipients.

STUDIORUM PROGRESSUS

Correction des erreurs de mesure en microphotométrie

La microphotométrie est le résultat de l'application à la microscope des techniques et procédés spectro-photométriques^{1,2,3}. Si la spectrophotométrie classique ne présente que peu d'incertitudes expérimentales, il n'en est pas de même de la microphotométrie qui en est, en quelque sorte, une extrapolation. Les flux lumineux sont faibles, les structures complexes et les causes physiques d'erreur nombreuses et d'importance redoutable. Les dimensions des objets microscopiques dont on désire mesurer le coefficient de transmission aux fins d'une analyse quantitative physico-chimique sont souvent comparables à la longueur d'onde de la radiation utilisée. Diffraction, diffusion, réfraction introduisent dans les mesures des erreurs qui peuvent rendre sans valeur les résultats obtenus avec le plus grand soin. Ajoutons à ces trois causes d'erreurs la forme des objets mesurés, les variations d'épaisseur, même faibles, de la préparation d'un point à un autre; citons en outre les erreurs d'homogénéité et de recouvrement, ainsi que celles dues au manque de linéarité de la plupart des systèmes photométriques. On comprendra sans difficulté que si l'on désire obtenir des résultats expérimentaux valables, il est indispensable de corriger ces résultats⁴. Ces corrections doivent porter sur les points suivants:

- 1) diffusion;
- 2) variations d'épaisseur;
- 3) homogénéité et recouvrement;
- 4) forme des objets;
- 5) diffraction;
- 6) diffraction et indice;
- 7) linéarité.

Les calculs de correction des résultats sont longs, malgré les très appréciables commodités des formules de synthèse et des graphiques correspondants. Les corrections calculées pour le domaine visible, radiations de longueur d'onde moyenne de 500 mμ sont aussi valables sans de grosses modifications dans le proche ultra-violet. En effet, on tend actuellement à étendre le domaine spectral intéressant la microphotométrie dans la direction des rayonnements ultra-violets. Il importe de se souvenir que les résultats de mesures microphotométriques en lumière ultra-violette, tout en étant entachés des mêmes erreurs que ceux des mesures dans le domaine visible, peuvent être totalement faussés par des phénomènes imprévisibles de fluorescence. Cette fluorescence peut être due non seulement aux substances intéressantes l'expérimentateur, mais également à la préparation elle-même (tissus, membranes cellulaires, produits de fixation, etc.).

Beaucoup d'expérimentateurs, dans un désir très compréhensible d'alléger leur travail, font appel à des dispositifs d'enregistrement des résultats qui vont du simple galvanomètre enregistreur au système «Flying-Spot» de la télévision^{5,6}. Ces dispositifs compliquent dans beaucoup de cas l'instrumentation, sans conférer aux résultats une valeur scientifique supérieure, du fait que dans chaque cas, et pour tous les points de mesure, les corrections sont indispensables.

Les calculs de corrections sont basés sur l'observation minutieuse de chaque point de mesure, et rien ne saurait remplacer l'expérimentateur dans cette fonction de juge d'une «situation microphotométrique» dans la préparation qu'il place sous son microscope.

Rappelons également qu'il est pratiquement impossible pour des raisons physiques d'attribuer une valeur quelconque aux résultats de mesures microphotométriques d'objets dont les dimensions sont inférieures à environ 1,2 fois la longueur d'onde du rayonnement utilisé. Pour λ = 500 mμ, cela nous impose comme limite inférieure dans l'échelle des dimensions d'objet: 0,6 μ. Pour λ = 200 mμ, domaine ultra-violet, limite 0,24 μ.

L'application des procédés statistiques et du calcul des probabilités aux mesures microphotométriques pourrait laisser croire que l'on peut éviter les calculs de correction. Il apparaît immédiatement que vu les écarts considérables qui peuvent exister entre les résultats de mesures, le nombre des cas examinés doit être élevé, le nombre des points de mesure pouvant atteindre plusieurs milliers, pour que l'on puisse égaler la valeur de la déviation standard SD à l'erreur technique due à l'appareillage. Le calcul de la déviation standard comporte la sommation

$$\sum_{i=1}^n (\bar{T} - T_i)^2$$

où n est le nombre de cas; \bar{T} est le coefficient moyen de transmission; $\bar{T} = \sum T_i/n$; T_i est le coefficient de transmission au point i.

¹ R. C. MELLORS, *Analytical Cytology* (McGraw Hill Book Company Inc., New York 1955).

² A. H. BENNETT, H. JUPNICK, H. OSTERBERG et O. W. RICHARDS, *Phase Microscopy* (John Wiley and Sons Inc., New York 1951).

³ F. H. KASTEN, *Exp. Cell Res.* 19, 93 (1960).

⁴ W. GRAMPE et O. HALLEN, *Exp. Cell Res.* 19, 83 (1960).

⁵ T. CASPERSSON, *Skand. Arch. Physiol.* 73, Suppl. 8, 1 (1936).

⁶ K. ANTENEN, *Exper.* 14, 190 (1958).

Les calculs correspondants sont en définitive encore plus longs et fastidieux que ceux des corrections diverses que nous proposons, et la valeur scientifique des résultats peut être, malgré la statistique, très réduite: en effet, si nous supposons que tous les *facteurs*, sauf le coefficient de transmission, restent *rigoureusement semblables*, nous avons toujours dans les mesures une *erreur systématique*. Cette erreur systématique comprend des facteurs:

de type *multiplicatif* k (forme, diffraction);
de type *additif* a (diffusion, recouvrement).

Soient les mesures $T_1, T_2, T_3, \dots, T_n$. En réalité, dans les conditions idéales précédemment décrites (constance des facteurs d'erreur), on a

$$k T'_1 + a, \quad k T'_2 + a, \quad k T'_3 + a, \dots \quad k T'_n + a$$

le calcul statistique nous donne une valeur moyenne probable:

$$T = [k \bar{T}' + a] \pm SD.$$

On voit donc que le terme \bar{T}' , qui seul nous intéresse, est toujours accompagné des facteurs k et a . Le terme \bar{T}' est celui sur lequel doivent être basés tous les calculs de la concentration chimique qui constituent le but final de la plupart des travaux microphotométriques. Il importe donc de connaître les termes k et a pour réduire la valeur observée du coefficient de transmission à sa valeur réelle (calculs de correction).

On pourrait supposer que les mesures relatives échappent à cette nécessité d'une correction; il n'en est rien, et voici pourquoi:

Soient les mesures T_1 et T_2 qui sont en réalité

$$k T'_1 + a \quad \text{et} \quad k T'_2 + a.$$

Dans tous les cas, sauf si $k = 1$ et $a = 0$, ce qui est irréalisable pratiquement, on peut écrire

$$\frac{T'_1}{T'_2} \neq \frac{k T'_1 + a}{k T'_2 + a}.$$

En microphotométrie, on travaille souvent à l'aide de deux longueurs d'onde différentes sur le même objet:

Soient les mesures T_{λ_1} et T_{λ_2} qui sont en réalité

$$k_1 T'_{\lambda_1} + a_1 \quad \text{et} \quad k_2 T'_{\lambda_2} + a_2.$$

Le rapport de ces grandeurs est toujours différent de $T'_{\lambda_1}/T'_{\lambda_2}$. Prenons maintenant un autre point de mesure avec lequel on désire effectuer une comparaison. On a, comme précédemment pour ce deuxième point

$$k_1 T^*_{\lambda_1} + a_1 \quad \text{et} \quad k_2 T^*_{\lambda_2} + a_2.$$

Quels que soient les rapports calculés, le résultat est différent de celui que nous recherchons, car il est impossible d'éliminer les termes k_1, k_2, a_1, a_2 .

$$\begin{aligned} \frac{T'_{\lambda_1}}{T'_{\lambda_2}} &\neq \frac{k_1 T'_{\lambda_1} + a_1}{k_2 T'_{\lambda_2} + a_2} \\ \frac{T^*_{\lambda_1}}{T^*_{\lambda_2}} &\neq \frac{k_1 T^*_{\lambda_1} + a_1}{k_2 T^*_{\lambda_2} + a_2} \\ \frac{T'_{\lambda_1}}{T^*_{\lambda_1}} &\neq \frac{k_1 T'_{\lambda_1} + a_1}{k_1 T^*_{\lambda_1} + a_1} \end{aligned}$$

etc.

Si les mesures microphotométriques sont effectuées dans des conditions rigoureusement identiques, sur des objets également identiques, les valeurs observées des coefficients de transmission peuvent conduire à l'établissement d'une valeur moyenne sur laquelle on effectuera un ensemble unique de corrections, valables pour tous les objets mesurés. Il est donc possible d'affirmer que, dans tous les cas, les mesures microphotométriques précises nécessitent des calculs de corrections. Nous avons établi un ensemble de graphiques et de tableaux qui permettent d'apporter aux résultats expérimentaux les corrections nécessaires. Cet ensemble, et les calculs qui s'y rapportent, étant trop vaste pour trouver place dans un article introductif comme celui que nous présentons ici, nous nous bornerons à fournir un exemple pratique de mesure et de correction du résultat.

Exemple. 1) *Données de l'observation.* Nous observons une préparation d'épaisseur moyenne 8μ , contenant un objet sphérique de diamètre 4μ (rayon 2μ). La mesure du coefficient de transmission, exécutée avec un faisceau de lumière monochromatique $500\text{ m}\mu$, à l'aide d'un objectif achromatique d'ouverture numérique 0,65 donne le résultat $37,2\%$. La tache d'analyse a un rayon égal à $2,25\mu$ ($\varnothing 4,5\mu$) et les indices de la préparation et de l'espace frontal de l'objectif sont respectivement $1,5 = n_1$ et $1,0 = n_2$.

La mesure du coefficient moyen de transmission \bar{T}_E normalisé donne $\bar{T}_E = 40\%$. Pour cette mesure, le rayon du faisceau d'analyse a été porté à 40μ ($80\mu\varnothing$).

2) *Correction de linéarité:* résultats: $37,2\% \rightarrow 24,2\%$; $40\% \rightarrow 27\%$. Les résultats $24,2\%$ et 27% sont les résultats bruts.

3) *Correction de diffusion.* $\epsilon = 0,64$. L'erreur atteint donc 64% et le coefficient de transmission réel est plus faible que $24,2\%$ de 64% de sa valeur. Le coefficient réel de transmission, non encore corrigé des erreurs de recouvrement, d'homogénéité, de diffraction et d'indice est donc $24,2 \cdot [100 - 64]/100 = 8,7\%$.

4) *La partie centrale mesurée n'est pas homogène*, puisque le faisceau déborde autour de l'objet et que l'épaisseur de l'objet est inférieure à celle de la préparation. La correction d'*homogénéité et de recouvrement* donne, en tenant compte de $\bar{T}_E = 27\%$, au lieu de $8,7\%$, la valeur $7,9\%$.

5) La *correction de diffraction et d'indice* montre que le résultat de la mesure est trop élevé de $2,8\%$ de sa valeur. Après correction, on obtient la valeur $7,7\%$.

6) *La forme sphérique* entraîne la nécessité d'une correction importante puisque le coefficient de transmission d'une sphère absorbante passe de 100% , lorsque les rayons sont tangents à la sphère, à $T_E\%$ pour les rayons centraux. Nous observons donc une valeur moyenne du coefficient de transmission qui est, dans notre exemple, $7,7\%$. La valeur centrale du coefficient de transmission est dans ce cas de $3,3\%$ au lieu de $7,7\%$.

Seule cette *valeur centrale* $T_{\text{centrale}} = 3,3\%$ peut être utilisée pour des déterminations de concentrations chimiques, car elle est définie pour une épaisseur connue de l'objet (épaisseur = diamètre).

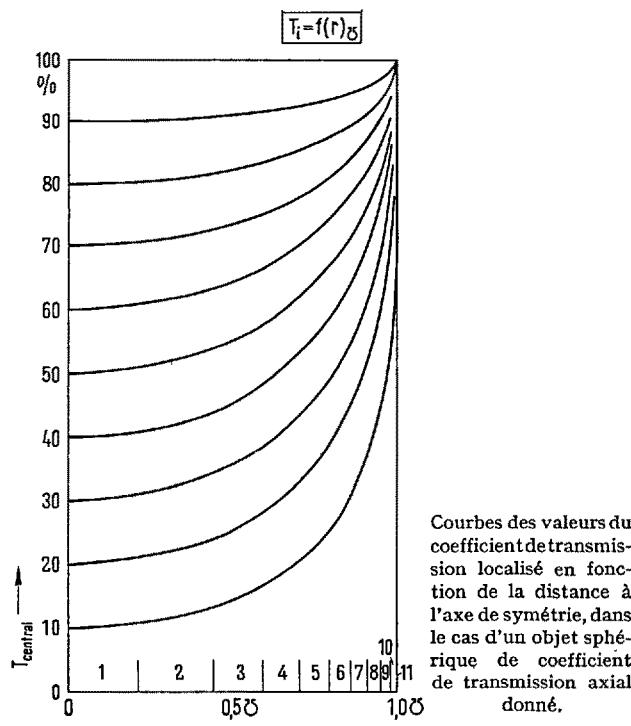
On remarque que le résultat de la mesure, même corrigé de l'erreur de linéarité ($24,2\%$) est faux de $24,2/3,3 \cdot 100 = 734\%$.

⁷ Des copies du texte original complet en nombre limité sont à la disposition des intéressés.

⁸ Adresse présente de l'auteur: «La Rotonde», Bévilard BE (Suisse).

Pour conclure, mentionnons que ces calculs font appel aux théories physiques suivantes: a) diffusion; b) absorption; c) décroissance exponentielle et valeur moyenne des fonctions correspondantes; d) diffraction par des écrans circulaires; e) réfraction et déformation correspondante des lobes de figures de diffraction; f) circuits électroniques non linéaires.

Nous avons étudié en outre le problème de l'automatisme^{5,6} en microphotométrie et avons pu établir que l'automatisation d'un microphotomètre ne peut se faire qu'au dépens de la précision des mesures ou de la rapidité du travail, sans pour cela offrir des garanties accrues de validité des résultats scientifiques obtenus⁷.



J. P. VIRET⁸

Laboratoire de Microscopie appliquée Wild, Heerbrugg (Suisse), le 8 janvier 1960.

Summary

The author deals with the errors occurring in microphotometric measurements and their correction. Even in measurements for comparative purposes, they are unavoidable.

STUDIORUM PROGRESSUS

Serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein»

Einleitung. Die schon im Altertum von der hippokratischen Schule geäusserte Ansicht einer humoralen Ätiologie der Geisteskrankheiten hat sich im Zeitalter der exakten Wissenschaften nur zögernd einzuführen vermocht. Versuche, die Pathogenese endogener Psychosen durch somatische Veränderungen zu begründen, sind zwar schon vor Ende des letzten Jahrhunderts von GRIESINGER¹

und THUDICHUM² unternommen worden; es waren jedoch erst die auf den frühen Befunden von BUSCAINO³, GEORGI⁴, BERINGER⁵, GJESSING⁶ und anderen aufbauenden Untersuchungen der letzten 2 bis 3 Jahrzehnte, welche die Vorherrschaft der psychopathologischen und hirnanatomischen Betrachtungsweise brachen und zur biochemischen Erforschung der Psychosen anreizten. Eine nicht geringe Rolle spielten dabei auch die seit jener Zeit und bis heute in stets sich mehrender Zahl entdeckten Halluzinogene, meist pflanzliche Indolalkaloide und ihre chemischen Abwandlungsprodukte. Deren Einnahme ermöglicht es, bei normalen Probanden modellmäßig eine vorübergehende Psychose zu erzeugen und deren Mechanismus und Symptomatologie zu studieren.

Die heutige Situation der biochemischen Schizophrenie-Forschung ist charakterisiert durch eine Vielfalt «konkurrirender» Arbeitshypothesen, welche die Pathogenese dieser Erkrankung durch Stoffwechselstörungen – sei es im Bereich niedermolekularer Körper (Amine, Indole, Catechol usw.), sei es im Bereich hochmolekularer Wirkstoffe (Hormone, Eiweiße, insbesondere Enzyme) – zu erklären versuchen. Keine dieser Hypothesen ist bisher über das Stadium unbewiesener Annahmen hinaus gediehen⁷.

Die 1957 von HEATH⁸ vorgebrachte «Taraxein»-Hypothese durfte eine Zeitlang als besonders attraktiv gelten, schien es doch erstmals gelungen, aus Körperflüssigkeiten Schizophrener einen chemisch umschreibbaren Stoff, genannt Taraxein, zu isolieren, der im Modellrauschversuch an gesunden Freiwilligen kurzfristig zu einem schizophrenehähnlichen Zustand führt. Taraxein habe die Eigenschaft einer Phenolase und soll zur Bildung abartiger, toxischer Stoffwechselprodukte führen oder indirekt durch Beeinflussung der Blut-Hirnschranke wirken⁹. Es wird bei der Fraktionierung der Serum eiweiße mittels Ammoniumsulfat neben Coeruloplasmin in der Gruppe der α_2 -Globuline erhalten. Sein Molekulargewicht soll nach HEATH und MARTENS etwas grösser sein (etwa 180 000) als dasjenige von Coeruloplasmin (etwa 150 000)¹⁰. Als Eiweißkörper müsste Taraxein antigen wirken.

Mit Hilfe der Immunelektrophorese ist es möglich, Coeruloplasmin neben weiteren 18–19 Eiweißfraktionen nachzuweisen^{11–13}. Die Methode gestattet, bei Verwendung nativen Serums als Antigengemisch, niedrige Eiweiß-Konzentrationen bis etwa 10 mg% (entsprechend 0,1 γ pro Ansatz) zu erfassen¹⁴. Auf Grund dieser Überlegungen schien es gegeben, im Serum Schizophrener eventuell vorhandenes Taraxein immunelektrophoretisch

¹ R. GRIESINGER, *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten* (Wreden, Braunschweig 1845).

² J. W. L. THUDICHUM, *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain* (Balliere, Tindall and Cox, London 1884).

³ V. M. BUSCAINO, Riv. pat. nerv. ment. 27, 178 (1922).

⁴ F. GEORGI, Arch. Psychiat. 71, 55 (1924).

⁵ K. BERINGER, *Der Mezcalinrausch* (Springer, Berlin 1927).

⁶ R. GJESSING, Arch. Psychiat. 96, 319 (1932).

⁷ Zusammenfassende Übersicht siehe S. S. KETY, Science 129, 3362 (1959).

⁸ R. G. HEATH, S. MARTENS, B. E. LEACH, M. COHEN und C. ANGEL, Amer. J. Psych. 114, 14 (1957).

⁹ R. G. HEATH, Internat. Rev. Neurobiol. 1, 300 (1959).

¹⁰ R. G. HEATH und S. MARTENS, persönliche Mitteilung.

¹¹ P. GRABAR und C. WILLIAMS, Biochem. biophys. Acta 10, 193 (1953).

¹² J. J. SCHEIDECKER, Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).

¹³ J. URIEL, H. GOTZ und P. GRABAR, J. suisse Méd., Suppl. 14, 431 (1957).

¹⁴ E. GUGLER, G. VON MURALT und R. BUETLER, Schweiz. med. Wschr. 89, 703 (1959).