Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 119 (1938)

Artikel: Le problème de l'Anoxémie

Autor: Roulet, Frédéric

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-90420

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Le problème de l'Anoxémie

Par

le Docteur Frédéric Roulet
Priv.-Doc. à l'Université de Bâle, Prosecteur à l'Institut pathologique

Conférence plénière faite à la 119me Session de la Société helvétique des Sciences Naturelles, Coire 1938

Depuis l'époque où Sivel, Crocé-Spinelli et Tissandier entreprirent leur ascension en ballon libre (15 avril 1875) qui leur permit d'atteindre l'altitude de 8790 m, mais qui coûta la vie à deux d'entre eux, la question du manque d'oxygène n'a cessé de préoccuper les aéronautes et les savants. C'est à un Français également, à Paul Bert, que l'on doit les premières observations scientifiques sur les effets de la pression barométrique. Dans un ouvrage devenu classique sur la pression barométrique (1878), Paul Bert a posé la première pierre de l'édifice actuel de la physiologie du climat de haute montagne, une grande partie de ses résultats expérimentaux ayant été confirmés par la suite. C'est lui qui attira le premier l'attention sur le rôle que joue le manque d'oxygène dans la pathogénèse de divers phénomènes pathologiques observés chez l'homme ou chez les animaux soumis à une raréfaction progressive de l'air, c'est-à-dire à une dépression barométrique. Les recherches ultérieures se sont occupées plus particulièrement des échanges respiratoires, du métabolisme, de la circulation sanguine, des réactions du système nerveux et de questions connexes, qui offrent une valeur théorique d'une part et pratique d'autre part, surtout si l'on songe à l'importance de tels facteurs pour l'aéronautique.

L'on peut se demander quel intérêt l'anatomo-pathologiste peut avoir à de tels problèmes qui sont d'ordre physiologique; nous verrons qu'une déficience d'oxygène, une hypoxémie, géné-

rale ou locale, dépendant de façon plus ou moins nette de facteurs circulatoires, peut provoquer au niveau des divers tissus des désordres graves qui se manifestent non seulement par des troubles fonctionnels, mais aussi sous forme de lésions anatomiques. L'étude de ces lésions est à l'ordre du jour plus que jamais, du moment que l'aéronautique moderne s'efforce de plus en plus, pour des raisons tant pratiques que stratégiques, à déplacer les lignes de vol à de hautes altitudes; à partir d'une certaine hauteur se manifestent chez les pilotes des troubles comparables à ceux qui furent observés à la fin du siècle dernier par Paul Bert, Löwy, Haldane, von Hasselbach et d'autres dans leurs expériences effectuées au moyen de chambres pneumatiques; ces expériences sont aujourd'hui des plus actuelles, leur application est devenue courante pour les examens physiologiques auxquels sont soumis les élèves pilotes des écoles d'aviation militaire et civile.

Parmi les pionniers de la physiologie des hautes altitudes, il convient de citer encore Marcet et Viault, dont les observations sur l'élévation du nombre des globules rouges au cours d'un voyage dans les Andes péruviennes sont classiques, les travaux des Suisses Miescher, Egger, Jaquet, ceux de Mosso et de ses collaborateurs, entrepris au Mont-Blanc et à la cabane « Regina Margherita » puis à l'Institut du Col d'Olen dans le massif du Mont-Rose, les recherches de Kronecker (1894) et de Zuntz et tout particulièrement aussi celles de Adolf Löwy. Nous pouvons considérer Löwy comme l'un des premiers physiologistes qui reconnut l'intérêt de la physiologie du climat de haute montagne; son activité au cours des dix années pendant lesquelles il dirigea l'Institut de recherches de Davos a enrichi nos connaissances non seulement dans le domaine de la climatophysiologie, mais ses travaux et ceux de ses collaborateurs ont fourni le point de départ d'une foule de recherches actuelles en faisant ressortir le rôle prépondérant de la raréfaction de l'air, de l'hypoxémie, dans divers processus pathologiques dont nous nous occuperons tout à l'heure. Si la climatophysiologie de l'altitude est devenue plus que jamais un problème actuel, c'est certainement grâce à l'activité inlassable et à l'esprit actif du chercheur que fut Adolf Löwy, à la mémoire duquel nous tenons à rendre hommage ici.

Les travaux consacrés aux nombreuses modifications apportées à l'organisme par le manque d'oxygène sont pour la plupart,

comme nous l'avons dit, d'ordre physiologique : ainsi furent étudiés tout d'abord les phénomènes d'hyperventilation et d'augmentation de l'amplitude respiratoire, la tachycardie et l'augmentation du débit cardiaque. Cette augmentation du débit ventriculaire en particulier augmente parallèlement à la diminution de la teneur en oxygène de l'air inhalé, c'est-à-dire en relation indirecte de la pression barométrique (Gollwitzer-Meier, Harrison). Les nombreux travaux de Barcroft sur les dépôts sanguins et ceux de Hering et de son école sur les éléments régulateurs de la pression artérielle ont fait ressortir l'importance des mécanismes circulatoires qui règlent la constance de l'apport d'oxygène aux organes selon leurs besoins momentanés; l'on sait entre autre que l'organisme est capable de faire sortir de la circulation une certaine quantité de sang qui est mis en réserve, en dépôt pour ainsi dire dans des territoires vasculaires déterminés (rate, pannicule adipeux, foie). Ce sang est repris par la circulation en cas de besoin; ainsi peut s'observer au cours d'une déficience d'oxygène, d'une hypoxémie, un déplacement considérable de la masse sanguine qui quitte la région splanchnique afin de compenser en quelque sorte par une augmentation de la masse circulante la déficience d'oxygénation de l'hémoglobine. Seule toutefois une intégrité de l'appareil nerveux dans le domaine splanchnique permet de semblables compensations (Gollwitzer-Meier). On constate donc lors d'un séjour de courte durée sous pression barométrique basse, avec raréfaction d'oxygène de l'air, des troubles concernant surtout la fonction respiratoire et la circulation sanguine dans son ensemble. Si le séjour à l'altitude se prolonge ou si l'on laisse pendant plus de 48 heures des animaux de laboratoire dans une chambre pneumatique, on observe toute une série de phénomènes qui sont d'une part le résultat d'une accomodation et d'autre part le résultat de troubles fonctionnels et anatomiques plus ou moins graves selon la pression barométrique envisagée. Ces troubles résultent d'un côté du manque d'oxygène, de l'hypoxémie, et se manifestent au niveau de certains organes dont le besoin physiologique en oxygène est particulièrement élevé; ils sont aussi la conséquence de troubles profonds du métabolisme, troubles qui intéressent tout particulièrement la dégradation des hydrates de carbone, dont certains produits intermédiaires, tels que des dérivés de l'acide lactique, sont capables de se fixer à des

groupes aminés et dont la chimie est loin d'être éclaircie. Il s'agit ici de l'un des chapitres les plus intéressants et les plus compliqués de la chimie biologique, où les phénomènes de synthèse organique jouent le rôle principal. Je n'ai pas la prétention de vous en entretenir. Retenons seulement, pour y faire appel plus tard, que la condensation de dérivés du glyoxal avec de l'ammoniaque et de la formaldéhyde est importante pour les synthèses de dérivés de l'imidazol; nous rencontrons dans l'organisme des substances où le groupement de l'imidazol entre en considération, ainsi dans l'histamine, dont les propriétés biologiques déclenchent probablement des troubles vasculaires que nous allons étudier par la suite.

L'on sait que le besoin d'oxygène des différents territoires de l'économie n'est pas le même et que certains organes, comme le cœur ou le système nerveux central de même que tous les organes en hyperfonction utilisent davantage d'oxygène pour subvenir à leur dépense d'énergie; on peut dire que ces organes sont avides d'oxygène. Il est évident que c'est à leur niveau que l'on rencontrera les lésions fonctionnelles et anatomiques les plus intenses : Tout organe en travail ou en hyperfonction est en danger lorsque cette avidité pour l'oxygène ne peut être satisfaite (Rein). Il est bien évident aussi que des phénomènes d'adaptation entrent en jeu ici : l'homme et les animaux s'habituent à vivre à de hautes altitudes lorsqu'ils sont soumis à un entraînement progressif, ceci grâce à un balancement fort compliqué des échanges gazeux. Nous savons que chez l'homme et la plupart des mammifères les premiers symptômes graves d'hypoxémie s'installent lorsque la pression barométrique atteint 300 mm Hg (7000 m environ): ils augmentent progressivement d'intensité et conduisent à des symptômes graves entraînant la mort aux environs de 200 mm Hg (9000 m environ). Comme dans beaucoup d'autres phénomènes pathologiques nous devons nous attendre à ce que ces troubles soient tout d'abord et principalement d'ordre fonctionnel, sans modifications grossières de la structure tissulaire; une hypoxémie d'une certaine durée entraînera par contre des troubles graves traduits par des lésions anatomiques. Ce sont ces lésions qui retiendront notre attention au cours de cet exposé; nos connaissances actuelles sur les recherches de la pathologie expérimentale de l'hypoxémie en formeront le point de départ, et nous cherche-

rons par la suite des analogies dans l'anatomie pathologique humaine.

Les expériences de LEWINSTEIN (1896) et celles de VON SCHRÖTTER (1902) ont montré que l'abaissement de la tension de l'oxygène dans l'air inspiré a pour résultat une dégénérescence graisseuse du foie et des fibres musculaires cardiaques; VON SCHRÖTTER avait émis l'hypothèse qu'il s'agissait ici d'un ralentissement du métabolisme accompagné d'hyperproduction d'acide lactique. Des résultats identiques furent obtenus plus tard (1926) par Mlle ROSIN, dont les expériences presque contemporaines de celles de CAMPBELL, peuvent être considérées comme les premières recherches systématiques sur les lésions anatomiques au cours de l'anoxémie. La première modification que l'on observe déjà après 36—48 heures d'un séjour à une pression barométrique de 300 mm Hg est une surcharge graisseuse du foie localisée au centre des lobules, suivie d'une véritable dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques centrolobulaires. Cette manifestation massive d'un trouble fonctionnel est précédée, comme l'a montré Mlle ROSIN, dans des expériences entreprises à Davos sous ma direction, par une altération marquée du chondriome de la cellule hépatique : comme pour beaucoup d'autres lésions anatomiques, des lésions des mitochondries précèdent les premiers symptômes de dégénérescence; ainsi l'on rencontre des cellules clarifiées, à mitochondries trabéculaires, groupées à la périphérie des épithelia hépatiques, bien avant l'apparition des premières gouttelettes graisseuses. Cette dégénérescence graisseuse est un phénomène passager : elle s'atténue et disparaît progressivement si les animaux s'habituent aux nouvelles conditions atmosphériques ou si on les retire de l'expérience. Il ne s'agit donc que de l'expression anatomique d'une lésion fonctionnelle, marquée par un trouble métabolique de l'azote avec augmentation de l'azote résiduel et par un arrêt passager des combustions locales avec accumulation de corps gras, de phosphatides en particulier.

Si l'hypoxémie dure plus longtemps ou si l'on abaisse encore la pression barométrique, on observe l'apparition de lésions plus importantes : il s'agit d'une nécrose cellulaire, phénomène irréversible et caractérisé par la coagulation du cytoplasme. Ces nécroses atteignent également le centre des lobules hépatiques et sont précédées dans la règle par la dégénérescence graisseuse de la cel-

lule; elles sont entourées par la suite d'une zone cellulaire à forte surcharge grasse. Les expériences de Luft ont confirmé ces données. Il n'est pas étonnant que la nécrose des cellules hépatiques atteignent la zone centrolobulaire, car à ce niveau le sang de la circulation porte a déjà libéré la plus grande partie de son oxygène et se trouve surchargé de CO_2. Il s'agit donc ici d'une lésion anoxémique pure. Nous avons d'ailleurs pu montrer avec Löwy que si l'on établit chez des cobayes au niveau du foie une hyperémie et que l'on soumette ces animaux à une dépression barométrique violente, on n'obtient qu'une légère dégénérescence graisseuse, sans nécrose, ce qui prouve l'importance du facteur anoxémique.

Notons en passant qu'une interruption d'expériences semblables est suivie d'une restitution complète de l'état anatomique du lobule hépatique. Deux jours après le retour à une pression normale, des animaux soumis préalablement à une dépression de 330—230 mm Hg présentent des phénomènes de réparation très nette au niveau du foie, avec multiplication des cellules hépatiques, déblaiement des cellules nécrosées et l'on peut finalement observer une minime cicatrice fibreuse. Si par contre les nécroses sont très intenses et fort étendues, la mort peut aussi survenir quelques jours après l'arrêt de l'expérience avec tous les symptômes d'une insuffisance hépatique.

Le foie, organe particulièrement sensible au manque d'oxygène, montre chez l'homme aussi les premières lésions imputables à une anoxémie locale; l'on connaît depuis longtemps la dégénérescence graisseuse des zones centrolobulaires dans toutes les anémies graves. Askanazy l'a décrite l'un des premiers dans l'anémie pernicieuse; Rössle a reconnu le premier l'importance du facteur hypoxémique ou anoxémique dans la pathogenèse de cette dégénérescence graisseuse dans diverses formes d'anémies (anémies secondaires, cachexie cancéreuse, infections aiguës) : Les globules rouges qui parviennent au lobule hépatique par la zone périphérique abandonnent à ce niveau la plus grande partie de leur oxygène, de sorte que les zones centrales fonctionnent avec un déficit d'oxygène et ne brûlent plus les graisses qui s'accumulent. « Tous les processus qui provoquent ou favorisent une déficience d'oxygène doivent être pris en considération pour expliquer l'apparition d'une dégénérescence graisseuse centrolobulaire»

(Rössle, 1907). Il est probable qu'une partie des dégénérescences graisseuses observées dans les cirrhoses du foie soit la conséquence de ce mécanisme; nous ne devons pas oublier en effet que le sang porte est du sang veineux, relativement pauvre en oxygène, et que tout remaniement pathologique de la structure hépatique entraîne un trouble circulatoire plus ou moins marqué, favorisant l'anoxémie locale. Tous les poisons qui entravent les phénomènes d'oxydation, comme le phosphore, l'arsenic, le chloroforme, l'oxyde de carbone, provoquent au niveau du foie l'apparition de lésions semblables, avec ou sans nécroses, ce qui confirme les faits établis par les expériences de Rosin, Campbell, Luft et d'autres. Il est rare que l'on rencontre chez l'homme des anoxémies directes graves, mortelles, par insuffisance d'oxygène dans l'air inspiré, les intoxications à l'oxyde de carbone étant mises à part. Une maladie du poumon, la tuberculose pulmonaire, serait capable d'amener progressivement un état hypoxémique, lorsqu'une grande partie de la surface respiratoire est détruite. Ici interviennent des phénomènes de compensation et de plus des phénomènes de stase veineuse au niveau du foie avec dégénérescence graisseuse dans la périphérie des lobules, ce qui complique l'appréciation des images rencontrées. Dans certains cas toutefois, tout particulièrement lorsqu'un pneumothorax spontané complique de façon plus ou moins aiguë l'évolution d'une tuberculose pulmonaire chronique, on peut observer, en dehors de tout trouble circulatoire au niveau du foie une dégénérescence graisseuse et des foyers de nécroses que l'on ne peut expliquer autrement que par l'intervention d'une anoxémie grave (2 observations personnelles de matériel de Davos).

Le foie n'est pas le seul organe atteint par une déficience d'oxygène. Ainsi que l'ont montré déjà les expériences de Paul Bert et toutes les recherches physiologiques dont nous avons sommairement fait mention, l'appareil circulatoire est toujours atteint; le myocarde présente en particulier des lésions fort remarquables, d'autant plus intéressantes qu'elles concordent également avec des modifications qui sont bien connues en pathologie humaine. Le cœur augmente de volume et subit une hypertrophie assez considérable au cours de l'accoutumance à la dépression barométrique : les expériences de Lintzel et Radeff ont montré que chez de jeunes rats le poids du cœur peut augmenter de

30—40 %; VAN LIERE obtint chez des cobayes après un séjour de 105 jours dans une atmosphère maintenue à une tension d'oxygène de 10,5—12,25 % une augmentation du poids du cœur pouvant atteindre 150 % ! Beaucoup plus importantes du point de vue de l'anoxémie sont les modifications histologiques des fibres myocardiques : LEWINSTEIN, VON SCHRÖTTER et CAMPBELL avaient déjà attiré l'attention sur la dégénérescence graisseuse du myocarde; Mlle ROSIN a retrouvé cette lésion chez tous les animaux soumis à une dépression barométrique; souvent même elle précède les modifications hépatiques. C'est aux élèves de BÜCHNER, à LUFT en particulier, que l'on doit une étude approfondie des lésions cardiaques au cours de l'anoxémie. Il s'agit ici, tout comme dans le foie, de nécroses, de lésions irréversibles, atteignant en particulier les muscles papillaires et la pointe du ventricule gauche, de même que la portion gauche du septum interventriculaire. Ces nécroses sont caractérisées par une fonte progressive du myoplasme avec formation de blocs hyalins et vitreux; elles sont généralement suivies d'une réaction leucocytaire plus ou moins intense et d'une prolifération fibroblastique. Des lésions exactement superposables, offrant non seulement la même image histologique mais aussi la même localisation, ont été observées par CHRIST dans l'intoxication expérimentale à l'oxyde de carbone. On les retrouve aussi chez des animaux anémisés ou non, soumis à un effort musculaire considérable, chez lesquels se produit une déficience aiguë de la circulation des artères coronaires (BÜCHNER, VON LUCADOU), ce que l'on nomme en clinique une crise d'angine de poitrine. Les recherches de l'école de BÜCHNER se basent sur les expériences du physiologiste REIN sur la physiologie de la circulation coronaire. REIN a montré que le cœur, comme tout autre organe, règle sa circulation propre selon le travail qu'il fournit : la circulation coronaire augmente d'intensité au moment d'un effort, elle diminue au repos. Une insuffisance coronaire se produira donc dès que le muscle cardiaque ne sera pas vascularisé dans la mesure de ses besoins, c'est-à-dire lorsqu'il se produit, par défaut circulatoire, une anoxémie momentanée du myocarde. Ceci peut provoquer une crise d'insuffisance coronaire, comme l'ont admis en 1928 déjà KUFER et RESNIK et comme l'ont prouvé expérimentalement S. DIETRICH et SCHWIEGK chez le chien. Ces auteurs ont étudié au cours d'une déficience d'oxygène réglable

les modifications apportées à l'électrocardiogramme, c'est-à-dire à la courbe enregistrant le courant d'action du cœur. Ils ont pu montrer que l'onde T de l'électrocardiogramme, habituellement positive, tend à devenir négative; le complexe ST devient progressivement aplati et finalement négatif; si l'hypoxémie augmente, on observe tout comme dans la crise aiguë d'angine de poitrine chez l'homme, suivie d'infarctus du myocarde, un électrocardiogramme dans lequel le complexe ST quitte l'onde R beaucoup plus haut que normalement. Des observations identiques furent faites chez des sujets soumis à une dépression barométrique expérimentale dans une chambre pneumatique. Büchner confirma ces données et montra que chez des lapins anémisés et soumis à un effort musculaire assez considérable, l'électrocardiogramme présente des modifications semblables : le substratum anatomique de ces troubles de la conductibilité cardiaque consiste en des nécroses multiples, identiques à celles décrites précédemment. Les expériences de Christ avec l'oxyde de carbone, donc dans des conditions d'hypoxémie absolue, ont montré, comme nous venons de le voir, non seulement des lésions nécrotiques du même ordre, mais aussi une modification exactement superposable de l'électrocardiogramme avec négativisme de l'onde ST.

Les images rencontrées chez l'homme dans les cas d'anoxémie générale grave, comme certaines anémies graves (Opitz), dans les intoxications à l'oxyde de carbone, aux gaz nitreux offrent une similitude remarquable avec ces nécroses disséminées des expériences que nous venons de citer. On les retrouve également — et ceci est important pour expliquer la pathogénèse de l'angine de poitrine chez l'homme — dans une bonne part des cas d'insuffisance coronaire qui sont, anatomiquement, la conséquence d'une artériosclérose sténosante des artères coronaires ou d'une mésaortite syphilitique avec sténose progressive de l'origine coronaire, sans qu'existe pour cela une anoxémie générale proprement dite. Toute lésion coronaire sténosante entraîne une gêne circulatoire, ce qui revient à dire que le système artériel n'est plus capable, lorsqu'il le faut, de faire circuler au niveau du myocarde plus d'une certaine masse sanguine. Si dans un cas semblable le cœur est obligé par la suite d'un effort musculaire, d'une émotion subite, de fournir brusquement un travail plus considérable que normalement, on peut observer le déclenchement d'une crise d'an-

gine de poitrine, d'une angine d'effort, dont le corollaire anatomique est représenté par la nécrose disséminée du myocarde, nécrose hypoxémique, offrant, comme l'a démontré BÜCHNER, la même répartition que chez les animaux soumis à une dépression barométrique. La crise d'angine de poitrine est donc une crise d'anoxémie du muscle cardiaque; on peut d'une part la provoquer à volonté chez des malades souffrant d'artériosclérose coronaire si on les fait respirer des mélanges gazeux pauvres en oxygène (DIETRICH et SCHWIEGK); et d'autre part nous savons depuis les expériences de BÜCHNER et de VON LOUCADOU qu'un effort musculaire violent suffit, chez des animaux anémisés, pour déclencher l'image électrocardiographique de l'angine d'effort et la lésion anatomique caractérisée par les nécroses du myocarde.

Comme le relève BÜCHNER, dans une conférence faite l'an dernier à la société des médecins de Davos, ces faits donnent à penser, à une époque surtout où les records sportifs sont à l'ordre du jour et où plus que jamais on cherche à faire rendre à la « machine humaine » le maximum d'effort. L'anatomo-pathologiste n'a pas eu l'occasion, à ma connaissance du moins, d'observer jusqu'ici des nécroses du myocarde chez des individus morts à la suite de travail musculaire exagéré; ce que l'on sait toutefois des modifications de l'électrocardiogramme et des fonctions cardiaques chez des sportifs (REINDELL, JOCKL), nous fait penser que des lésions d'anoxémie sont imminentes. Nous ne pouvons que nous associer à BÜCHNER lorsqu'il dit: « Bien que nous comprenions les plaisirs du sport et que nous encouragions le redressement sportif de la jeunesse, nous devons comme médecins placer l'idéal à atteindre non pas dans le record mais dans un travail sportif de bonne moyenne, si nous voulons éviter des lésions cardiaques qui souvent ne se manifestent que plus tard dans la vie. »

Ce que l'on sait des cas de collapsus sportif, comme on peut les observer chez les coureurs cyclistes ou dans l'épreuve olympique du Marathon, met en valeur l'importance d'un autre facteur encore, celui de l'hypoglycémie, c'est-à-dire de l'abaissement du taux du sucre sanguin. Si l'on pratique chez un animal un choc insulinique qui provoque une hypoglycémie aiguë, on observe à l'électrocardiogramme les mêmes modifications de l'onde ST indiquant une déficience de la circulation coronaire, le myocarde présente les mêmes nécroses disséminées d'ordre anoxémique

(Meessen). Il est possible qu'il s'agisse ici d'un résultat de la diminution de la masse sanguine circulante; on pourrait expliquer l'apparition d'une telle modification aussi par la mise en liberté de substances intermédiaires du métabolisme des hydrates de carbone et des albumines, par suite de la diminution des combustions intracellulaires. L'administration de tels produits intermédiaires de la désintégration des albumines, comme *l'histamine,* amène également chez l'animal un collapsus grave dont les répercussions sur l'état anatomique des organes furent particulièrement étudiées ces dernières années. Les recherches de Rühl, d'Eppinger et de son école, celles de Heinlein, ont précisé les lésions provoquées par l'histamine au niveau des vaisseaux et des parenchymes; nous ne les envisagerons que dans la mesure de leurs relations avec celles de l'anoxémie. L'électrocardiogramme montre au cours du choc à l'histamine des modifications identiques à celles décrites jusqu'ici dans l'anoxémie. Ici aussi le myocarde présente des nécroses disséminées à répartition systématisée. Cette constatation est d'importance pour la question clinique de l'état que l'on nomme collapsus, caractérisé par une inégalité dans la répartition de la masse sanguine qui remplit pour ainsi dire les dépôts périphériques. Ceci a pour effet une anoxémie passagère de la centrale régulatrice de la circulation, c'est-à-dire du cœur, avec ses conséquences; celles-ci de leur côté compliquent encore les conditions circulatoires par suite de la déficience myocardique, de sorte qu'une catastrophe circulatoire est imminente ou du moins peut intervenir après un délai plus ou moins long, selon l'état du myocarde. Ce que l'on nomme chez le lapin le collapsus orthostatique n'est que la reproduction expérimentale d'un état semblable : si l'on maintient un lapin debout pendant 20 à 60 minutes, il peut présenter un collapsus grave, au cours duquel on enregistre des troubles électrocardiographiques surperposables à ceux mentionnés tout à l'heure: le sang ici s'accumule dans le territoire splanchnique; le cœur fonctionnant en anoxémie relative présente une vingtaine d'heures après la fin de l'expérience des nécroses caractéristiques. On retrouve dans ces cas les mêmes nécroses du foie, atteignant les régions centrolobulaires, que nous avons étudiées tout à l'heure; ces nécroses sont parfois fort importantes, surtout si l'on répète l'expérience et l'on peut, après quelques semaines, rencontrer même des images de pseudocirrhose

hépatique (MEESSEN). On se trouve donc ici en présence d'une lésion anoxémique reposant uniquement sur un phénomène de dysfonction circulatoire, dépendant en particulier d'une inégalité dans la répartition de la masse sanguine. Le fait que l'on rencontre au niveau des artérioles, dans le cœur surtout, des foyers de tuméfaction du tissu conjonctif accompagnés de dégénérescence fibrinoïde des parois vasculaires au cours du simple collapsus orthostatique, donc sans l'intervention d'une substance vasoactive quelconque, parle en faveur de l'hypothèse formulée par BÜCHNER que la perméabilité vasculaire est réglée par des facteurs dynamiques de la circulation. Il est de fait que l'on trouve souvent au cours de troubles anoxémiques des modifications importantes de la perméabilité vasculaire : les troubles du métabolisme tissulaire sont en relation inéluctable avec des modifications de la circulation capillaire. Il est naturellement possible que certaines substances du métabolisme intermédiaire de l'albumine, certains acides aminés par exemple, ne soient pas suffisamment oxydés au niveau des tissus lorsqu'intervient une anoxémie locale; on pourrait s'expliquer de cette façon aussi l'apparition d'œdèmes péricapillaires et de tuméfactions conjonctives semblables à celles observés par EPPINGER dans les intoxications expérimentales à l'allylamine et à l'histamine de même que dans les autointoxications intestinales ou dans les brûlures graves (ZINCK, WERTHEMANN et ses collaborateurs).

Il ressort des travaux de P. HOLTZ et de ses élèves, sur les conditions dans lesquelles l'histamine apparaît au niveau des tissus, que la transformation de l'acide aminé, l'histidine, en son amine, l'histamine, s'effectue plus facilement en anaérobiose, donc sans oxygène. Si l'on se rappelle que c'est au niveau du foie et des reins que cette transformation se produit, on est tenté d'établir une relation entre les lésions décelées dans ces organes au cours de l'anoxémie avec la mise en liberté d'histamine. Tous les processus pathologiques qui provoquent un déficit de circulation, et par conséquent un déficit d'oxygène des tissus, peuvent avoir pour conséquence une production exagérée d'histamine, qui, de son côté, exagère encore les lésions tissulaires. Cette hypothèse est étayée de plus par le fait que le ferment qui neutralise normalement dans ces tissus l'action de l'histamine, l'histaminase, est inactivé lors d'un déficit d'oxygène (P. HOLTZ).

A côté du foie et du cœur, c'est au niveau du système nerveux central que l'on observe les modifications les plus importantes au cours de l'hypoxémie. Les résultats expérimentaux concordent ici également avec la pathologie humaine. Il était logique que l'on recherche si les centres nerveux ne sont pas plus ou moins sévèrement atteints par des lésions anatomiques, car l'on sait qu'au cours d'ascensions même banales peuvent survenir chez des individus particulièrement labiles des symptômes psychiques et somatiques souvent fort remarquables. Les animaux soumis à de fortes dépressions barométriques présentent également des symptômes cérébraux qu'avait déjà notés Paul Bert au cours de ses recherches : ils meurent souvent après une série de crampes et de crises tétaniformes; on peut aussi observer certaines formes d'ataxie et une apathie progressive. Si l'on examine en coupes histologiques le cerveau de ces animaux, comme le firent Büchner et Luft, chez des cobayes soumis en chambre pneumatique et progressivement au cours d'une semaine à une dépression barométrique variant de 400 mm Hg (environ 5100 m) à 220 mm Hg (9000 m), on peut observer des dégénérescences symétriques des cellules ganglionnaires. Ces lésions sont constantes même chez des animaux que l'on a peu à peu habitués à l'air raréfié et qui succombent après qu'on les ait remis dans des conditions normales. Il s'agit d'une lésion grave, irréversible, des cellules nerveuses, une dégénérescence que l'on nomme depuis Nissl rétraction simple, dégénérescence ischémique des cellules ganglionnaires : la cellule se rétracte, elle devient peu à peu anguleuse, le cytoplasme et sa substance tigroïde dégénèrent et les corps de Nissl se désagrègent en poussière qui infiltre les dendrites devenus trapus et rigides. On rencontre ces groupes de cellules dégénérées répartis dans certains noyaux du plancher et du toit du IVme ventricule, en particulier dans les noyaux moteurs, dans la moëlle allongée et dans le cervelet où les cellules de Purkinje montrent un noyau homogène et une tigroïde poussiéreuse. Il semble donc que ce soient surtout les groupes cellulaires régulateurs de la circulation et de la respiration qui dégénèrent, après avoir été particulièrement mis à contribution par suite des troubles circulatoires et respiratoires. Büchner envisage ce phénomène comme une confirmation du fait que l'influence délétère générale de l'hypoxémie est aggravée encore par une surcharge fonctionnelle. Luft a pu démontrer l'an

dernier que ces dégénérescences ganglionnaires sont plus graves chez de jeunes animaux qui ne présentent aucune modification anoxémique du myocarde et qui supportent la dépression barométrique avec moins de symptômes objectifs que de vieux animaux. Il est intéressant aussi de relever un point qu'ont particulièrement mis en évidence des recherches de HOPPE, un autre élève de BÜCHNER : il tenta de localiser ces lésions dégénératives aux groupes de cellules nerveuses des noyaux de la base en pratiquant entre deux courts séjours dans un air raréfié une ligature uni- ou bilatérale de l'artère carotide interne. Le résultat fut négatif, c'est-à-dire que chez ces animaux opérés les lésions obtenues n'ont été ni plus étendues ni plus graves que dans les expériences de contrôle. Ceci démontre nettement le rôle joué par l'hypoxémie générale : le manque d'oxygène à lui seul est capable de provoquer l'apparition de lésions graves du système nerveux central. Ces lésions ne dépendent pas de la déshydratation que l'organisme subit de façon plus ou moins prononcée au cours de la dépression barométrique, car on les retrouve si l'on fait respirer aux animaux d'expérience, à pression barométrique normale, des mélanges gazeux dont la teneur en oxygène est équivalente à celle de l'air inspiré dans les expériences en chambre pneumatique citées tout à l'heure : les animaux meurent dans ces conditions après avoir présenté les mêmes symptômes convulsifs; ici aussi les centres végétatifs du IVme ventricule nécessaires à la vie sont atteints de lésions dégénératives symétriques.[1] Dans toutes ces expériences, ces lésions diminuent d'intensité au niveau des noyaux centraux et font défaut dans l'encéphale. Il est intéressant de rapprocher cette répartition avec celle de l'acide lactique; l'on sait non seulement que la teneur de la substance nerveuse en acide lactique

[1] On peut constater chez des animaux soumis à une inanition progressive des lésions ganglionnaires superposables, à localisation presque identique. On pourrait penser que l'inanition seule soit responsable des dégénérescences en question, car il est un fait d'observation courante qu'à basse pression barométrique, les animaux ne prennent aucune nourriture et qu'ils perdent rapidement de poids. DELLAPORTA a pu montrer toutefois dans un travail qui n'est pas encore publié qu'au cours d'une hypoxémie, les lésions ganglionnaires apparaissent plus rapidement et sont infiniment plus graves que celles provoquées par l'inanition seulement. (Je dois la communication de ces recherches à l'amabilité du Prof. Dr. F. BÜCHNER, auquel j'exprime mes meilleurs remerciements.)

s'élève au cours de l'hypoxémie (McGinty et Gesell), mais les recherches de Haldi, Ward et Woo ont montré que la concentration d'acide lactique est le plus faible au niveau de l'écorce cérébrale, augmente légèrement dans les noyaux du mésencéphale pour atteindre un maximum dans la moëlle allongée.

Si l'on cherche dans la pathologie humaine l'équivalent des lésions que nous venons de décrire, la première idée qui saute à l'esprit est sans doute celle d'un rapprochement avec la dégénérescence symétrique du noyau lenticulaire, plus spécialement du globus pallidus, rencontrée après intoxication subaiguë à l'oxyde de carbone. Tout comme les nécroses du myocarde, ces lésions de l'intoxication à l'oxyde de carbone peuvent être considérées comme le résultat d'une anoxémie grave; nous ignorons toutefois pourquoi elles se localisent toujours au niveau du pallidum. On doit admettre que cette région est particulièrement sensible et qu'elle souffre électivement lorsque pour une raison quelconque l'apport d'oxygène est insuffisant. Il est frappant, en effet, que c'est dans cette région du cerveau également que l'on peut trouver dans des anémies graves des lésions dégénératives symétriques, comme le font penser les observations de Overhof dans un cas d'anémie grave par ulcère gastrique et celles de Scherer dans des cas d'anémies secondaires. On pourrait se demander également, comme le fait Büchner, si la myélite funiculaire de l'anémie pernicieuse n'est pas, elle aussi, en rapport avec une insuffisance d'oxygène du sang. L'importance d'une telle insuffisance, d'une hypoxémie, en pathologie humaine est mise en valeur par d'autres observations encore : Wustmann et Hallervorden ont trouvé au niveau du système nerveux central de malades ayant survécu quelques heures à une embolectomie pulmonaire (opération de Trendelenburg) et chez lesquels le cœur avait cessé de battre pendant 6 minutes, des lésions ischémiques des cellules ganglionnaires, avec rétraction et condensation nucléaire et dégénérescence de la substance tigroïde, lésions identiques à celles observées après dépression barométrique chez les animaux. La répartition toutefois n'est pas la même, ce sont les cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale et les cellules de Purkinje du cervelet qui dégénèrent surtout dans ces cas, alors que chez les animaux c'est la moëlle allongée qui est atteinte de préférence, comme nous l'avons vu. Ceci dépend probablement du mécanisme de

l'anoxémie qui est fort différent; au moment, en effet, où une embolie obture l'artère pulmonaire, le cœur s'arrête de battre et le cerveau est brusquement privé de toute circulation, donc de tout apport d'oxygène. Chez les animaux soumis à une dépression barométrique, par contre, le manque d'oxygène est général et entraîne des modifications tout particulièrement au niveau des centres végétatifs qui fonctionnent jusqu'aux dernières minutes de la vie. Une comparaison n'est donc possible qu'en ce qui concerne la lésion cellulaire et son mécanisme.

On pourrait se demander de plus, en recherchant des analogies dans la pathologie humaine, si les petits foyers de ramollissement du cerveau que l'on rencontre souvent de façon disséminée dans les cas d'hypertension artérielle, en particulier au niveau des noyaux centraux et du pont de Varole, ne relèvent pas eux aussi d'une hypoxémie partielle. Ces foyers de dégénérescence sont bien connus depuis les recherches systématiques de Rühl, de K. Wolff, les recherches récentes de Wirtz et d'autres, et sont considérés comme les lésions primitives qui peuvent se cumuler et conduire à une apoplexie cérébrale. On trouve en effet ces lésions localisées de préférence là où se produit en général la grande hémorrhagie cérébrale courante, au niveau des noyaux centraux, et elles correspondent aux petites attaques si fréquentes chez les hypertendus. Depuis Westphal, la clinique parle dans ces cas d'angiospasmes et d'ictus angiospastiques : l'anatomiste trouve généralement des vaisseaux perméables mais plus ou moins modifiés, souvent artérioscléreux et l'on est en droit d'admettre avec Büchner que ces dégénérescences de la substance cérébrale sont le résultat d'une hypoxémie locale, provoquée par une circulation devenue insuffisante du fait de la lésion des vaisseaux nourriciers. Büchner a émis également l'hypothèse que les troubles nerveux, les petites attaques apoplectiformes rencontrées au cours de l'insuffisance aortique puissent s'expliquer par une hypoxémie des centres nerveux, rendue possible par les conditions circulatoires spéciales et l'abaissement souvent considérable de la pression diastolique dans cette forme de l'insuffisance cardiaque.

En dehors des recherches sur le métabolisme de l'acide lactique au niveau du cerveau, nous ne savons que fort peu de choses, nous l'avons vu, sur la mise en liberté de produits intermédiaires du métabolisme des albumines ou des hydrates de car-

bone dans les tissus au cours de l'anoxémie. Le fait qu'au cours du manque d'oxygène la réaction du sang, son équilibre acide/base en particulier, subit des modifications plus ou moins importantes, pourrait faire songer que des substances insuffisamment oxydées puissent s'accumuler et agir directement sur la perméabilité vasculaire d'une part, sur le protoplasme lui-même d'autre part. Il est de fait que l'on rencontre au niveau des reins d'animaux soumis un certain temps à une dépression barométrique des nécroses plus ou moins étendues ou massives dans les tubes contournés : elles peuvent représenter le résultat d'une hyperfonction dans des conditions d'oxygénation insuffisante. Comme le prouvent une foule d'expériences (voir Löwy), la fonction rénale est modifiée au cours de l'anoxémie, le rein s'efforçant de contrebalancer l'acidose imminente de l'organisme. Il est possible également qu'une lésion protoplasmique directe par accumulation de produits toxiques puisse intervenir ici; nous n'avons jusqu'ici aucune confirmation de cette hypothèse. Nous savons seulement que les lésions provoquées par l'histamine au niveau du cœur et du foie offrent une grande ressemblance avec celles observées dans d'autres états de collapsus d'une part, comme le collapsus orthostatique, et celles que l'on rencontre dans les états anoxémiques. Ces faits donnent à penser et démontrent tout particulièrement peut-être l'importance qu'il convient d'attribuer aux facteurs circulatoires, à la circulation capillaire. Nous sommes encore fort mal orientés en anatomie pathologique sur les modifications des vaisseaux capillaires, car la plupart des états pathologiques de ces vaisseaux ne se manifestent que par des lésions fonctionnelles sans images pathologiques déterminées ou décelables.

Il convient de se rappeler pour terminer cet exposé des lésions observées dans les états anoxémiques que les organes hématopoïétiques, la moëlle osseuse en particulier, subissent dans ces conditions, aussi bien chez les animaux que chez l'homme, une excitation remarquable. On constate non seulement dans le sang circulant l'apparition de globules rouges jeunes, de réticulocytes, parfois même de normoblastes, mais la moëlle elle-même réagit : elle montre une augmentation notable de foyers d'érythropoïèse (Baló, Shibuya, von Zalka) avec de nombreux globules rouges jeunes. Cette érythropoïèse intense correspond à l'augmentation du nombre des globules rouges que l'on constate toujours aux

hautes altitudes et à l'érythropoïèse particulièrement accentuée chez les habitants de régions élevées; même à l'altitude de 1500 m déjà on constate une hyperplasie médullaire presque constante ainsi que j'ai pu m'en rendre compte dans la plupart des autopsies pratiquées à Davos ou en Engadine. Ces modifications sont l'expression d'un phénomène de compensation physiologique d'une part, ils résultent probablement aussi de l'excitation du système nerveux sympathique qui règle l'hématopoïèse, comme l'ont fait entrevoir les recherches toutes récentes de Somogyi et de Morikawa. Nous ignorons encore la valeur qu'il faut attribuer à la leucopénie observée dans des conditions d'hypoxémie même minimes et si elle doit être mise en relation avec la phagocytose exagérée de corps leucocytaires par les mégacaryocytes, comme l'a relevé Baló. On pourrait peut-être envisager ce phénomène de phagocytose intense comme le résultat d'une hyperfonction des mégacaryocytes, ce qui fournirait aussi une explication pour l'élévation du nombre des plaquettes sanguines que l'on observe au cours de la dépression barométrique. On sait aussi depuis longtemps que le sang coagule plus rapidement à l'altitude qu'en plaine, fait remarquable si l'on se rappelle les relations existant entre la coagulation du sang et les plaquettes sanguines; il est possible aussi que la lipémie qui s'établit au cours de l'hypoxémie puisse représenter un facteur adjuvant de la coagulation.

Nous avons relevé au début de cette étude que la question de l'anoxémie était devenue un problème actuel, dont la valeur et la portée fut reconnue surtout par des physiologistes. Nous nous sommes efforcés de montrer que l'importance du problème dépasse de beaucoup les limites de la physiologie et que l'on peut faire entrer l'anoxémie dans le cadre des phénomènes qui intéressent aussi bien le clinicien que l'anatomo-pathologiste. La collaboration des diverses disciplines de la science médicale ou plus généralement des sciences biologiques s'est montrée ici aussi, comme pour beaucoup de questions médicales, de la plus grande valeur; c'est à elle que nous sommes redevables des résultats acquis, c'est cette collaboration entre cliniciens, physiologistes, chimistes et pathologistes qui nous a permis d'envisager ici sous le même angle toute une série de problèmes à première vue indépendants. Il s'agit en d'autres termes d'un travail de synthèse dont il convient de souligner la valeur au sein d'une assemblée

qui groupe des représentants de toutes les sciences naturelles; car, comme l'a dit fort justement un savant français du début de ce siècle: « toutes les branches de la connaissance humaine se réunissent en un tronc commun; elles exercent les unes sur les autres la plus active influence et concourent à se perfectionner mutuellement ».

Littérature

ASZTALOS, F., H. ELIAS und H. KAUNITZ : Blutbild bei Sauerstoffmangel. Wien. klin. Wschr. 1932, I, 397—398.

BALÓ, J. : Die Wirkung der Luftverdünnung auf das Blut und die blutbildenden Organe. Z. exp. Med., *59,* H. 3/4, 303 (1928).

BERNHARD, E. : Experimenteller Beitrag zur Frage des Spättodes bei Verbrennungen. Z. exp. Med., *98,* 278 (1936).

BERT, PAUL : La pression barométrique. Masson & C°. Paris 1878.

BINET, L., STRUMZA, M. V., et ORDONEZ, J. H. : Modifications de l'électrocardiogramme au cours de l'anoxémie aiguë chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris, 21 mai 1937.

BÜCHNER, F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. Beitr. path. Anat. *89,* 644 (1932).

— Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. Beitr. path. Anat. *92,* 311 (1933).

— Herzmuskelschädigungen durch Coronarinsuffizienz. Klinik d. Erkrankungen d. Herzmuskels, X. Fortbildungslehrgang Bad Nauheim (Sept. 1934).

— Zur Pathologie der Koronardurchblutung. Verhd. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschung, VII. Tagung 1934.

— und v. LUCADOU, W. : Elektrocardiographische Veränderungen und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels bei experimenteller Coronarinsuffizienz. Beitr. path. Anat., *93,* 169 (1934).

— Die pathogenetische Bedeutung der Hypoxaemie. Klin. Wschr., Jg. 16, Nr. 41, 1409 (1937).

— und LUFT, U. C. : Hypoxaemische Veränderungen des Zentralnervensystems im Experiment. Beitr. path. Anat. *96,* 549 (1935/36).

CAMPBELL : Brit. Journ. Pathol. *8* (1927).

MCCANCE, R. A. : The effect of sudden severe anoxemia on the function of the human kidney. Lancet 1935, II, 370—372.

CHRIST, C. : Experimentelle Kohlenoxydvergiftung, Herzmuskelnekrosen und Elektrocardiogramm. Beitr. path. Anat. *94,* 111 (1934).

DIETRICH, S., und SCHWIEGK, H. : Angina pectoris und Anoxie des Herzmuskels. Z. klin. Med. *125,* 195—242 (1933).

EPPINGER, H., KAUNITZ, H., und POPPER, H. : Die seröse Entzündung. Julius Springer, Wien 1935.

MCGINTY, D. A., and GESELL, R. : On the chemical regulation of respiration Amer. Journ. Physiol. *75,* 70—83 (1926).

GOLLWITZER-MEIER, K.: Über den Einfluss des Sauerstoffmangels auf die Kreislaufperipherie. Zbl. inn. Med., 1930, 271—275.

GOVALEWSKI, G.: Anoxaemie und Zentralnervensystem. Z. Neur. *158,* 83 (1937).

HALDI, J. A., WARD, H. P., and WOO, L.: Differential metabolism in brain tissue as indicated by lactic acid determinations. Amer. Journ. Physiol. *83* (1928).

HEINLEIN, H.: Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Virchows Arch. *296,* 448 (1935).

HERBST, R., und MANIGOLD, K.: Das Verhalten von Kreislauf und Atmung bei Sauerstoffmangel. Arb. Physiol. *9,* 166—181 (1936).

HOLTZ, P., und HEISE, R.: Über Histaminbildung im Organismus. Arch. f. exper. Pathol. *186,* 377 (1937).

HOPPE, H. J.: Über den Einfluss der Carotisunterbindung auf die hypoxaemische Schädigung des Gehirns. Beitr. path. Anat. *101,* 14 (1938).

IMAI, H.: Über den Einfluss von Adrenalin und einigen anderen Substanzen auf die blutbildende Funktion des Knochenmarkes. Fol. endocrin. jap. *12,* H. 7, 47 (1938).

JOCKL, C.: Zusammenbrüche beim Sport. Manz, Wien 1936.

KEEFER, Ch. S., und RESNIK, W. H.: Angina pectoris. A syndrome caused by anoxemia of the myokardium. Arch. of int. Med. *41,* Nr. 6, 769—807 (1928).

KNIPPING, H. W.: Über die Anoxaemie. Klin. Wschr. 1934 I, 721—725.

LEWINSTEIN: Pflügers Arch. *65* (1896).

VAN LIERE, E. J.: Wirkung der länger dauernden Anoxämie auf Herz und Milz beim Säugetier. Amer. J. Physiol. *116,* 290 (1936).

— PARKER, H. S., CRISLER, G. R., und HALL, J. E.: Die Wirkung der Anoxaemie auf die Harnsekretion beim Hund. Proc. Soc. exper Biol. a. med. *33,* 479 (1935).

LOEWY, A.: Über Beziehungen der Höhlenklimafaktoren zur Pathologie. Dtsch. med. Wschr. 1927, Nr. 1, 4—7.

— Physiologie des Höhenklimas. Julius Springer, Berlin 1932.

— Wirkung der Hyperaemie auf die Folgen der Luftverdünnung an Leber und Nieren. Virchows Arch. *294,* 702 (1935).

LUFT, U. C.: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxaemie im Unterdruck. Beitr. path. Anat. *98,* 323 (1937).

— Irreversible hypoxaemische Organveränderungen bei alten und jungen Tieren im Unterdruck. Beitr. path. Anat. *99,* 351 (1937).

— Das morphologische Bild hypoxaemischer Organveränderungen. Luftf. Med. *2,* 231—238 (1938).

MALOWAN, L. S.: Einfluss des Sauerstoffmangels auf den Lipasegehalt von Blut und Leber. Z. exper. Med., *88,* 579 (1933).

MARCZEWSKI, S.: Untersuchungen über den Einfluss einer kurzdauernden Wirkung niedrigen atmosphärischen Druckes auf den Organismus. Lek. Wojsk. *28,* 193 (1936).

MEESSEN, H.: Über Coronarinsuffizienz nach Histaminkollaps und nach orthostatischem Kollaps. Beitr. path. Anat. *99*, 329 (1937).

— Weitere experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung. 11. Tagung, 275 (1938).

MORIKAWA, K.: Über die autonome Innervation der Knochenmarkshaematopoese. Mit. med. Ges. Tokio, *52*, 95 (1938).

OVERHHOF, K.: Über das Vorkommen symmetrischer Gehirnerweichungsherde bei sekundärer Blutarmut. Virchows Arch. *287*, 784 (1933).

ROESSLE, R.: Über die Lokalisation des Fettes in der Leber. Verh. Dtsch. path. Ges. 11. Tagung, Dresden, 17 (1907).

ROSIN, A.: Leberschädigungen durch Anoxaemie. Acta Davosiana, Jg. 5, Nr. 16, 13 (1937).

— Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. I. Beitr. path. Anat. *76*, 153 (1926).

— Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. II. Beitr. path. Anat. *80*, 622 (1928).

ROTTER, W.: Über hypoxaemische Veränderungen des Zentralnervensystems unter Sauerstoffmangelatmung bei normalem Luftdruck. Beitr. path. Anat. *101*, 23 (1938).

RÜHL, A.: Atherosklerotische Gefässruptur oder Spasmus als Ursache der apoplektischen Gehirnblutung. Beitr. path. Anat. *78*, 160 (1927).

SHIBUYA, K.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des tierischen Knochenmarkes bei Luftverdünnung. Z. exper. Med. *63*, 353 (1928).

SOMOGYI, J. C.: Experimentelle Beiträge über die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Blutbildung. Z. Biol. *98*, 464 (1938).

SCHERER, E.: Symmetrische Erweichungsherde im Globus pallidus bei sekundärer Anaemie. Z. Neur. *150*, 632 (1934).

SCHRÖTTER, H., v.: Verhandl. Dtsch. path. Ges. 1902.

ULRICH, H.: Organverfettungen bei Sauerstoffmangel und Hunger. Frankf. Z. Path. *52*, 80 (1938).

WERTHEMANN, A., und RÖSSIGER, W.: Über gewebliche Veränderungen bei wiederholten mehrzeitigen Verbrennungen der Haut der weissen Maus. Z. exper. Med., *76*, 631 (1930).

WESTPHAL: Über die Spontanblutungen des Gehirns. Verhandl. Dtsch. path. Ges., 29. Tagung, 55 (1936).

WIRTZ, H.: Die disseminierten Erweichungsherde des Hypertonikergehirns und ihre pathogenetische Bedeutung für die grosse Hochdruckblutung. Beitr. path. Anat. *97*, 219 (1936).

WOLFF, K.: Untersuchungen und Bemerkungen zur Lehre von der hypertonischen apoplektischen Hirnblutung. Virchows Arch. *299*, 573 (1937).

WUSTMANN, O., und HALLERVORDEN: Beobachtungen bei Trendelenburgschen Embolieoperationen. Dtsch. Z. f. Chir., *245*, 472 (1935).

ZALKA, E., v.: Blutkörperchenzahl und Organveränderungen nach Luftverdünnung und das reticuloendotheliale System. Z. exper. Med., *76*, 120 (1931).

ZINCK, K. H.: Pathologische Histologie des Kreislaufs nach Verbrennungen. Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung, 11. Tagung, 263 (1938).