

action antiplastique qui s'exerce sur le territoire même sur lequel l'œstrogène agit comme stimulant hyperplastique et métaplastique; C) l'action antiplastique des stéroïdes ne peut pas être pourtant simplement identifiée avec une action antiœstrogène vu qu'elle est limitée à certains territoires sur lesquels l'œstrogène exerce une action hyperplastique ou métaplastique; D) les stéroïdes antifibromatogènes occupent leur place dans un système d'autodéfense antitumorale basée sur le maintien d'un équilibre stéroïdal. Cette conception dérivée d'essais avec 28 différents stéroïdes, nous semble être d'importance pour la pathologie et la thérapie des tumeurs. Voilà les nouveaux faits d'ordre expérimental desquels notre conception dérive:

A) 1. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action progestative: a) l'action antifibromatogène de la progestérone chez le cobaye est exercée par des quantités minimales absorbées d'une tablette sous-cutanée, qui ne représentent qu'environ un vingtième ou cinquantième de la quantité progestative chez la lapine (environ 20 microgrammes contre 1 milligramme; LIPSCHUTZ, BRUZZONE, FUENZALIDA); b) l'introduction d'une chaîne latérale de deux carbons en position 17 dans les 3-céto-stéroïdes d'action androgène en augmentant leur action progestative n'augmente pas par cela même leur action antifibromatogène (expériences avec l'éthynodiol-17-dione de IGLESIAS et LIPSCHUTZ<sup>1</sup>); leur action antifibromatogène est plutôt diminuée (expériences avec vinyl-testostérone)<sup>2</sup>.

A) 2. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action masculinisante: la testostérone, la dihydrotestostérone et leurs dérivés méthylés en position 17 sont antifibromatogènes; mais le seuil antifibromatogène surpassé la quantité masculinisante qui provoque la transformation du clitoris en un organe péniforme; certains androgènes en quantités masculinisantes n'ont aucune action antifibromatogène (expériences de IGLESIAS et LIPSCHUTZ avec  $\Delta^4$ -androstène-3-17-dione<sup>3</sup>).

A) 3. Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action corticale: des quantités de  $\Delta^5$ -21-acétoxyprégnénolone qui suffisent pour maintenir le cobaye décapillé en vie pendant cinq mois n'ont pas d'action antifibromatogène (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL<sup>4</sup>).

B. Quant à l'action antiplastique sur le territoire même, sensible à l'action hyperplastique de l'œstrogène: l'action antifibromatogène s'exerce aussi en absence des ovaires<sup>5</sup>, ou en absence des ovaires et de l'hypophyse (VARGAS<sup>6</sup>).

C) Quant à la non-coïncidence de l'action antifibromatogène avec l'action antiœstrogène: des quantités antifibromatogènes de la progestérone, désoxcorticostérone, déhydrocorticostérone, testostérone, dihydrotestostérone provoquent la fermeture du canal vaginal et inhibent l'augmentation du poids utérin; au contraire, la croissance de la glande mammaire provoquée par des quantités fibromatogènes des œstrogènes, n'est inhibée par aucun des antifibromatogènes mentionnés (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres<sup>7</sup>).

D) Quant au rôle des antifibromatogènes dans le système d'autodéfense antitumorale: a) des quantités d'acétate

de désoxcorticostérone suffisantes pour prévenir les fibromes provoqués par l'œstrogène, n'ont pas d'actions toxiques, et la concentration des chlorures, du sodium, et du potassium dans le sang reste intacte (ALVAREZ et FUENZALIDA<sup>1</sup>); b) les quantités antifibromatogènes d'acétate de désoxcorticostérone sont plus petites que celles qui sont nécessaires pour maintenir en vie le cobaye décapillé (BRUZZONE, SCHWARZ et BOREL<sup>8</sup>).

Le concours de tous ces faits bien établis par nos recherches nous autorise à penser que l'action antitumorale de certains stéroïdes exemplifiée par leur action antifibromatogène est l'extériorisation d'une action indépendante d'autres actions physiologiques de ces mêmes stéroïdes et que nous appellerons dorénavant faculté antiplastique.

Nos résultats donnent aussi de nouvelles preuves en faveur de la conception que certains stéroïdes ont pour fonction d'intervenir dans un système d'autodéfense régulateur de la prolifération cellulaire.

On est aussi amené à croire qu'on pourrait trouver, par synthèse, des stéroïdes d'action antiplastique et antitumorale par excellence, sans relation avec une action physiologique ou pharmacologique autre que celle-ci. Vu que l'action cancérogène des œstrogènes est hors de doute notre conclusion dérivée de nos expériences avec des substances antifibromatogènes, s'applique aussi à des actions anticancérogènes.

ALEXANDRE LIPSCHUTZ

Departamento de Medicina experimental del Servicio nacional de Salubridad, Santiago de Chile, le 2 septembre 1946.

#### Summary

Experimental proofs are given that the antifibromatogenic action of certain steroids is not simply concomitant with their physiological activities (progestational, androgenic, cortical). It is an antiplastic action *per se*, taking place directly on the territory sensitive to the neoplastic action of the oestrogen. Antiplastic steroids are probably an integrant part of a physiological antitumoural autodefensive system.

<sup>1</sup> E. ALVAREZ et F. FUENZALIDA, en publication.

<sup>2</sup> S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

#### Zur Untersuchung

#### lebender menschlicher Leukozyten *in vitro*

In vielen Fällen ist eine experimentelle Untersuchung der Vitalität menschlicher (oder tierischer) Leukozyten oder ihrer Widerstandskraft gegenüber der Einwirkung verschiedener therapeutisch verwendeter Pharmaka erwünscht. Die dafür gewöhnlich benützten Untersuchungsmethoden für die Gewinnung der weißen Blutkörperchen und deren Kultur *in vitro*<sup>1</sup> sind aber ziemlich kompliziert und erfordern schon einen ordentlich großen Aufwand. Es mag deshalb gestattet sein, auf eine sehr einfache Methode hinzuweisen, welche wir in Anlehnung an C. G. PAIN<sup>2</sup> u. a. weiter ausgearbeitet und zu verschiedenen Untersuchungen mit Erfolg verwendet haben<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> A. FISCHER, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden), Abt. V, Teil 1, S. 668/9.

<sup>2</sup> Lancet 241 (Vol. 2), 183 (1941). — Vgl. auch E. v. PHILIPSBORN, Dtsch. Arch. klin. Med. 168, 239 (1930), und Fol. haemat. 41, 31 (1930); ferner I. C. BOND, The Leucocyte in Health and Disease (London 1924).

<sup>3</sup> Gemeinsame Untersuchungen mit cand. med. H. STÄDELI.

<sup>1</sup> R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, The Lancet 2, 488 (1946).

<sup>2</sup> A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE, F. FUENZALIDA et R. IGLESIAS, pas encore publié.

<sup>3</sup> R. IGLESIAS et A. LIPSCHUTZ, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 55, 41 (1944).

<sup>4</sup> S. BRUZZONE, J. SCHWARZ et H. BOREL, en publication.

<sup>5</sup> Voir nos travaux cités, note 1, p. 460.

<sup>6</sup> L. VARGAS, Cancer Research 3, 309 (1943).

**Technik.** Je ein Tropfen des einer nüchternen Versuchsperson aus der Fingerkuppe entnommenen Blutes wird auf ein steriles Deckgläschen gebracht. Die Deckgläschchen werden darauf in einer feuchten Kammer (Petrischale mit 2-3 Lagen von feuchtem Fließpapier am Boden) für etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde in den Wärmeschrank ( $37^{\circ}\text{C}$ ) gebracht, wo das Blut nach einigen Minuten gerinnt. Dann wird das Gerinnel mit einer Pinzette sorgfältig weggenommen und die roten Blutkörperchen mit körpertoniger physiologischer Salzlösung (Tyrode- oder Ringerlösung) vorsichtig abgespült, indem man die Flüssigkeit auf den defibrinierten Tropfen trüpfeln und nachher durch Kippen des Deckgläschens abfließen läßt; dieses Abspülen wird wenn nötig wiederholt. Schließlich werden die Deckgläschchen – wie bei der Gewebekultur – umgekehrt auf hohlgeschliffenen Objektträgern montiert und, um sie zu befestigen und eine Verdunstung zu verhüten, mit warmer Vaseline umrandet. Auch die Objektträger und die Versuchslösung, mit welcher der Hohlschliff ausgefüllt wurde, sind vorher auf Körpertemperatur erwärmt worden. Das fertige Präparat wird, nachdem es noch schnell unter dem Mikroskop kontrolliert wurde, sofort in den Wärmeschrank gebracht.

Bei dem beschriebenen Vorgehen bleibt eine genügende Zahl von Leukozyten am Deckgläschen kleben<sup>1</sup> und normalerweise noch einige Stunden am Leben. Um eine gewisse Einheitlichkeit zu erzielen, haben wir pro Präparat immer ungefähr 100 Zellen ausgezählt. Nach 2 und 4 Stunden zeigten bei 27 Versuchen (mit 2890 bzw. 2970 beurteilten Leukozyten) durchschnittlich noch etwa 90 bzw. 75% amöboide Bewegungen und erschienen morphologisch ungeschädigt (die beiden Versuche vom 21. Juni sind für diese Berechnung weggelassen; siehe unten). Wir haben nun, um die einzelnen Zellen besser sehen und beurteilen zu können, den Versuchslösungen noch Neutralrot in einer Konzentration von 1:100 000 zugesetzt und damit eine schöne Vitalfärbung der Granulationen erhalten. Die weißen Blutzellen sind dadurch nicht wesentlich stärker geschädigt worden (vgl. die gestrichelten Stäbe). Tote Leukozyten sind abgerundet, zeigen sehr deutliche Zellgrenzen und werden nicht selten, weil sie nicht mehr so gut am Deckgläschen haften, durch die BROWNSCHEN Molekularbewegungen der Umgebung hin- und herbewegt. Während des Absterbens erkennt man (mit zunehmender Verflüssigung des Zytosplasmas) starke intrazelluläre Molekularbewegungen an den zitternden Bewegungen der Granulationen. Beim frisch hergestellten Präparat soll der Anteil der geschädigten Leukozyten 1-3% nicht übersteigen. Bei stärkerer Schädigung (z.B. bei mangelhafter Untersuchungstechnik oder noch mangelnder Übung) sollen mit den betreffenden Präparaten keine Versuche angestellt werden.

Diese Methode hat gegenüber der eigentlichen Gewebezüchtungsmethode den Vorteil, daß kein Gewebeextrakt und kein Blutplasma hergestellt werden muß (man benötigt also auch keine Zentrifuge und nur einige wenige Tropfen Blut) und außerdem, daß nicht streng aseptisch gearbeitet zu werden braucht. Dagegen ist, sofern man mit Warmblüterblut arbeitet, ein Thermostat unerlässlich und ein geheizter Objektisch für das Mikroskop zumindest sehr erwünscht. Ist ein solcher, wie das nicht selten der Fall sein wird, nicht aufzutreiben, so muß man sich mit dem mikroskopischen Durch-

mustern der Präparate (bei etwa 600- bis 800facher Vergrößerung) um so mehr beeilen, damit die Präparate so rasch wie möglich wieder in den Wärmeschrank zurückkommen und die Vitalität der wandernden Blutzellen durch die Abkühlung nicht zu stark beeinträchtigt wird. Mit Kaltblüterblut (z.B. Froschblut) können diese Versuche ohne weiteres bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. Am Anfang bereitet die Einstellung der richtigen (unmittelbar an die untere Fläche des Deckgläschens anschließenden) Schicht, in welcher sich die Leukozyten befinden, einige Schwierigkeiten; man suche zuerst mit mittlerer Vergrößerung eine geeignete

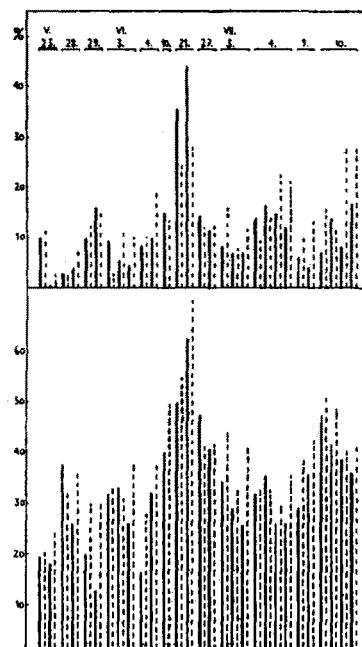


Fig. 1. Prozentsatz der geschädigten Leukozyten nach 2 (oben) und 4 Stunden (unten) *in vitro*. Zusatz von Tyrodescher Flüssigkeit (ausgezogene Linien) und von Neutralrot 1:100 000 (gestrichelte Linien).

Stelle. Selbstverständlich kann die Wanderung der Leukozyten auch bei dieser Untersuchungsmethode durch Filmen mit Zeitraffung – und wenn möglich mit dem Phasenkontrastverfahren – quantitativ bestimmt werden<sup>1</sup>.

Bei unseren sich über einen Zeitraum von etwa zwei Monaten erstreckenden Versuchen zeigten die ermittelten Prozentzahlen der geschädigten Granulozyten in der ersten (zweiten) Versuchshälfte – wenn wir von den am 21. Juni erhaltenen Resultaten absehen – eine mittlere quadratische Abweichung von 4,5 bzw. 5% nach zweistündiger Versuchsdauer und von 8 bzw. 7% bei Auswertung nach 4 Stunden. Den betreffenden Präparaten ist reine Tyrodesche Lösung mit  $p_{\text{H}}$  7,4 (zum Teil mit Neutralrot 1:100 000) zugesetzt worden. Es ist uns bis jetzt nicht gelungen, mit der angegebenen Methode einen größeren Prozentsatz von weißen Blutkörperchen länger als 5-6 Stunden am Leben zu erhalten.

Weitere Versuche können nun angestellt werden, indem man in der in den Hohlschliff eingefüllten physiologischen Salzlösung bestimmte Pharmaka (wie z.B. Penicillin<sup>2</sup> etc.) löst. Ein weiteres Wirkungsfeld bietet

<sup>1</sup> Über Unterschiede in der Klebrigkeit der Leukozyten bei Gesunden und Kranken, vgl. bei E. v. PHILIPSBORN, Fol. haemat. 41, 31 (1930).

<sup>2</sup> Vgl. O. BUCHER, Bull. schweiz. akad. Med. Wiss. 1, 262 (1945).

<sup>2</sup> O. BUCHER, H. DEBRUNNER und H. STÄDELI; die betr. Arbeit erscheint in der Schweiz. med. Wschr.

aber auch die Untersuchung der *Resistenz der Leukozyten bei verschiedenen Krankheitszuständen*, wie im folgenden Abschnitt noch kurz gezeigt werden soll.

Die während der ganzen Dauer der Experimente das Blut liefernde Versuchsperson erkrankte am 20. Juni an einer Enteritis acuta; am 22. Juni wurde 38° C Fieber gemessen. Auffällig ist nun das Verhalten des Prozentsatzes der nach 2 bzw. 4 Stunden geschädigten Leukozyten (vgl. Fig. 1), auf welches hier – ohne aus dieser zufälligen, einzigen derartigen Beobachtung schon eine Interpretation ableiten zu wollen – hingewiesen sei. Bei den beiden am 21. Juni durchgeführten Versuchen waren nach 2 bzw. 4 Stunden nur noch 64,5 und 56% bzw. 50 und 37% der Leukozyten mehr oder weniger ungeschädigt und in Wanderung begriffen, die übrigen Zellen bereits tot (abgerundet) oder stark geschädigt. Die Widerstandskraft der Leukozyten ist *in vitro* bei den Versuchen am 21. Juni also sehr stark vermindert. Wieweit hier ein Kausalzusammenhang zwischen diesem Verhalten und dem Gesundheitszustand

des Blutspenders besteht, müßten weitere Versuche (der Kliniker) klären<sup>1</sup>. Die Beobachtung scheint uns aber so interessant, daß sie vielleicht weitere derartige Versuche anzuregen vermag; damit wäre der Zweck der vorliegenden kurzen Mitteilung erfüllt.

OTTO BUCHER

Anatomisches Institut der Universität Zürich, den 20. August 1946.

#### Summary

A simple method of examining living Leucocytes *in vitro* is represented. This method renders possible the study of the effects of various drugs on Leucocytes. Moreover it permits, as a personal observation demonstrates, examining the resistance and the Leucocytes under different conditions of maladies.

<sup>1</sup> Vgl. auch bei H. HIRSCHFELD, Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/1, 381 (1932), und E. v. PHILIPSBORN, Dtsch. Arch. klin. Med. 160, 323 (1928).

## Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Recensioni - Reviews

### Vorlesungen über Infinitesimalrechnung

Von A. OSTROWSKI

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften, Mathematische Reihe, Bd. IV

Erster Band: Funktionen einer Variablen.

XII + 373 Seiten, 42 Abbildungen.

(Verlag Birkhäuser, Basel 1946)

(gebunden Fr. 47.50, broschiert Fr. 43.50)

Wer heute ein Lehrbuch der Infinitesimalrechnung schreiben will, hat sich mit drei in gewissem Sinne divergierenden Zielsetzungen auseinanderzusetzen.

Einmal muß er eine für den Anfänger geeignete, also die anschaulichen Quellen berücksichtigende Genesis der grundlegenden Begriffe bieten.

Dann aber muß er – um die Worte des Autors zu gebrauchen – dem für die Anwendungen interessierten Hörer die Beherrschung des mathematischen Kalküls vermitteln, ohne ihn mit «unnötigen Subtilitäten» zu plagen.

Schließlich aber muß er sowohl aus rein sachlichen Gründen als auch mit Rücksicht auf die angehenden Mathematiker die Ergebnisse in ausreichender Weise begründen – und was dies heute bedeutet, kann nur der Kenner richtig abschätzen.

Wollte man alle drei Zielsetzungen mit pedantischer Gleichmäßigkeit berücksichtigen, so käme wohl ein Kompendium zustande, das für den angehenden Praktiker kaum mehr genießbar und für die meisten Studenten unerschwinglich wäre. Der Verfasser begegnet diesem Dilemma in der Weise, daß er in dem vorliegenden ersten Bande vor allem die beiden ersten Zielsetzungen verfolgt, um dann – wie er uns in Aussicht stellt – in einem zweiten Bande anlässlich der Theorie der Funktionen mehrerer Variablen die Beweise der benützten Fundamentalsätze nachzuholen.

So ist denn aus dem ersten Bande ein Ganzes entstanden, das dem zukünftigen Praktiker höchst wertvolle Dienste leisten wird, allerdings unter der Voraussetzung, daß er die Energie aufbringt, die Fülle des Gebotenen auch wirklich durchzuarbeiten.

Was den Stoff im einzelnen betrifft, so kann man drei Hauptteile unterscheiden:

1. Einleitung (Kapitel I): Nach einer sehr anregenden Schilderung einiger Wesenszüge der Mathematik werden die Grundeigenschaften der reellen Zahlen, die daraus fließenden Folgerungen und der Funktionsbegriff erläutert. Dabei wird – in Abweichung von vielen Darstellungen – besonderen Wert auf die Durchleuchtung der arithmetischen Gesetze der reellen Zahlen gelegt und der Leser erhält Gelegenheit, den Bezugsreichum des ihm scheinbar so vertrauten Materials zu erproben.

2. Theoretischer Aufbau (Kapitel II–IV): In Kapitel II (Grenzwerte) werden zuerst die Grenzwerte von Zahlenfolgen behandelt. Hieran schließt sich die für die späteren Anwendungen wichtige Erörterung der Grenzwerte von Funktionen eines stetigen Arguments.

In Kapitel III weicht der Verfasser wiederum erheblich von der traditionellen Bahn ab, indem er unmittelbar im Anschluß an die stetigen Funktionen das bestimmte Integral einführt.

Kapitel IV wird nun zum Zentral- und Gipelpunkt der Theorie. Nachdem der Begriff der Ableitung entwickelt ist, besitzt man nämlich in den Integralfunktionen eine umfassende Klasse von differenzierbaren Funktionen und dringt von da aus leicht zu den Fundamentalsätzen der Infinitesimalrechnung vor.

Im ganzen ergibt sich also auf 127 Seiten ein einheitlicher und zugleich reichhaltiger Aufbau.

3. Anwendung (Kapitel V–VII). In den Kapiteln V und VI wird die Technik der Infinitesimalrechnung entwickelt und auf grundsätzlich wichtige Gegenstände an-