

ACADEMIA ROMÂNĂ

DESPRE
TRANSMITEREA PROPRIETĂȚILOR IMMUNISANTE

PRIN
SÂNGELE ANIMALELOR IMMUNISATE

DISCURS DE RECEPȚIUNE
ROSTIT ÎN ȘEDINȚĂ SOLEMNĂ
SUB PREȘEDINȚA

M. S. REGELUI
LA 24 MARTIE 1895

DE
Dr. VICTOR BABEȘ
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE

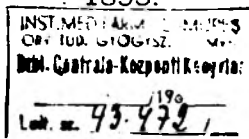
CU
RĂSPUNSUL

D-LUI
NICOLAE KRETZULESCU
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE



BUCUREȘCI

LITO-TIPOGRAFIA CAROL GÖBL, STRADA DÔMNEI 16
1895.



01 JUN 2006

Maiestate,
Domnilor Colegi,

Natura este una în toate manifestațiunile sale, deși fenomenele ei se proiectează neincetat în mod foarte variat asupra câmpului fertil al creierului nostru, producându-se legături nenumărate între diferitele impresiuni, și o impresiune modificând pe cea-laltă, întocmai precum fenomenele naturii se leagă și se modifică neincetat. De aceea, clasificatiunile fenomenelor naturale, pe cari le facem pentru înlesnirea studiului, orî-cât de naturale ar fi ele, nu corespund faptelor și nu îndestulesc spiritul scrutător. Cu cât un învățat dominază mai mult știința sa, cu atât vederile sale devin mai largi, cu atât se întind ele mai mult peste marginile înguste ale specialității sale.

Cunoscerea profundă a naturii a rămas însă privilegiul unor indiviđi bine organizați, la cari s'a putut dezvoltă, împreună cu un vast domeniu de experiențe, o armonie perfectă între percepțiune și ideațiune, facultatea de a se emancipă de marginile convenționale ale specialității, de a distinge și de a critica cele percepute, precum și de a cunoște momentul când se pot trage conclusiuni și generalisări din cele experimentate.

Un atare scrutător de elită eră Cobălcescu.

Regret că l'am cunoscut numai în ultimii ani ai activității sale. Înfațișarea omului modest, mititel, cu ochii neliniștiți și scrutători, cu limbagiū precis și cu focul sacru de o convicțiune profundă, când eră vorba de vederi generale asupra științelor naturale, m'ă lăsat o impresiune neștersă și o mângăere.

Cobălcescu era necesarmente autodidact, căci înainte sa nici un Român din Moldova nu s'a fost distins în științele naturale, și

luptele sale împotriva pușinei priceperii a însemnătății studiului naturii, erau victorioase numai grație organizării sale bune și profunde sale convicțiuni. Ca băiat de 16 ani a înființat un mic laboratoriu de chimie și fizică, și la vârsta de 18 ani a ajuns profesor de aceste științe la liceul din Iași. Mai târziu a fost trimis la Paris, unde s'a specializat mai cu seamă în geologie și mineralogie. Intorcându-se în țară, după 3 ani de studiu, fu numit în anul 1868 profesor de geologie și mineralogie la Universitatea din Iași, post ce ocupase până la finea vieții sale. Și ca profesor, Cobălcescu căută, prin propriile sale mijloace, să rămână în curent cu știința și întreprinse studiul Carpaților, al cărui rezultat, publicat în comunicațiunile Institutului geologic din Viena, i-a procurat cetățenia lumii în specialitatea sa. În adevăr, cercetările sale erau originale, de multe ori prime, nu erau nise nuanțe sau plagiate ale lucrărilor cunoscute, susținute de unii autori în străinătate prin complesență personală, destinate a înșela țera asupra importanței și activității sale și a obține succese locale, procedeu prea usitat în ziua de astăzi.

Lucrările lui Cobălcescu asupra terenurilor terțiare și asupra faunei malacologice, terenurilor neogenice, mult citate în străinătate, mai cu seamă însă studiul său asupra petroleului, vor rămâne opere de o valoare absolută și pentru cari România anume îi datoresce o recunoștință eternă. Asemenea meritele lui Cobălcescu ca primul geograf științific al României sunt netăgăduite și arată vederi largi și cunoscințele sale enciclopedice.

În timpurile din urmă, vădend pe Cobălcescu în bóla sa lungă și recidivă, conversațiunea noastră se întindea de mai multe-ori asupra conceperii naturii și asupra legăturii între diferitele ramure ale științelor naturale. Desvoltarea filogenetică a organismelor și momentele ce intervin la formarea calităților distinctive ale speciilor, continuitatea luptei de existență și formele sub cari lumea externă și anume microbii atacă pe indiviđi, preocupaú mult pe savantul bolnav. Incercasem a-l urmări și ajunsesem la vederi, cari erau roditóre și pentru specialitatea mea.

Voiu fi dar in spiritul defunctului, incepând subiectul ce mi-am ales pentru discursul meu de recepțiune în acest corp de înaltă cultură și cu cele mai înalte aspirațiuni, invocând nise idei generale, ce lęgă diferite doctrine ale sciinței naturale cu sciințele medicale.



Despre transmiterea proprietăților imunisante prin sângele animalelor imunisate.

Originea aparatelor de apărare ale organismului în contra microbilor patogeni.

În dezvoltarea organismelor trebuie să presupunem doi factori principali : tendința progresivă în dezvoltarea protoplasmei vie și lupta de existență a organismelor în contra influențelor vătămătoare ale lumii externe. Această luptă este tot atât de veche ca și primele organisme, și foarte curînd după dezvoltarea acestora s'aû născut anume ființe vii, cari pot trăi numai în socotéla altor organisme, așa în cât a trebuit să se stabiléscă de la început o luptă între aceste ființe parazitare și între cele-lalte organisme. Mai cu sémă microbii, prin locul lor inferior în șirul filogenetic al organismelor, prin simplitatea organizării lor, prin puținele lor exigente, probéză că provin din epoce geologice foarte depărtate. Ei, fiind în mare parte constrînși să trăiască în socotéla altor organisme, cărora le produc bólele și mórtea, se pricepe că și lupta organismelor în contra acestor parasiți trebuie să-și fi avénd isvorul în primele epoce ale dezvoltării lumii organice.

S'a putut constatá chiar în diferitele epoce geologice, nu numai prezența microbilor, dar și semnele efectelor lor asupra altor organisme.

Dacă microbii ar fi putut desfășura de deplina lor acțiune asupra altor organisme, lumea organică s'ar fi stins de mult; a trebuit, ca în măsura în care organismele erau atacate de microbi, să se

desvolte la cele dintâi nisce arme potrivite, pentru a se apără în contra acestor din urmă, întocmai cum în lupta pentru existență s'aû desvoltat la animale arme naturale pentru apărarea lor în contra organismelor mai mari, cari amenințăû existența lor.

Dacă privim proliferabilitatea admirabilă a microbilor și devastațiunile enorme cauate de ei în timpuri de epidemii, putem aprecia ce arme puternice aû trebuit să se desvolte și să se moștenească la descendenți, pentru a rezistă microbilor și pentru a-i nimici în interiorul organismului. Precum avem organe pentru menținerea speciei noastre, pentru dominarea lumii externe, pentru nutrițiunea și pentru apărarea noastră în contra inamicilor noștri, tot așa trebuie să se fi desvoltat și diferențiat un aparat puternic pentru apărarea noastră în contra dușmanilor noștri cei mai puternici, cari ne înconjură și ne pândesc neincetat, adecă în contra bôlelor infecțioase.

Numai în acest șir de idei vom pricepe anume însușirile admirabile și nepricepute până acum ale organismului nostru.

Proprietatea cea mai prețioasă în această luptă este, fără îndoială, imunitatea și posibilitatea organismului de a se imunisa sau fortifica în contra bôlelor infecțioase. Această imunitate este ori inerentă, ori câștigată. Dacă într'o regiune băltoasă pot trăi omeni, se pot aclimatiza, pe când noii veniți se prăpădesc de friguri, acesta ține, fără îndoială, de aceea că generațiunile anterioare de indigeni aû suferit de aceste friguri, s'aû îmbolnăvit toți, mulți aû și murit, dar cei cari aû rezistat aû transmis rezistența lor, fortificată încă prin trecerea bôlei, descendenților, așa în cât s'a desvoltat prin o selecțiune naturală o generațiune rezistentă. Același lucru se întâmplă în urma unor epidemii trecătoare. Un microb patogen, făcând invasiunea sa într'o regiune nebântuită până acum de dinsul, va face la început victime numeroase; dar cei cari s'aû însănătoșat și alți indiviți rezistenți vor produce o generațiune mai rezistentă, față cu care microbul va fi fără putere, epidemia se va stinge sau își va perde caracterul grav. Așa difteria, care eră teribilă la București în penultimul deceniū, și-a pierdut mult din virulența sa;

casuri cari trebuie să fie mortale într'un mod fatal și rapid, au devenit rari și indivizii sănătoși chiar posedă acum în organismul lor o substanță ce neutralizează otrava difterică. Am probat în anul 1890 (1) prin o experiență demonstrativă, cum descendenții sunt imuni sub influența calităților câștigate de părinți prin trecerea difteriei. Am putut constata, nu numai că puii unor iepuri, cari au fost infectați de repetate ori cu difterie, nu mai mor dacă se infectează cu bacilul difteriei, pe când alte animale infectate în același mod se prăpădesc; dar am arătat că și efectul bacilului difteriei se poate transmite la pu. Am constatat anume, că și la difteria porumbeilor se nasc, după vindecarea difteriei, paralisii ale cefei și ale membrelor și că aceste paralisii se pot desvoltă și la puii animalelor vindecate de difterie. Considerând că paraliisiile acestea sunt efectul unei substanțe chimice produse de microbul difteriei, am arătat că aceste produse au avut o acțiune chiar asupra puilor porumbeilor infectați și vindecați. Și microbul devine mai slab față cu oamenii deveniți mai rezistenți; dar același bacil, găsind un teren nepreparat, nearmat în contra lui, își căpătă curind forța sa primitivă, precum vedem acesta în părțile nordice ale Moldovei.

Așa bacilul cholerei va perde mult din virulența sa pe un teritoriū cu o igienă rațională și la oameni bine înarmați în contra sa; dar fiind introdus pe un teritoriū neglijat sau la oameni în condițiuni rele de igienă, va deveni teribil, ca și epidemiile cele mai devastatoare. În adevăr, același bacil, care n'a putut să se stabilească la București, a putut încă în anul 1893 a decimă populațiunea Sulinei.

Immunitatea poate dar să depindă de condițiuni de igienă externă, cari permit desvoltarea microbului în jurul nostru, sau poate fi internă, adică în organismul nostru. Și immunitatea organismului poate fi de mai multe feluri: 1) O immunitate naturală, adică rezistența unei specii de animale în contra unei bôle microbice, din cauză că căldura corpului acestor animale este mai mare sau mai mică

(1) *Zeitschrift für Hygiene.*

decât cea cerută pentru dezvoltarea microbilor în cestiune, sau din cauza unei condițiuni chimice a țesuturilor ce nu convin acestor microbi. Așa Pasteur arătase, că paserile cari au o temperatură mai mare decât aceea ce convine bacilului cărbunelui, resistă injecțiunii, dar dacă răcim animalul, el va căpeta această boală. Același lucru am arătat pentru tetanus; bróscele infectate cu tetanus nu capeta boala decât dacă sunt expuse la o temperatură mai înaltă, la care bacilul tetanusului se înmulțesce și produce substanțe otrăvitoare. 2) Immunitatea generală, care va consta într'o viață regulată, igienică, curată și mai cu seamă într'o stare de sănătate bună, care involvă o rezistență remarcabilă în contra invasiunii microbilor. 3) Felul al treilea de imunitate, ce ne va ocupa mai de aproape, este cea «specifică», adică calitatea câștigată sau moștenită de rezistență în contra unei anumite boale.

Immunitatea specifică.

Acest fel de imunitate este basată pe prezența în organism a unui aparat special, ce produce substanțe capabile de a neutraliza efectele microbilor. Atari substanțe circulă în sângele animalelor și omenilor sănătoși, precum acesta era demonstrat de Grohman. E adevărat că această putere microbicidă a sângelui nu e tare, așa în cât, dacă amestecăm o cantitate de microbi cu sânge, microbii vor slăbi, o parte din ei vor și muri, dar după câte-va ore microbii încep din nou să se înmulțescă. Unele animale au un sânge mai forte decât altele în contra unei anumite boale.

În adevăr, Richet și Héricourt afirmă că au putut transmite calitățile sângelui forte prin injecțiunea sa la un alt animal cu un sânge mai slab, așa în cât acest din urmă animal a putut rezista în contra infecțiunii cu un microb, care alt-fel l'ar fi omorât.

Sângele, și în genere țesuturile organismului, câștigă această forță în contra unui microb în diferite moduri, și anume prin diferitele proceduri de vaccinațiune, de imunizare și de vindecare prin substanțe specifice. Trebuie să notăm însă, că de multe-ori

animale foarte sensibile față cu acțiunea unui microb aŭ un sânge bactericid, pe când alte animale cu o imunitate naturală nu posedă sânge bactericid, fapt ce se va explica mai de vale.

Imunitatea s'a putut câștiga întâi prin obișnuire cu un microb, adecă prin vaccinațiune. Așă Pasteur, injectând la găini microbi slăbiți de cholera găinilor și apoi microbi din ce în ce mai virulenți, a făcut că organismul a devenit destul de tare de a se lupta și în contra microbilor celor mai virulenți. Dar prin ce mecanism s'a câștigat această obișnuință? Metschnikoff crede că există în organism un fel de celule, pe cari le numesce fagocite, un fel de armată de apărare a organismului. Aceste celule s'ar transporta imediat după introducerea microbului la locul amenințat și ar mânca și digeră acești microbi. Obișnuindu-se apoi a distruge microbii din ce în ce mai virulenți, aceste celule ar deveni capabile a mânca în fine și microbii cei mai virulenți. Această ipotesă însă nu se poate admite în tesă generală, căci s'a probat în urmă că se poate vaccina și cu substanțe chimice, solubile, produse de microbi. Pentru acest scop filtrăm o cultură saŭ, cum aŭ făcut Salmon și Smith pentru cholera porcilor, o încălțim până ce microbii mor și rămân numai substanțele otrăvitoare produse de microbi. Apoi introducem o cantitate mică la început și din ce în ce mai mare în corpul animalului, ce voim să vaccinăm.

În acest cas se dezvoltă în sânge, treptat, o substanță chimică, ce neutralisază efectul microbilor virulenți, introduși mai târziu în organism. La începutul anului 1889 am probat, că putem vaccina în contra turbării asemenea cu substanțe chimice, și pornind de aici, ne-am întreat dacă prin această substanță chimică nu se produce o altă substanță vaccinantă.

Mi-am ȳis mai departe, că substanța vaccinantă nefiind alt ceva decât substanța toxică atenuată, această substanță trebuie să producă o obișnuință a organismului în contra acestei substanțe toxice, întocmai cum organismul se obișnuiesce cu morfina saŭ cu arsenicul. Obișnuința acesta ar pute produce același efect ca și aclimatisarea despre care am vorbit.

În ce constă însă această obicinuință? Oare substanța atenuată sau chiar virulentă, cu care am reușit să imunizăm animalele în contra turbării, schimbă chimismul organismului, așa în cât substanța virulentă sau microbul nu-și mai poate desvoltă acțiunea; sau oare celulele organismului au devenit capabile să distrugă în urma obicinuinței substanța toxică împreună cu microbii?

Immunizarea cu sânge în contra turbării.

Tot în anul 1889 (1) am descoperit un fapt, care-mi explică de o parte procedeul imunizării și care de alta aduce foloase imense în prevenirea și vindecarea bolilor infecțioase.

M'am întrebat, dacă prin vaccinare nu se produc oare substanțe nouă, substanțe cari ar fi în stare să neutralizeze substanțele toxice ale microbului, și dacă, în consecință, lichidele sau celulele animalelor imunizate împotriva unei bôle infecțioase nu vor fi în stare să transmită imunizarea la alte animale, întocmai precum o substanță antitoxică, un antidot, paralizează acțiunea unei substanțe otrăvitoare? Avantajul unui atare procedeu ar fi, că am putea lucra în contra unei substanțe foarte vătămătoare cu o substanță cu totul inofensivă, adică cu sucurile sau celulele unui animal imunizat, sănătos. Am făcut pentru acest scop o serie de experiențe, din cari am publicat în «*Analele Institutului Pasteur*» pe cele următoare:

1) Doi câni vaccinați și revaccinați au furnizat materialul vaccinal.

În timp de 6 zile, în fie-care zi, s'au luat de la acești câni 10 grame de sânge din vena jugulară; câte 5 grame au fost injectate la alți doi câni sănătoși și nepreparați.

A șéptea zi acești doi câni, împreună cu un alt câne, care a servit de control, au fost inoculați prin trepanațiune cu virusul de turbare din creierul unui câne turbat.

Animalul de control a murit de turbare la 16 zile după ope-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur.*

rațiune, unul din câinii vaccinați a 20-a zi și cel-lalt căne vaccinat trăesce și astăzi.

2) Doi iepuri de casă capătă șapte zile de-arindul, zilnic, câte 4 grame sânge din câni vaccinați; acești iepuri, împreună cu alți doi de control, sunt injectați sub piele cu virusul de turbare. Cele două animale de control au sucombat de turbare la 8 și 22 zile după injecțiune, pe când cei vaccinați au trăit 50 și 62 zile și au murit de alte bóle, căci creerul lor nu erà virulent.

3) Patru câni, cărora li s'a ras capul, au fost puși împreună cu un căne turbat și au fost mușcați la cap, căpătând lesiuni multiple și profunde. (Atari câni capătă turbarea cu siguranță). Doi din acești câni au rămas netractați, servind la control. Cei-lalți doi câni au fost tractați cu sângele animalelor vaccinate timp de șapte zile. Cei doi câni de control au sucombat de turbare la 16 și 28 zile după mușcătură, pe când cei doi câni tractați cu sânge au resistat, unul murind mai târziu de altă bóla și unul fiind sănătos și astăzi.

Am urmărit cu aceste experiențe și un alt scop. Se scie că tractamentul antirabic al lui Pasteur se practică introducând în organismul ómenilor mușcați substanța virulentă atenuată, iar în casuri grave ajungem până la substanțe foarte virulente, cari introducându-se în organismul omului mușcat, ar pute avé óre-cari inconveniente.

Sângele însă al animalelor sănătóse, vaccinate în contra turbării, nu produce nici un inconvenient.

Mai departe, tractamentul lui Pasteur duréză mai multe săptămâni și substanțele vaccinale își exercită efectul lor numai 1 — 2 săptămâni după terminarea tractamentului, așa în cât în casuri de mușcăături grave, mai cu sémă la cap, tractamentul devine de multorói insuficient, din causă că bóla eclatéză înainte de ce vaccinul ar pute să-și producă efectul.

Substanța imunisată din sânge își manifestă însă efectele aprópe imediat, așa în cât înlocuesce în mod avantajios metoda lui Pasteur. Acțiunea repede a sângelui imunisat am putut'ó probă ușor, amestecând sângele animalelor imunisate cu virus fix. În acest cas vi-

rusul fix își perde imediat virulența, așa în cât amestecul acesta injectat la animale devine inofensiv.

Am întrebuințat acest tratament încă în anul 1890 la 30 persoane mușcate în mod teribil în Bucovina de un lup turbat, și am putut salva pe toate aceste persoane, pe când dintre persoanele tratate numai după metoda lui Pasteur, 3 au sucombat de turbare înaintea sfârșitului; asemenea a murit și unica persoană care nu s'a supus tratamentului.

Am câștigat dar prin descoperirea mea un alt mijloc foarte eficace pentru tratarea oamenilor mușcați.

Metoda, așa cum am descoperit-o, era deja basată pe nisce proceduri preliminare importante.

A trebuit să ne întrebăm, dacă în tot-deauna sângele cânilor vaccinați are același efect, sau dacă eficacitatea sângelui este diferită, și anume de ce depinde efectul terapeutic mai mare sau mai mic al acestui sânge?

Mi-am dis că, întocmai precum rezistența organismului crește în contra otrăvirilor prin o obișnuință lentă și continuă, așa și forța de rezistență a organismului în contra unei infecțiuni trebuie să crească prin obișnuință, adică prin vaccinare îndelungată, și precum pentru obișnuirea organismului cu doze mari de otravă trebuie să ajungem încetul cu încetul la aceste doze mari, tot așa și pentru obișnuință și rezistență față cu infecțiuni trebuie să ajungem cu încetul la doze mari și toxice de substanțe imunizante.

Acest principiu era bine cunoscut de Pasteur și aplicat în tratamentul forte al turbării. În adevăr, când am comunicat d-lui Pasteur metoda mea de tratament forte al turbării cu doze amestecate și de multe-ori repetate și ajungând până la aplicare de substanțe foarte virulente, d-l Pasteur mi-a răspuns cu data de 28 Mai 1888: «Vous me demandez de vous communiquer les détails de notre propre traitement; celui que vous avez suivi a bien des rapports avec celui qui nous sert depuis des mois.» Însă d-l Pasteur nu merge cu tratamentul său până la aplicarea măduvelor proșpete, adică de virus de totă virulența; pe când noi întrebuințăm în ca-

surî grave și atarî substanțe. D-sa ȃice: «En résumé, nous employons des traitements intensifs par quantités, mais les ayant reconnus suffisants et efficaces, nous ne descendons pas aux moelles de deux et d'un jour.» D-l Pasteur nu are însă a face în tractamentul antirabic cu mușcăturile teribile de lup turbat, carî sunt atât de frecvente la noi. Cred că în atarî casurî și d-l Pasteur ar merge în tractamentul sêu până la aplicarea măduveî prospete a animalelor infectate cu virusul de pasagiû. Eû insumî, pentru a asigurâ eficacitatea tractamentului în atarî casurî grave, procedez în modul următor: tractamentul duréză o lună de țile, fiind injectate în fiecare țî cantitățî marî de vaccin și mergênd treptat la inocularea măduvelor din ce în ce mai virulente. Dejâ în a 3-a—5-a țî dupâ începutul tractamentului, ajungem la inocularea virusului neatenuat. Apoi începem o a doua serie de tractament, mergênd iar în 5—7 țile până la măduvele prospete, și acest metod se repetâ până la sfișitul tractamentului.

Noî nu ne temem a merge până la incorporare de virus fix, căci am observat, întocmai ca și d-l Roux, că câniî se pot vaccina într'un mod fôrte perfect, injectându-le în anume locurî lipsite de nervî numai dose marî și repetate de virus fix, fără a le da mai înainte virus atenuat saû vaccin.

Din acestea reese, că pentru noi un om saû un animal bine vaccinat și revaccinat este acela care trebuie să fi primit:

1) Un tractament sistematic în timp de o lună saû de mai multe luni;

2) Cantitățî marî de vaccin; în casurile grave din anul 1889 am dat până la 30 grame de emulsiune de măduvâ pe țî;

3) Trebuie să fi primit și virusul tare în dose repetate și crescênde.

Tôte aceste erau bine stabilite la sfișitul anului 1889, când am început încercârile mele de a imunisâ animalele cu ajutorul sângelui animalelor vaccinate și revaccinate, adecâ carî aû fost sumpuse la un ast-fel de tractament.

Ca și orî-ce descoperire importantă, și acêsta a trebuit să aibâ precursori și să se anunțe prin diferite indiciî și constatârî anteriore.

Lucrări premergătoare seroterapiei. Perfecționarea metodei.

Așa, am spus deja că Grohman a constatat că sângele animalelor sănătoase e capabil să omóre microbii și Richet și Héricourt au știut să vindece iepuri de casă infectați cu stafilococul alb, care produce o septicemie experimentală, injectând în peritoneul lor o cantitate de sânge de câne (Comptes rendus, 1888 și 1889). Inșă acești autori au căutat să arate că sângele cânilor necratați mai înainte vindecă bóla, și deși la sfirșitul lucrărilor spun că li se pare că animalele, cari au trecut prin bóla, ar avé un sânge mai eficace, nu au ȓis nici un cuvint dacá acești câni erau imunisați. Așa fiind, lucrarea lor nu are nici o valóre pentru seroterapie și nu póte trece decât ca o lucrare premergătoare descoperirii seroterapiei. In adevér, în urma ultimei mele reclamațiunii de prioritate la Academia de medicină din Paris, acești domni n'au mai răspuns.

Nuttal a constatat deja în anul 1884, că diferite feluri de sânge au o acțiune diferită asupra microbilor, așa serul de sânge de câne nu prea împedecá desvoltarea bacilului cărbunelui, pe când sângele de iepure distruge acești microbi cu mare energie.

Metschnichoff a mers mai departe și a arătat în anul 1887, că bacilul cărbunelui e distrus în sângele oilor vaccinate în contra cărbunelui. Inșă aceste experințe s'au făcut în epruvete și nu în animal și nu erau nici pricepute nici utilizate.

In anul 1889 am făcut experințele amintite mai sus, din cari rezultă într'un mod sigur: 1) că putem vacciná câni în contra unei infecțiuni sigure și mortale prin injecțiuni repetate cu ser de animale vaccinate și revaccinate în sensul arătat mai sus; 2) că putem imunisá chiar câni cari au fost infectați mai înainte într un mod sigur prin același procedeu, cu alte cuvinte *sângele animalelor imunisate în contra unei bóle infecțioase are proprietatea de a transmite această imunitate și altor animale susceptibile pentru aceeași infecțiune. Acest sânge imunisator este eficace chiar împotriva unei infecțiuni anterioare, posedá adevécá nu numai calitáți profilactice, dar și terapeutice.* Acéstă lucrare erá inșă puțin cunoscută, așa în cât la sfirșitul

anului următor 1890, Behring și Kitasato (1), făcând o comunicațiune asupra tetanusului, descriu asemenea nu numai metode de vaccinare prin infecțiunea cu culturî atenuate de tetanus, ci anunță ca o descoperire a lor imunizarea animalelor cu ajutorul sângelui său serului de sânge al animalelor imunizate.

Lumea științifică și mai cu seamă Behring, insistând asupra acestei constatări și ignorând lucrările mele anteriore, a dezvoltat apoi mai departe acest principiu, l'a aplicat la alte bôle și proclamă sub numele de «lege a lui Behring» *principiul descoperit de mine* și care din ce în ce căpătase o importanță mai mare. Inșă nici eu nu am încetat a mă ocupa mai departe cu dezvoltarea descoperirii mele. Considerând că grație descoperirilor epocale ale d-lui Pasteur, turbarea, din o bôlă misterioasă, a devenit bôla cea mai bine cunoscută în ceea ce privește localizarea virusului și regu'area efectelor sale, am căutat să perfecționez metoda imunisării cu sângele animalelor imunizate împotriva acestei bôle. Inainte de tôte am profitat de constatarea d-lui Charrin, că substanțele eficace din sânge se găsesc anume în serul sângelui, așa în cât am lucrat mai mult cu acéstă substanță decât cu sângele. Am căutat mai departe să fortific într'un mod regulat puterea imunisătoare a sângelui; în acest scop am repetat, în timp de mai mulți ani, la mai mulți câni, vaccinațiunea antirabică, și la anume câni am înlocuit acest tractament cu injecțiunii de multe-orî repetate și în doze crescendo cu virus forte.

A rămas cestiunea, dacă nu există un mijloc bun pentru a aprecia în mod matematic valoarea imunisantă a sângelui obținut. Prin încercări comparative și repetate, am ajuns în fine, în anul 1891, la următoarele conclusiuni: 1) câniî aũ un sânge cu atât mai eficace cu cât mai multe substanțe vaccinante și cu cât mai multă substanță virulentă aũ primit; 2) o lună sau câte-va luni după ultima vaccinațiune, câniî noștri posedă un sânge mai eficace decât imediat după vaccinațiune. Acest fapt coincide cu faptul găsit mai înainte

(1) *Deutsche med. Wochenschrift.*

de d-l Pasteur, că la ómenii tractați împotriva turbării, efectul tratamentului se manifestă anume 14 zile după sfirșitul tratamentului; 3) că sângele imunizat neutraliséză și în afară de corpul animalului virusul fix amestecat cu dînsul. Adecă, luând puțin ser sanguin de la un cîne forte vaccinat și amestecând acest ser în epruvetă cu virus fix, amestecătura acésta injectată sub meningele animalelor nu mai produce turbarea.

În același timp am mai experimentat pentru a găsi explicarea fenomenelor ce se petrec la acéstă imunizare. Am introdus anume măduva animalelor mórte de turbare în sacul limfatic al bróscelor și am găsit, că acolo aceste substanțe nu sunt distruse decăt fórte încet și că încercă o atenuare succesivă, așa în cât pot fi întrebuințate pentru vaccinare în contra turbării; din contra, atare substanțe introduse în corpul animalelor cu sânge cald se comportă în mod diferit; la animalele imunizate substanța infecțioasă se atenuéză asemenea, și anume mai repede decăt la bróscă, pe când la animalele neimunizate își păstréză totă virulența.

Pot să trec aici presto diferitele metode de atenuare ale virusului rabic pentru a obținé o imunizare mai eficace. Cu tóte că Tizzoni pretinde că a găsit o metodă de atenuare fórte eficace, amestecând virusul fix cu suclic gastric, cercetările nóstre au arătat că acest mijloc nu este mai bun decăt metoda d-lui Pasteur, și că mijlocul cel mai bun de vaccinare cu virus atenuat constă întru a injectă animalelor dose crescēnde de virus fix în țesutul celular sau în vene.

Câni, cari, după cercetările mele anteriére, mor dacă îi injectăm de odată cu 100 grame de virus fix, suportă cantități mari de acéstă substanță, cu condițiune însă ca, începēnd cu dose mici, să ajungem treptat la dose mari.

Serul obținut de la aceste animale posedé calități importante. Dejă în anul 1892 Tizzoni și Centanni, basați pe cercetările mele, au ajuns să vaccineze iepuri de casă mai sigur decăt cu metoda d-lui Pasteur și afirmă, că cu serul de sânge al acestor iepuri ar puté nu numai vaccina cu siguranță, dar că sunt în stare să vindece chiar și turbarea manifestă. Trebuie însă considerat, că acești autori

nu întrebuițeză metode absolut sigure pentru a documenta această afirmare. Noi numai atunci suntem siguri că am vindecat un iepure de casă de turbare, dacă inoculăm între meningele animalului un virus forte a cărei acțiune o cunoștem bine. Numai febra descoperită de mine și de Högyes și numită «febra terminală», o privim ca prima manifestare a bôlei, și numai dacă serul injectat în acest stadiu vindecă animalul, putem vorbi de vindecarea bôlei manifeste. Dar există și o altă febră descoperită de mine și numită febra *premonitoare*, care apare câte-va zile după infecțiune, anume atunci când infecțiunea eră mai slabă. Acastă febră trece și dă loc unei stări de sănătate, și numai mai târziu pôte să apară febra fatală terminală. Resultă de aici că, dacă Tizzoni și Centanni vindecă animalele la cari a apărut acastă febră, acești autori nu vor fi vindecat turbarea manifestă, ci numai turbarea în stadiul de incubatiune, ceea ce am făcut eu cu mult înaintea lor.

Cu metoda noastră nouă, adecă prin immunisări forțate și având ca probă a activității serului principiul descoperit de Ehrlich, că serul immunisant paralisază și într'o epruvetă efectul unei masse anumite de virus, suntem însă în stare să vindecăm chiar turbarea manifestă, procedând pentru acêsta în modul următor: Un virus cu o acțiune forte regulată, virusul de pasagiū, este introdus prin trepanatiune sub dura-mater. A 4-a zi după acêsta apare febra terminală. Atunci se injecteză sub pielea animalului 3 gr. de ser immunisat și în ziua următoare aceeași dosă. Animalul, la care a început dejă paralisia, se restabilește și resistă de aici înainte unei noue injectiunii. Un atare animal, fiind injectat cu o cantitate mare de virus tare, nu mai more de turbare, și fiind repetat acest procedeu, animalul ne va da un sânge immunisat de o valoare mare și de multe ori superiôră aceluī cu care eră immunisat.

Cu cantități mai mari, spre exemplu de un sânge immunisator a căruī valoare este de 10 unități, adecă din care un gram neutraliză în epruvetă 10 grame de virus fix, am ajuns odată să vindec și câniū la cari turbarea este dejă manifestă, adecă cari după o injectiune intracraniană încep să aibă, după timpul cunoscut, 12—14

șile, simptomele cele dintâi de turbare, refusând mîncarea și arătînd o stare de iritațiune neobicinuită.

La atarî animale trebuie însă o cantitate mai mare de ser, în raport cu mărimea lor. Dacă un gram de sînge imunisează sau vindecă un iepure de casă de 1000 grame, atunci pentru vindecarea unui căne de 10 kilograme va trebui 10 grame de ser imunisante. Pentru un om la care turbarea a început deja a se manifesta, ar trebui atunci o injecțiune de 60 grame aproximativ din acest ser. Trebuie însă pentru acesta, ca un atare om să vină în tratament imediat după ce s'au manifestat primele simptome de turbare.

Greutățile perfecționării metodei.

În adevăr, nimic nu se opune la această încercare la om, nu trebuie însă ca speranța de succes să fie prea mare, căci lucrurile nu se petrec tot-deauna în natură așa precum ne așteptăm în urma unui experiment reușit.

Așa spre exemplu Behring, care a aplicat principiile de seroterapie asupra ómenilor atinși de tetanus, pretindea că o anumită cantitate de ser imunisator, cîștigat de la animalele imunisate în contra acestei bóle, ar trebui să vindecă și pe omul tetanic. Cu regret însă constat, că s'a înșelat și că numai ómenî carî presint un tetanus mai puțin grav, mai chronic, se vindecă în urma seroterapiei. Asemenea și Tizzoni, încercînd aplicarea serului la această bólă, n'a avut decît rezultate aparente, adecă în formă de tetanus mai benigne, carî se vindecau probabil și fără aplicarea acestui tratament.

Cu alte cuvinte, trebuie să admit că eficacitatea tratamentului nu depinde numai de valoarea serului și de greutatea animalului de imunizat, ci și de alți factori, între carî gravitatea infecțiunii, mersul mai repede sau mai lent al bólei; de asemenea și felul animalului trebuie să jöce un rol însemnat. S'a constatat anume (Rummo), că sîngele sau serul de sînge al diferitelor animale nu este în tot-deauna indiferent față cu organismul și că sunt animale

al căror sânge este toxic pentru anumite alte animale. De un atare sânge, ori-cât de imunizat ar fi, se va îmbolnăvi animalul de imunizat și toxicitatea sângelui va nimici efectul antitoxinei cuprinse în el.

Am stabilit în adevăr, că un sânge conținând substanțe imunizante în contra unei bóle va fi cu atât mai eficace, cu cât specia animalului se apropie de specia animalului de imunizat. Așa, când pentru imunizarea ómenilor mușcați de lup turbat am întrebuințat sânge de om imunizat în contra turbării, am avut mai bun succes decât aplicând în acest scop sângele cânelui imunizat.

Și Behring a cređut că a aflat o regulă în ceea ce privește valoarea sângelui diferitelor animale; ȕicea anume că sângele unui animal póte să câștigue prin imunizare o valóre terapeutică cu atât mai mare, cu cât mai sensibil eră acest animal pentru bóla în contra căreia îl imunisăm. S'a înșelat însă și a trebuit să recunóscă că, spre exemplu, calul, care nu este sensibil în potriua difteriei, póte să dea un ser fórte eficace în contra acestei bóle, mai eficace decât óia, care este fórte sensibilă față cu toxina difteriei.

La tóte aceste încercări, eú m'am găsit într'o situațiune destul de grea, căci deși eram cel dintăiú care am descoperit valoarea sângelui imunizat, totuși nu mă puteam folosi fără modificări de descoperirile făcute mai târđiú pentru alte bóle infecțioase.

Turbarea este fără indoială o bólă infecțioasă, contagiósă, o bólă prin plăgi particulare, dar îi lipsește o calitate importantă a multor bóle infecțioase, adecă nu s'a găsit încă microbul turbării.

Nu suferă nici o indoială că trebuie să existe un microb al turbării, dar este greú de constatat. Presupun că se va găsi în interiorul unor nodulí micí caracteristici, descoperiți de mine în creerul animalelor turbate; am și vėđut acolo, în mijlocul celulelor nervóse, niște corpusculí particularí, dar de aici până a puté ȕice că s'a găsit microbul turbării este încă departe.

Va să ȕică, nu posedám culturí de microbul turbării, cu cari aș fi putut experimenta, și pe care l'aș fi putut întări spre a câștigă o substanță concentrată și fórte eficace pentru imunizare.

A trebuit, pentru ca să mă lámuresc, să întrebuințez pentru

immunizare, în loc de culturî atenuate și virulente, măduva și creierul animalelor turbate, cari pentru mine represintă culturile microbului în interiorul organismului. Numai prin trecerea acestui virus prin corpul purcelului de India, am putut obține un grad și mai tare de virulență decât acela obținut de d-l Pasteur; dar prin nici o metodă artificială n'am reușit să concentrez și să întăresc în consecință virulența materialului meu. Deși regret acest inconvenient, nu pot să mă plâng de insuficiența metodei întrebuintate, căci substanța creierului animalelor noastre pöte concură cu virulența unei culturî. În adevăr, din toxina difteriei, cu care se immuniséză animalele pentru a puté da un sânge immunisat, trebuie 0,1 gr. pentru a produce mörtea unui purcel de India; pe când dejă 0,01 gr. din măduva animalelor noastre produce turbarea la aceeași specie de animale.

Înainte de a merge mai departe în comparațiunea turbării cu alte bóle infecțioase din punct de vedere al seroterapiei, voi expune în scurt ceea ce s'a obținut în acéstă privință pentru alte bóle infecțioase.

Tetanus. Neutralizarea toxinelor. Vaccinarea prin toxine neutralizate.

În Septembrie 1890, Behring și Kitasato aũ aflat că serul sanguin al animalelor immunisate în contra tetanusului, injectat fiind la alte animale sănătöse, saũ dejă infectate cu bacilul tetanusului, immuniséză și aceste animale.

Greutatea cea mai mare eră immunizarea saũ vaccinarea animalelor destinate la furnisarea serului. Fără a intră în diferitele încercări și metode găsite pentru acest scop, voi aminti numai pe acea întrebuintată de mult de Baccelli, care injectéză la ómeni bolnavi de tetanus cantități mari de acid fenic. Eũ insumi, împreună cu d-l Pușcariũ, descoperind că și cănele pöte căpétă tetanusul, am putut vindecă prin acésta metodă mai mulți căni bolnavi de tetanus și, întrebuintând atari injectiuni la ómeni bolnavi de tetanus, am obținut mai multe vindecări.

Behring a introdus în imunizarea în contra tetanusului un principiu, ce eră întrebuițat de mult la vaccinarea în contra cărbunelui, adecă amestecarea culturilor cu substanțe antiseptice, cu scopul de a slăbi aceste culturi, anume acid fenic, trichloridul de iod (Behring), sau soluțiune de iod (Vaillard și Vincent). Prin acest mijloc produce o slăbire a virulenței; și, întrebuițând pentru vaccinare o serie de culturi amestecate cu cantități măsurate de trichlorid, începând cu cele mai mult slăbite și mergând până la culturi virulente, obținem o imunizare remarcabilă a animalelor întrebuițate. Cu cât ne apropiem mai mult de culturi virulente, cu atât imunitatea animalului devine mai tare, și dacă, cum face Ehrlich, urmăm tractamentul introducând cantități din ce în ce mai mari de culturi virulente, ajungem în fine la o imunizare forțată, așa în cât se acumulează în sângele animalului o cantitate mare de substanțe imunisătoare.

Idea lui Behring, că nu trebuie prea mult imunisate animalele pentru a se produce mult ser antitoxic, nu eră, așa se vede, justificată. D-l Behring crede, că dacă un animal este mult imunizat în contra unei bôle, se apropie de un animal imunizat natural, al cărui sânge nu este antitoxic, însă încercările lui Vaillard și Roux, precum și ale lui Aronson, au arătat, că și animalele cari nu capătă o anumită bôle pot da un ser foarte antitoxic, dacă li se injectează cantități mari de toxină. Așa, autorii francesi au arătat că găina, care nu este susceptibilă pentru tetanus, dacă se tractează cu cantități mari de toxină de tetanus, capătă un sânge foarte antitoxic, și chiar Behring întrebuițează acum calul, aproape autoimun în contra difteriei, pentru producțiunea serului anti-difteric. Din această constatare reese, că avem să ne preocupăm în timpul imunisării, dacă animalul este sau devine imun în contra bôlei cărei vaccinăm. Este adevărat că animalele, după ce au fost imunisate și după ce dau sânge foarte imunisant, încetază cu timpul să furnizeze atare ser; această slăbire a serului produs provine probabil din schimbarea sângelui după atâtea venisecțiuni și din alte momente necunoscute,

niei decum însă din cauză că animalul devine așa dîcînd autoimun, cum pretinde Behring.

În timpul imunisării se observă fenomene interesante asupra animalelor. După injecțiunea de vaccin, animalele capătă anume simptome, precum febră, slăbiciune trecătoare, și în timpul acestei bóle de vaccinațiune, sângele încercă ore-carî modifi cațiunii. Anume serul se desparte mai greu de chiagul sîngelui și valórea imunisătoare a serului este în acéstă epocă scăzută; după trecerea acestei stări de reacțiune, acéstă valóre devine în timp de câte-va zile din ce în ce mai mare, până când ajunge la un grad mai mare decât ce avoa înainte vaccinațiunii; apoi scade puțin, pentru a rămáne stabilă mai multe săptămâni sau luni și tot mai mare decât înainte vaccinațiunii. Dacă nu mai urmăim cu tractamentul, substanța immunisantă aflătoare în sînge se eliminéază prin secrețiunile organismului, însă se și reproduce, dar din ce în ce mai puțin, așa în cât, după un timp ore-care, animalul nu mai păstrează în sînge decât o cantitate mică de substanța immunisătoare.

Dacă însă urmăim cu vaccinațiunea, întrebuintând o dosă mai mare sau mai tare de cultură decât cea din urmă, vom puté observá din noú o scădere rapidă a valórei immunisante a sucurilor animale, și apoi o creștere de-asupra gradului de imunitate și de valóre immunisătoare obținută prin ultima vaccinațiune. Pentru a ridicá repede forța immunisantă a sîngelui, este bine de a repetá injecțiunile vaccinante tocmai în momentul în care valórea sîngelui ajunsese la gradul cel mai mare. Acéstă regulă, găsită de Brieger și Ehrlich, ne indicá tot de odată timpul în care trebuie luat sângele animalului cu scopul de a immunisá saú de a vindecá alte animale. Vom alege adecă pentru scóterea sîngelui immunisator momentul, când aú dispărut cu totul febra, slăbiciunea și inapetența, produse prin ultima injecțiune. Lăsăm apoi sângele să stea o zi la recelá și apoi ridicăm cu pipeta serul ales, care se póte apoi amestecá cu acid fenic 0,5 la sută saú mai bine după Aronson cu tricresol.

Bacilul tetanusului aparține grupului microbilor carî nu se răspândesc în corpul animalelor, ci rămân localisați în plaga prin care

aû intrat, producând acolo substanțe toxice cari se resorb și produc simptomele bôlei. Dacă filtrăm o cultură de tetanus, vom allă în filtratul, unde nu se mai găsesec microbii tetanusului, o cantitate cu atât mai mare de otravă, cu cât cultura e mai veche și cu cât bacilul cultivat eră mai virulent. Cu acest filtrat producem hola tot așa sigur ca și cu baciliî, și putem vaccina cu acest lichid tot așa bine ca și cu baciliî, și prin injectare de ser antitetanic putem vindecă tot așa de bine hola produsă de otrava tetanusului ca și pe acea produsă prin introducerea bacilului.

Tetanusul este dar o intoxicațiune și serul care lucră în contra substanței toxice se pôte numi și antitoxină. Constatarea lui Ehrlich, că antitoxina neutraliză și în epruvetă toxina, a fost intrebuintată apoi de Behring pentru aprecierea valôrii antitoxinei.

Mai înainte Behring a apreciat gradul immunisării prin antitoxina sângelui într'un mod destul de complicat. D-sa numia unitate de immunizare cantitatea de ser capabilă de a pune pe un animal în stare să supôrte acțiunea dozei celei mai micî de toxină, ce produce încă mórtea unui animal de aceeași greutate. Dacă antitoxina eră în stare să apere în contra dozei duble de toxină, atunci serul avea valôrea de douë unități vaccinale, și animalul ce suportă în urma immunisării o dosă de douë orî mortală de toxină, va avé un grad dublu de resistență. Pentru a avé o apreciere mai generală a *valôrei* unei antitoxine, s'a socotit apoi valôrea antitoxinei pentru o anume greutate a animalului. Dacă un gram de antitoxină eră în stare să immuniseze un gram de animal în contra dozei minime mortale de toxină, atunci valôrea acestui ser eră de un ser normal; dacă însă un gram de ser vaccinază spre exemplu un iepure de 1000 grame în contra unei cantități minime mortale de toxină, acest ser va avé valôrea de 1000 de unități antitoxice. Deși Behring vorbiă de acéstă măsură ca de ceva absolut și matematic, noi nu putem să privim acéstă determinare decât ca fôrte relativă și variabilă. Anume toți factorii esențiali ce intervin la acéstă determinare sunt variabili.

Sunt animale de aceeași specie mai rezistente decât altele,

aşa în cât pentru un animal trebuie mai multă toxină decât pentru altul, ca să-l omóre; toxina nu are în tot-deauna aceeaşi toxicitate şi toxicitatea variază şi se slăbeşte în anume împrejurări, aşa sub influenţa luminei şi căldurei, şi antitoxina este supusă aceleleaşi influenţe. Din toate aceste cauze, şi *titrorea* acestor substanţe va da un rezultat mai puţin sigur decât presupuneaŃ Behring şi colaboratorii săi. Este cu mult mai uşoră, deşi nu cu mult mai sigură, aprecierea valórei unui ser antitoxic prin cantitatea de toxină pe care o neutralisă în epruvetă, precum am arătat-o mai sus, când vorbiam de imunizarea în contra turbării.

Dacă amestecăm spre exemplu 1 gram de toxină tetanică, din care o anumită cantitate omórá un iepure de 1000 grame, cu 1 gram de antitoxină, şi dacă acest amestec, injectat fiind la un animal susceptibil, nu mai produce mórtea animalului, atunci vom ave a face cu ser de o valóre de o unitate.

Dacă 0,01 gram din toxina întrebuintată omórá 1 kilo de animal, atunci 0,01 gram de ser anti-tetanic, ce imunisă asemenea 1 kilo de animal, va ave valórea de 100.000 unităŃi imunisante, adecă o unitate neutralisantă va fi egală cu 100.000 de unităŃi imunisante.

Neutralizarea acésta nu se póte însă compară, precum a făcut-o Behring, cu o neutralizare chimică, cum un acid ar neutralisă spre exemplu o basă, formându-se un corp neutral; nici nu putem dice în general, că fie-care antitoxină din sânge neutralisă în epruvetă o cantitate anumită de toxină respectivă. Aşa serul anti-choleric sau anti-pneumonic nu are în epruvetă nici un efect asupra toxinei acestor bóle.

Probă că neutralizarea despre care am vorbit diferă de neutralizarea chimică, este că, precum arătase Calmette, dacă încălđim amestecul de toxină şi de antitoxină până la un punct úre-care, antitoxina se póte distruge şi numai toxina rămâne, producând mórtea animalului ce inoculăm cu dinsa.

Şi Roux a făcut nisce încercări în acéstă privinţă; neutralisă un toxin prin ser antitoxic, inoculă o cantitate mică de acest

amestec la 10 animale, 8 din ele resistă, dar 2• animale totuși capătă bóla. Buchner a arătat că un atare amestec póte să fie neutralizat pentru o specie de animal, dar omórá o altă specie; în fine se póte ca 1 cm c. din amestec să nu producă bóla, dar o dosă mai mare să fie încă toxică. Nu numai atáta, dacá producem amestec de toxină și antitoxină tetanică exact neutralizat, acesta nu va avé nici o influență asupra animalelor perfect sănátóse, dar alte animale sănátóse, carí erau mai nainte imunizate în contra microbului cholerei, injectate fiind cu aceeași dosă din toxina paralisantă, vor muri de tetanus.

Am căutat să profit de neutralizarea toxinei prin ser antitoxic, pentru a produce repede o stare de imunitate remarcabilă la animale susceptibile pentru toxină. Înainte de tóte m'am convins, că animalele pot fi imunizate nu numai cu toxină, dar și cu un amestec neutralizat de toxină și de ser. Un iepure de casă sau un purcel de India suportă 1 gram de amestec neutralizat de aceste substanțe, dar móre, cum am vėdut. dacá injectăm o cantitate mai mare din acest amestec; dacá însă injectăm, începėnd de la doze mici, din acest amestec, doze din ce în ce mai mari, ajungem ușor la incorporarea masselor mari din acest amestec, și animalele suportă fără nici o derangiere gravă introducerea în organismul lor de o cantitate enormă de atari toxine neutralizate. Aceea ce este însă și mai important, e faptul că, cu tótă inofensitatea acestui nou procedeu, animalele devin ast-fel repede și într'un mod perfect immune în contra toxinei, și imunitatea acésta, câștigată prin tractare cu toxină neutralizată sau paralisată, este mult mai durabilă decât cea câștigată prin injecțiuni cu ser. Sunt convins că întrebuițând și la om acésta metodă, găsită la Institutul nostru de bacteriologie, vom obține, în contra difteriei spre exemplu, o vaccinațiune mult mai eficace decât ce obținem prin doze preventive de ser anti-dif-teric și vom obține o vaccinațiune antirabică mai repede și mai perfectă decât prin metoda d-lu' P'asteur.

Rolul celulelor în seroterapie. Producțiunea serului antitoxic.

Metschnikoff și Roux oăută să explice aceste fapte curioase prin acțiunea celulelor animalelor experimentate.

Pentru a susține teza lor, acești autori distinși aduc mai multe fapte, cari constată că, injectând la două animale aceeași cantitate de toxină cu scopul de a le imunisa, dar dând această dosă la un animal în doze puțin și mari, la cel-lalt animal în doze multe și mici, cel din urmă va căpeta un sânge cu mult mai antitoxic decât cel dintâiu. Acest lucru se explică, după Roux, prin aceea că toxina excită celulele ca să secrete antitoxinele; așa puté dice că injecțiunii repetate, deși mici, produc tot mereu atare excitațiuni și celulele se vor obicnui a secreta antitoxina, pe când doze mari vor avé o acțiune mai puțin excitantă decât violentă și pôte chiar paralisantă asupra acestei celule, așa în cât secrețiunea de antitoxină va fi mult mai slabă.

O experiență făcută de Klemperer pare a vorbi și mai mult pentru presupunerea că antitoxina ar fi un produs celular. Acest autor află că gălbenușul oului gănelor imunisate este antitoxic pe când albușul nu are această proprietate. În adevăr, gălbenușul, precum și albușul, sunt produsele unor glande diferite și sunt produse sub influența unor celule glandulare.

Atâta se pôte dar admite, că antitoxinele nu sunt distribuite într'un mod egal saũ difuz în organism, ci că prin anume glande trec aceste substanțe, prin altele nu. Dar toate faptele invocate de Metschnikoff și Roux se pot explica și fără a presupune că antitoxina este produsul unor anumite celule.

În adevăr, pe când acest lucru este privit ca sigur pentru acțiunea toxinelor cari distrug microbii, Roux face încă ore-cari restricțiuni pentru toxinele cari nu distrug microbii, ci numai otrava lor.

După părerea mea, această concludsiune este prematură, căci nu avem până acum nici o probă sigură pentru acțiunea celulelor în imunizare. Este adevărat, și eră cunoscut de mult, că microbii pot fi înglobați și transportați în interiorul celulelor; unele din aceste

celule posedă o putere reductivă foarte mare, altele produc alte substanțe vătămătoare pentru microbi, precum sunt acidele, așa în cât aceste celule vor avea, fără îndoială, o influență vătămătoare asupra microbilor; nu cred însă că ar fi dovedit că această însușire să fie în legătură cu o altă însușire a celulelor, adică de a îngloba corpuri străine organismului. Celulele pot într'adevăr îngloba atari substanțe, precum ar fi microbii, fără să le distrugă în același timp. Ni se pare dar nedocumentat până acum a presupune, că aparatul de apărare al organismului în contra microbilor să fie reprezentat exclusiv de anume celule, de fagociții lui Metschnikoff, cari s'ar concentra în locul amenințat de microbi și cari ar mânca și nimici pe acești inimiți ai organismului. Tote faptele încercate de Metschnikoff și de școala sa în favoarea acestei teorii frumoase se pot explica și în alt mod, prin o atracțiune a celulelor la locuri iritate, prin influența vătămătoare a protoplasmei unor celule asupra unor microbi, mai cu seamă încă prin proprietatea anumită a celulelor de a îngloba corpusculi mici și anume microbi slăbiți sau morți. De altă parte, înglobându-se microbi viabili și foarte patogeni, vedem de multe ori că aceste celule sunt de complicitate cu microbii, transportându-i în părți depărtate ale organismului, sau că microbii intrați în celule le distrug în loc de a fi distruși microbii. Și mai puțin documentată este ipoteza lui Metschnikoff, basată pe această ipotesă nebasată, că adică antitoxinele să fie nisce stimulante sau «stimuline», cum dice acest autor, care ar îndemnă celulele să mănânce microbii patogeni, sau că vaccinațiunea prin toxină ar stimula, ar îndemnă aceste celule să secreteze nisce substanțe chimice, destinate a distruge toxinele microbilor.

Concepțiunea această este încă departe de a corespunde observațiilor obiective și pornește din un punct de vedere *teleologic* și cu totul schematic, așa în cât nu poate fi adoptată de ocamdată de știință. Dacă sub influența unor substanțe toxice se nasc în organism antitoxine, acest lucru trebuie, fără îndoială, să fie basat pe nisce aparate speciale și foarte răspândite la toate organismele. Este evident că locul unde se produce antitoxina trebuie să aibă rapor-

turii intime cu sângele, și fiind-că toate funcțiunile organismului sunt legate de procese vitale, adică de celule, nu este îndoială că și celulele trebuie să aibă un rol la producțiunea antitoxinelor; dar nu știm dacă acest rol este în tot-deauna activ, dacă avem a face cu o producțiune prin celule sau numai cu o secrețiune, în fine nu suntem de loc orientați asupra locului unde s'ar petrece producțiunea acésta și suntem încă departe de a puté dice, că aceleași celule ce intervin la distrucțiunea microbilor sunt și aceste ce secretază antitoxina, sau să dicem că celulele, despre cari nici nu se știe cu siguranță dacă sunt fagocite de meserie, cum vrea Metschnikoff, sunt stimulate prin toxină, făcând ca să-și exercite acésta meserie cu mai multă energie. De altă par'e, am puté chiar să ne întrebăm, dacă antitoxina nu s'ar puté forma din toxină, prin un proces chimic, întocmai cum se nasce vaccinul din virus. D-l Roux crede a puté combate o atare presupunere prin faptul, că arată cum, după immunisare, sângele animalului conține și produce neîncetat o cantitate mult mai mare de antitoxină decât cantitatea toxinei introdusă pentru immunisare. Acest fapt arată numai că formațiunea antitoxinei nu este un proces chimic simplu, ci toxina ar puté avé același efect asupra sucurilor din organism ca și anumite fermente reorganizate, ce dau impulsul pentru formarea continuă a anumitelor transformațiuni chimice.

Ast-fel cunoșcem fapte unde antidotele au o acțiune directă asupra microbilor, fără intervențiunea celulelor; așa chinina are o acțiune vătămătoare directă asupra hematozoarului maladiiei, și anume antitoxine omorâ microbii și in vitro. Dar nu numai atât. Sonnenburg a arătat că sulfatul de sodă, prin descompunerea sa și substituiri fenolului prin restul acidului sulfuric, devine un antidot în contra intoxicațiunii cu acid fenic. Prin administrarea sulfatului de sodă, putem chiar immunisă în contra intoxicațiunii ulterioare cu acid fenic. Acest lucru se explică prin un proces chimic destul de simplu. Acidul fenic se transformă în organism în idrochinon și acésta substanță este neutralisată prin sulfat de sodă, care rămâne mult timp în organism și care se combină cu acésta sub-

stanță, producându-se un corp netoxic. Behring, pornind de la acest exemplu, pledază pentru o acțiune imediată a antitoxinei asupra toxinelor. Insuși Behring devine unilateral în vederile sale. D-sa negă absolut influența celulelor asupra vindecării bolilor infecțioase și posibilitatea de a produce vindecarea prin o acțiune modificătoare sau stimulantă asupra lor. Dînsul se resumă, ȳicînd că terapia va trebui să evite sau să distrugă influențele v at am tore din afară, dar să se lase in pace celulele vii. Numai in comunicări ulterioare, Behring recun oște și acțiunea celulelor asupra producțiunii antitoxinelor.

Față cu aceste certe, nu pot dec at să repet ce am ȳis cu ocaziunea discuțiunii fagocitosei la Congresul internațional din Londra: «Cestiunea nu este până acum luminată prin probe absolut irefutabile; m e voi u mărgini a experiment a și a notă faptele, din cari apoi se va detaș a de sine adev erul.» Pot să adaog că, in ceea ce privesce rolul celulelor in acțiunea vaccinelor chimice și a fabricării sângelui immunizat, Metschnikoff inc erc a să intind a fagocitosa sa asupra tuturor proceselor celulare ce se petrec in lupta organismului cu microbii, ceea ce nu e admisibil, căcĭ alt ceva este un rol óre-caro al celulelor in producțiunea substanțelor antitoxice și anti-microbiane din sânge. O atare intervențiune a celulelor nu se mai p ote numi fagocitos a, și nu numai că nu susține teoria luȳ Metschnikoff, dar o combate. Sau óre suntem in drept să pretindem că nu numai canibalii m an anc a  omeni, adecă sunt antropofagi, dar și noi toȳi, cari contribuim la nimicirea ómenilor prin r asb oie or i condamnând pe cine-va la mórte!

Seroterapia in difterie, tuberculosă, cholera, etc.

Mai mult sgomot dec at seroterapia turbării și a tetanusului a făcut cu drept cuvint acea a difteriei.

Acéstă bol a, produsă de bacilul lu i L offler, a fost mult studiată de diferiți autori, printre cari Roux și Yersin ocupă un loc de onore

căci ei au constatat că bacilul difteriei produce și o toxină, careia se datoresc simptomele bôlei și mórtea.

Eú insumi am contribuit la cunoáscerea microbului, arátând că el face parte din un grup mare de microbi cu caractere analóge, din cari unii nu sunt patogeni, alții jócă un rol la diferite procese de gangrenă, în fine că microbul nu lucréză numai prin toxine, ci în anumite casuri și prin prezența sa în organism, mai departe că prin metodele obicinuite nu reușim a vacciná împotriva bôlei și că putem din contra combate bóla prin aplicarea anumitor substanțe chimice asupra părților afectate.

Apoi C. Fränkel și Ferran au găsit un mod de vaccinațiune prin încălđirea culturilor, și pornind de aici, Behring constatase că sângele animalelor vaccinate posedă putere antitoxică.

Diferiți autori au ajuns apoi în mod independent la întrebuințarea calului pentru a produce un sânge fórte antitoxic.

La acest animal, puțin sensibil în potriua bacilului și toxinei sale, injectéză cantități crescénde de toxină, adecă de culturí vechi de bacili în bulion, trecuți prin filtri sau ai căruí microbi sunt nimiciți prin substanțe desinfectante. Un cal, căruia s'a injectat în mod sistematic în timp de doué luni o cantitate de un litru de toxină, posedă apoi un sânge al căruí ser are o valóre mare antitoxică, adecă un gram din acest ser paraliséză acțiunea unei dose de 600 până la 2.000 grame de toxină tare.

Un atare ser nu numai că vindecă iepurí de casă sau purcei de India, dar și copii atinși de difterie.

Cu tóte că Behring caută să găséscă în acest efect asupra copiilor un fapt bine explicabil și în concordanță cu experiențele la animale, trebuie să mărturisesc, că pornind de la experiențele cu tetanus, efectul curativ al toxinei difteriei este surprinđător, căci pe când o cantitate de toxină tetanică, ce ar trebui, după experiențele cu animale, să vindece un om cu tetanus, nu e în stare să producă acest efect așteptat, o cantitate de ser anti-difteric, care după experimentele noastre nu e suficientă pentru a salva un copil difteric, posedă totuși acest efect salutar. Acest fenomen are de

bună sémă cauzele sale, între cari nu pot să nu menționez faptul că o bôlă naturală este cu totul alt ceva decât o bôlă experimentală; pe când am constatat că nu putem produce o difterie la un animal, dacă nu-î facem mai înainte o rană, copilul capătă difteria și fără rană, de bună sémă în urma unei stări particulare sau în urma pregătirii sângelui prin un alt microb. Acești factori și alții necunoscuți modifică, fără îndoială, în bine sau în rău și modul cum se comportă bôla și microbul la om.

În anul 1882 am încercat să tractăm animale tuberculose cu sânge anti-tuberculos, dar fără succes mare, căci câinii vaccinați pe cari i-am infectat în urmă au devenit toți tuberculoși; asemenea rezultate problematice au obținut și Richet și Héricourt.

La începutul anului 1892 am făcut asemenea încercări într'un mod mai sistematic și am ajuns iar în modul următor la rezultate încurajătoare. Mi-am dis că, pentru a obține sânge anti-tuberculos, nu e necesar să introducem cantități mari de tuberculină aviară și umană.

Numai după ce animalele au fost bine fortificate în contra reacțiunii tuberculinei, am început să le injectez culturi de tuberculosă aviară și apoi cantități crescânde de tuberculosă umană.

În acest mod am obținut câți-va câini, iepuri de casă și cobai, precum și o vacă, al căror sânge și ser de sânge a fost în stare să prevină și să vindece chiar tuberculoza la iepuri de casă și la purcei de India. Am făcut injecțiuni cu acest ser la ômeni tuberculoși și am obținut ameliorări remarcabile. Cu această ocaziune am putut constata faptul, că putem vaccina de o parte în contra bacilului tuberculoșei, adică în contra tuberculoșei, și că de altă parte putem vaccina în contra toxinelor tuberculoșei. La anumite animale vaccinate și rezistente în contra bacilului, am putut produce reacțiuni foarte însemnate cu ajutorul tuberculinei, ceea ce probază că tuberculoza este o bôlă complexă, produsă și de acțiunea directă a microbilor și de toxinele lor. Am probat același lucru pentru morvă; este posibil ca un animal să fie vindecat de morvă, dar reacționează încă asupra productelor morveii, adică asupra maleinei.

Un alt grup de bóle se comportă iar cu totul alt-fel față cu serul lor antitoxic. Așa animalele vaccinate prin culturi atenuate împotriva cholerei porcilor, cholerei, pneumoniei și febrei tifoide, câștigă prin acesta un sânge imunizat împotriva acestor bóle. Dar serul de sânge al acestor animale nu lucrează ca o antitoxină, nu neutralizează sau paralizază toxina bólei. Un animal odată otrăvit cu otrăvurile microbilor acestor bóle nu se mai poate salva prin seroterapie, dar aceste seruri omoră direct microbii bólei, ceea ce nu face serul anti-difteric sau anti-tetanic. Și în epruvetă amestecând serul microbicid al cholerei cu o cultură de bacilii cholerică, microbii din cultură se vor nimici, dar otrava din cultură va rămâne eficace.

Aici avem dar a face cu un al treilea grup de produse sanguine, cari omoră bacilul și nu omoră toxinele sale.

Mă întreb însă, dacă acest rezultat nu depinde de modul de imunizare al animalelor și dacă nu vom reuși să obținem cu metode potrivite și antitoxina sanguină împotriva acestor bóle.

Metschnikoff explică acțiunea acestor corpuri ast-fel, că aceste substanțe ar stimula celulele din organism ca să mănânce microbii. Dar mă întreb, cum se privesc această ipotesă cu faptul că aceste substanțe omoră microbii și în epruvetă, unde nu sunt celule, și cum se poate că aceste substanțe omoră bacilii cholerei introduși în peritoneul purceilor imunizați, în câte-va minute, când nu s'a produs încă nici un exudat celular. Metschnikoff vrea să probeze acțiunea fagocitosei și în acest cas, zicând că, deși nu se ved celule multe puțin timp după introducerea bacililor în peritoneu, s'a format deja un exudat celular în locuri mai ascunse ale peritoneului. Dar să mă erte d-l Metschnikoff, dacă afirm că în câte-va minute nu se formează în peritoneu un exudat celular. Trebuie încă adaos, că mai cu seamă microbii cari sunt liberi în lichidul peritoneal arată după câte-va minute o degenerescență evidentă a microbilor.

Roux, pentru a susține ideea lui Metschnikoff, invocă faptul că o substanță imunizantă poate să fie eficace și în contra mai multor bóle infecțioase. Dar dacă antitoxicele ar lucra numai ca stimulante ale celulelor, atunci de o parte și alte substanțe cunoscute ca sti-

mulante ar trebui să producă același efect ca și substanțele imunisante din sânge, de altă parte ar trebui atunci ca aceste substanțe să atingă o acțiune reciprocă generală. Vedem însă de multe ori tocmai contrariul, și anume Roux singur arată că vaccinațiunea unui animal în potriva unui microb face animalul mai sensibil față de alți microbi sau față de toxinele lor. Numai excepțional observăm că un sânge imunisant în potriva unei bôle să aibă efect imunisant și în potriva unei alte bôle infecțioase. Anume la bôle de o natură analogă, până la un punct putem observa o asemenea reciprocitate, însă și aici numai excepțional; de regulă vedem contrariul, așa în cât Pfeiffer întrebuițează chiar specificitatea acțiunii imunisante a sângelui ca reactiv foarte fin, pentru a distruge microbii foarte asemănători, precum sunt microbii curbi, semănând cu acei ai cholerei, sau microbi semănând cu acei ai febrei tifoide.

Localizarea serului antirabic în organisme. Asociațiunea microbiană. Incercări de izolarea substanțelor imunisante.

Am întreprins în timpul din urmă o serie de cercetări, pentru a găsi locul în organism unde se află substanțele imunisante. Ca loc principal am găsit sângele, descoperind ast-fel valoarea imunisantă a sângelui animalelor imunisate. Ehrlich a găsit că și laptele conține substanțe imunisante, dar într-o cantitate mai mică decât sângele. Mă-am dis însă, că aceste substanțe trebuie să aibă un loc mai întins sau mai limitat, unde se nasc, se localizează și se regenerează. Oare locul unde se nasc substanțele imunisante, nu are raporturi cu locurile unde se produc și sângele? Oare localizațiunea substanțelor imunisante să nu fie locurile unde se localizează și substanțele virulente ale bôlei împotriva căreia lucrează?

Nu se poate închipui o bôle mai potrivită pentru studiul acestor cestiuni decât turbarea, unde d-l Pasteur a documentat că virusul, afară de glandele salivare, este localizat în sistemul nervos central, unde am arătat că numai nervii mari și bulbul ochiului și câte-

odată splina, în fine pancreasul, conțin virusul rabic, pe când toate celelalte organe sunt inofensive.

Am căutat dar, dacă afară de sânge, organele citate ale animalelor imunizate mai conțin, și în ce cantitate, substanța antitoxică. Resultatul cercetării nu eră însă cel așteptat. Organele cari sunt sediul turbării nu conțin la animalele imunizate o cantitate mare de substanțe antitoxice; nici sucul glandelor salivare, nici creerul, nu posedă o putere imunizantă mai mare decât serul sanguin, dar lichidele ce se găsesc în cavitățile sistemului nervos posedă o valoare superioară sângelui.

O altă cestiune însemnată și care complică și împedecă mult eficacitatea seroterapiei, este aceea a asociațiunilor microbiene.

Cestiunea acăsta, asupra căreia am atras atențiunea bacteriologilor, eră cu totul neglijată de savanți, până când am arătat prin cercetări vaste și sistematice, că abia există la om o bôlă bacteriană pură, adecă care să nu fie influențată în mod esențial de alți microbi. De multe-orî microbii, cari singuri n'ar avé nici o importanță, devin fatali, dacă se asociază cu alți microbi. Nu numai atâta, am arătat în discursul meu la Congresul internațional din Berlin că și produsele acestor bacili influențază bôlele și procesul de vindecare. Dacă tuberculina lui Koch a fost compromisă aceea țino, cum am documentat, în mare parte de prezența asociațiunilor bacteriene în tuberculoza umană; și dacă serul anti-difteric nu vindecă toate casurile, și aceea se datoresce acestuî fapt important. În acest șir de constatări Roux a arătat, că serul anti-difteric amestecat cu cantități abundente de toxină tetanică nu produce tetanus la animalele infectate, dar tetanusul eclatează dacă injectăm la aceste animale alte produse microbiene. Am pronunțat într'un discurs ținut la Congresul tuberculozei la Paris, că dacă împotriva bôlelor infecțioase vom lucra cu mijloce specifice, în contra asociațiunilor bacteriene trebuie să lucrăm mai mult cu mijlocele generale ale igienei, ale medicinei preventive și ale antisepsiei, căci am probat că microbii asociați sunt în întâia linie microbii puroiului și ai proceselor septice.

Multe cestiuni importante se l g  in  de seroterapie, dar cele expuse, in a căror deslegare am luat o parte activă, sunt de o valoare fundamentală. O singură cestiune,  i anume acea ale c rcii deslu iri ar fi satisfăcut mai mult un spirit bino disciplinat, a r -mas intunec s , fără in  ca acéstă lacună să fi impeditat dezvoltarea seroterapiei  i aplicarea ei binecuvintat .

Vorbesc de izolarea substan ei terapeutice din s nge; dar pro-cum la inceputul bacteriologiei, botani tii avea  preten iunea de a opri mersul sciin ei nóstre, prin nisce obiec iuni pedante in ceea ce priveste sistematica bacteriilor, a a in timpul din urmă mai mulți chimi ti, in numele chimiei, care a sciut să pătrundă esen a at tor corpur  anorganice  i organice, a  căutat să inglobeze bacteriologia in domeniul chimiei; in  acțiunea materiei vie, at  a bacteriilor precum  i a organismului nostru, n'a putut fi explicată până acum prin chimia pură; albumina  i protoplasma a  rămas enigmatice in manifesta iunile lor vitale  i nici ptomainele nici toxalbuminele, proclamate ca expresiunea chimică a ac iunii microbilor, nu represintă substanțele active cele mai importante ale microbilor. T te incercările de p n  acum de a găsi pe o cale chimică  i de a izol  substanțele immunisante din s nge, a  rămas de arte; numai at t s'a putut afla,  i ac sta nu prin cercetări de chimie pură, ci prin lucrări de domeniul patologiei experimentale, că ele sunt tot at t de active in cantit i infinit de mici ca  i toxinele, dar că sunt mai pu in stabile dec t cele din urmă, cari a  o rezisten a remarcabilă fa a cu ac iuni chimice.

Mintea omenéscă, fa a cu aceste substanțe, se află in  inaintea unor probleme, in  adevăratul savant nu se opresce inaintea unui singur problem  i, e ind din cercul strins al unei doctrine, se foloseste de sciin ele naturale experimentale in totalitatea lor, fiind călăuzit nu numai de impulsul spiritului scrutător spre sciin   i adevăr, dar  i de indemnul imperios al instinctului de conservarea neamului omenesc, al luptei nóstre pentru existen a.

RESPUNSUL D-LUI NICOLAE KRETZULESCU

LA

DISCURSUL DE RECEPȚIUNE AL DOCTORULUI VICTOR BABEȘ.

*Maiestate,
Domnilor Colegi,*

Plăcuta însărcinare ce mî-a incredințat Academia, de a răspunde la discursul de primire al confratelui nostru, tînerul dar dejă renumitul doctor Victor Babeș, mî-a dat prilejul de a studiă viața unui adevărat învățat, activitatea unuia din cei mai aprigi și înfocați apostoli ai bacteriolismului, sciință nouă, care nu datéză de mai mult de 25 ani, dar care a deschis omenirii un câmp întins de descoperiri fecunde.

Via satisfacțiune ce simt la acéstă ocasiune, satisfacțiune împărtășită de d-vostre toți, Domnilor Colegi, este cu atît mai mare pentru mine, că aparținînd unei generațiunii mult mai anterioră acolor din cari d-vostre toți faceți parte, am apucat timpurile de un adinc întunec în care zăceă țera noastră, cunoscută în străinătate numai pe chartele geografice sub numirea de Valachia și Moldova, timpuri pe cari mai toți d-vostre nu le-ați putut cunoște.

În fața măreței solemnități la care asistăm, aruncându-mi un ochiū retrospectiv asupra trecutului de acum mai mult de o jumătate de secol și comparând acea tristă epocă cu starea de lumină în care am ajuns astăzi, drumul ce am făcut în acest interval întrece imaginațiunea omului cu cele mai întinse prevederi;

progresele realizate în țera noastră, în ultimul pătrar de secol mai cu sémă, sunt colosale și ne dau tot dreptul a ne fãli cu ele. Nu vorbesc aci decât de progresele în viața intelectuală, progresele științifice, progrese de natură în realitate mai presus de oricare alt a recomandă și a înãlță o națiune. În adevăr, Domnilor, dacã numele bărbaților învățați, prin operele și descoperirile lor, străbat în mijlocul tuturor națiunilor, țerile cărora ei aparțin câștigă considerațiune și renume.

Eram acum vre-o cinci ani în Bretania pe țărmurile mării și, ducându-mă la St. Malo, am avut ocaziunea a face cunoscința medicului-șef al spitalului principal din acel port de mare. Visitând împreună cu dînsul spitalul, am fost surprins în modul cel mai plăcut, când l'am auzit vorbindu-mi de lucrările și descoperirile ce citise în *Analele Academiei* și în gazetele medicale ale Parisului ca făcute în București de doctorul Babeș. Dacã noțiunile aceluï distins medic despre România, din punctul de vedere politic, nu erau foarte întinse, el o cunosea din punctul de vedere științific. Da, Domnule Babeș, Domnia-Ta astăzi, prin nenumăratele lucrări bacteriologice, prin descoperirile ce ai făcut în această nouă știință, prin însemnatele Domniei-Tale studii în anatomia patologică a diferitelor bóle infecțioase, nu ești cunoscut numai în capitalele Europei, dar și în colțurile cele mai depărtate ale diferitelor țeri, și reputațiunea dobândită prin laborioasa Domniei-Tale activitate științifică se revarsă asupra națiunii române la care aparții.

Academia, chemându-te pe Domnia-Ta a înlocui pe confratele nostru, eminentul naturalist Cobălcescu, nu putea face o alegere mai nemerită; schița ce ne-ai făcut despre viața științifică a învățatului bărbat Cobălcescu, prezintă sub mai multe puncte de vedere cea mai vedită asemănare cu viața științifică, ce Domnia-Ta ai parcurs până astăzi cu atâta distincțiune. Domnia-Ta, ca și d-l Cobălcescu, grație unei organizațiuni privilegiate, prin neobositele vóstre studii, prin întinsele vóstre cunoscințe, v'afi putut consacra, încă tineri, mai la aceeași virstă de vre-o 18 ani, la învățămîntul public, fie-care în specialitatea sa. Cobălcescu, care s'a

distins în științele naturale, a început a fi profesor la liceul din Iași și câți-va ani în urmă profesor la Universitate. Prin studiile sale asupra Carpaților și terenurilor terțiare, publicate prin comunicările făcute la Institutul din Viena, s'a făcut cunoscut în străinătate. Providența înzestrase pe Cobălcescu nu numai cu o inteligență pătrunzătoare și scrutătoare, ci și cu o inimă rară. El era respectat și iubit de compatrioții săi pentru simțemintele sale patriotice, cel a'au distins în tota viața lui, și pentru caracterul său onest și leal, calități morale pe care nule apreciam pôte indestul și trecem cam cu ușurință pe lângă dinsele.

Domnia-Ta, Domnulo Babeș, din cea mai fragedă tinerețe, prin activitatea Domniei-Tale intelectuală și prin neobosita aplicațiune, crai totdeauna primul între camaradii Domniei-Tale în studiile gimnasiale, ca în cele universitare. Mai în urmă, consacrandu-te în timp de zece ani la studiul medicinei, la 1882 ai dobândit diploma de doctor la Viena; dar în tot acest lung interval de zece ani, începând de la 1871, Domnia-Ta ai ocupat postul de demonstrator de anatomie pe lângă celebrul profesor Langer la Viena; puțin mai în urmă ai fost primul asistent de anatomia patologică și, în sfârșit, docent de istologia patologică la Budapesta, inițiând ast-fel elevii în medicină în aceste științe ale naturei. Tot în același timp, întreprinzând investigațiunile cele mai adânci asupra morfologiei și biologiei microbilor morveei și mijlocelor proprii pentru a o preveni și a o diagnostică. ai descoperit microbul acestei teribile boale infecțioase, l'ai descris într'un jurnal medical din Budapesta, și autorii, cari s'au ocupat mai în urmă de etiologia morveei, au confirmat descrițiunea făcută de Domnia-Ta. Mai în urmă, în dorința de a cunoște mai de aproape ideile și sistemele celebrităților medicale ale diferitelor Universități din Germania și din Franca, te-ai dus să ascuți în timp de vre-o doi ani lecțiunile somităților profesoriale din München, Heidelberg, Strassburg și în fine la Paris, unde, pe lângă celebrul profesor de anatomie patologică Cornil, ai fost ca preparator de anatomie patologică. Ast-fel Domnia-Ta ai avut fericirea a urmă de aproape pe celebrul Pasteur, creatorul noiei științe bacteriologice,

care stabilind cu cea mai mare certitudine strinsa legătură ce există între fermentațiunii și unele bôle cu dezvoltarea și viața microorganismelor speciale înăuntrul lichidelor și țesuturilor, a fixat într'un mod definitiv bazele doctrinei panspermatice, a transformat știința și practica medicinei și chirurgiei. Prin atenuațiunea virusurilor a creat o nouă știință. Constatând asemenea posibilitatea de a atenua aceste virusuri, a variat virulența lor și a le conservat prin culturi apropiate, a aplicat această metodă mai întâi la medicina animalelor, preservându-le de mortalitatea pricinuită de mai multe bôle epizootice.

Aplicațiunea însă la om a acestei doctrine, asigurându-l contra teribilei bôle a turbării, eră menită a avea rezultatele cele mai fericite. Nu mă pot opri de a reproduce aci câte-va rânduri din discursul prin care marele filosof Renan a răspuns lui Pasteur cu ocaziunea primirii lui în Academia Franceză, la Aprilie 1882: «Suntem foarte necompetinți, dicea Renan, pentru a lăuda ceea ce face adevărata d-tale glorie, acele minunate experiențe prin cari ajungi până la hotarele vieții, acel mod ingenios de a întrebă natura, care din parte-i ți-a dat răspunsurile cele mai limpezi, acele descoperiri prețioase cari se transformă în fie-care și în cuceriri de prima ordine pentru omenire. Nimeni n'a străbătut într'un mod mai sigur cercurile naturei elementare. Viața d-tale științifică este ca o cale luminosă în întunecul cel mare al ființei infinite de mici, în acele ultime abisuri ale naturei, unde se nasce viața.»

Trebue să constatăm aci că metodele lui Pasteur în bacteriologie se mărgineaș în cercul Institutului său; prin metodele concepute de Domnia-Ta și de școla germană, ai introdus în Franca bacteriologia modernă, ceea ce renumitul anatomo-patologist și bacteriolog Cornil a recunoscut exprimându-se: «că nu doctorul Babeș a învățat de la noi, ci noi suntem elevii lui Babeș în bacteriologie.»

De la Paris Domnia-Ta ai trecut la Berlin și aci ai urmat pe nu mai puțin celebrul bacteriologist Koch și pe Virchow; acesta din

urmă te-a însărcinat cu conducerea provisorie a lucrărilor bacteriologice din Institutul său.

La 1886, chemat la Budapesta ca profesor de istologia patologică și de bacteriologie, ai primit direcțiunea Institutului bacteriologic; peste vre-un an Guvernul nostru, în dorința de a pune învățământul științelor medicale la nivelul progreselor Universităților occidentale, informat de întinsele Domniei-Tale cunoștințe în anatomia patologică și mai cu seamă în bacteriologie, ți-a propus direcțiunea Institutului de patologie și bacteriologie, care eră a se înființa în Bucuresci.

Deși Universitatea din Budapesta a insistat a te reține acolo pentru același scop, totuși Domnia-Ta, în simțemintele patriotice de cari ești insuflat, nu ai esitat de loc de a lăsa în lături avantajele ce ți se oferiau la Budapesta și ai preferit să vii în România liberă, puindu-I în serviciu tot talentul și totă activitatea Domniei-Tale științifică.

În Bucuresci, ca director al Institutului de bacteriologie, ai organizat acest așezământ ast-fel, că el n'a întârziat a dobândi un renume meritat în totă Europa. Ca profesor de bacteriologie, prin cursurile Domniei-Tale practice, ai lărgit instrucțiunea elevilor în medicină și veterinărie; nu te-ai mulțumit numai cu predarea lecțiunilor cu cari erai însărcinat, ci i-ai deprins la studii serioase, le-ai deschis calea care are a-I conduce în viața lor științifică, i-ai inițiat la investigațiunile ce la rindul lor vor fi chemați a face, și prin experiențele și observațiunile făcute de Domnia-Ta asupra animalelor vii, ai limpedit multe părți întunecose și dubioase în doctrina bacteriologică.

Prin conferințele Domniei-Tale, urmate nu numai de toți medicii în funcțiuni publice, dar de mulți din colegii Domniei-Tale dela Facultatea de medicină, ai vulgarizat în țeră noua doctrină științifică, atât de folositore pentru medicină și igiena publică.

Numerosele tese de doctorat în medicină și chirurgie elaborate de elevii Domniei-Tale asupra mai multor cestuini de bacteriologie și de anatomia patologică, sunt cea mai pipăită dovadă de întinsele

cunoștințe, cu cari ai știut să-i înzestrezî în Institutul dirijat de Domnia-Ta.

În timpul cât ai petrecut la Paris pe lângă Pasteur și Cornil, neobosit în activitatea Domniei-Tale intelectuală, ai publicat în colaborațiune cu acest eminent profesor frances cartea intitulată: *Les bactéries et leur rôle dans l'anatomie et l'histologie pathologique des maladies infectieuses*. Resumând prin această operă starea cunoștințelor de atunci asupra bacteriilor patogene și aplicațiunilor lor la patologie, ai condensat, controlat și clasificat mulțimea materialelor și faptelor risipite în numeroase publicațiuni în diferite limbi asupra acestei nouă doctrine, ai arătat totă însemnătatea bacteriologiei, puind'o la îndemâna acelor ce ar dori să se consacre la studiul ei. Prin modul strălucit cu care ai descris leziunile istologice produse de microbii parasiți patogeni, descoperiți în mare parte de Domnia-Ta, ai înlesnit investigațiunile viitoare și ai pregătit nouă descoperiri. De aceea Academia de științe din Paris, în ședința dela 26 Februarie 1887, a conferit premiul Monthyon operei Domniei-Tale atât de folositoare.

Dintre mai multe descoperiri ce ai făcut și cari au apărut în diferite publicațiuni în limba francesă, germană și română, descoperiri cari n'au întârziat a fi recunoscute de bărbații învățați competenți, voi cită descoperirea microbului acelei stări anormale a pielii numită *asudarea roșie*, a microbilor cari produc infecțiunile emoragice ca scorbutul, a microbilor bronchitelor și broncho-pneumoniilor, a microbilor ce cauzăză bólele septice la copii și complicațiunile atât de grave ce însoțesc adese-orî bólele eruptive, ca scarlatina, variola, rugeola. Ai demonstrat importanța legăturilor ce există între diferiții microbi și a concurenței vitale, sau mai bine dicând a luptei între aceste ființe; ai demonstrat că, precum în tot organismul corpusculele cele mai mici își au nucleul sau simburele lor, asemenea fie-care microb își are nucleul său, prin care se reproduce; ai descoperit microbii ce produc acele epizootii mortale, clasificându-i în sistemul organismului între plante și animale. Dar óre căruî alt este datorită descoperirea cauzei

acelor bóle frecvente și primejdioase, a nefritelor, arătând în urma observațiunilor ce ai făcut, că cele mai multe din ele provin din anumiți microbi? Ai demonstrat pătrunderea în organism a microbilor diferitelor bóle infecțioase, nu numai prin membranele mucoase lesionate, dar chiar prin piele și prin mucóse în starea lor normală. Ai arătat că gangrenele ce provin la răni, sau la unele bóle grave, nu sunt cauzate decât de microbii descoperiți de Domnia-Ta. Prin numeroasele observațiuni anatomico-patologice, ai constatat că mai multe anomalii congenitale, considerate până aci fără importanță, devin cauzele fatale ale bólelor celor mai grave; tot prin observațiunile cele mai delicate ce ai făcut, ai demonstrat că cauza necunoscută până aci a mai multor bóle nervóse nu este datorită decât leziunii extremităților periferice ale nervilor; ai descoperit bacilul descris mai târziu ca acela al *influenței* și ai provocat cercetările cele mai însemnate asupra acestei bóle, care în anul curent mai cu seamă a făcut numeroase victime.

Mai toate aceste descoperiri și lucrări și multe altele, a căror enumerare ar fi foarte întinsă și pe cari Domnia-Ta le-ai făcut ca director al Institutului patologic și bacteriologic, au fost apreciate atât în țară cât și în străinătate. Domnia-Ta cel dintâiu ai demonstrat și ai aplicat chiar la om puterea preventivă a sângelui animalelor imunizate în contra bólelor infecțioase, și urmărind cercetările și experiențele în această privință, ai putut preveni și vindeca mai multe bóle infecțioase; aplicând noua metodă la persoane mușcate de lupi turbați ai obținut rezultatele cele mai convingătoare, cari ți s'au recunoscut și în străinătate într'un mod oficial. Seroterapia, ale cărei binefaceri am avut ocasiunea a le admiră în cele din urmă și mai cu seamă în combaterea epidemiei difterice de peste Milcov, nu este întemeiată decât pe această metodă; aplicațiunii ei la timp asupra tinerului nostru Principe Carol datorim potolirea acelei mari neliniști, de care fu cuprinsă câte-va momente țera întregă.

Numerósele aceste lucrări ale Domniei-Tale, descoperirile asupra asociațiunii bacteriilor, asupra sterilisării apei prin precipitare și asupra tractamentului bólelor nervóse prin injecțiuni de substanțe

nervóse, lucrări de cea mai mare însemnătate, au fost urmărite cu cel mai viu interes în străinătate și Academia de medicină din Paris te-a ales membru corespondent al ei.

Cele mai de căpetenie reviste străine de patologie și bacteriologie, ca *Analele Institutului lui Pasteur*, *Archivele de igienă și de bóle infecțioase* ale lui Koch și alte publicațiuni importante, te numără între colaboratorii lor.

Investigațiunile din timpurile din urmă în anatomia patologică a centrelor nervóse, cercetări făcute de mai mulți anomiști și patologiști germani și francesi, ca Broca și Charcot, au demonstrat că centrele nervóse se compun de fibre ascendente, descendente și în asociațiuni, dovedindu-se acesta și prin experiențe asupra animalelor vii. Mai multe observațiuni au dovedit asemenea raporturi intime ce există în viața intelectuală între lesiunile unor puncte din centrele nervóse cu anume bóle nervóse; din comparațiunea acestor lesiuni cu simptomele manifestate, s'a putut constată că fiecare punct din creeri și din măduva spinării au o destinațiune specială, localisându-se ast-fel multe fenomene nervóse. Școla mai tinără ce a succedat anatomo-patologiștilor ce menționaiți mai sus, continuând investigațiunile lor, a contribuit a lámuri multe fenomene inexplicabile până aci. Domnia-Ta din parte-ți, Domnule Babeș, urmând aceste studii și specialisând diferitele bóle inerente centrelor nervóse, ai demonstrat că în multe casuri lesiunile anatomice nu se propagă numai de-alungul și în direcțiunea fibrelor nervóse, ci urmază direcțiunea vaselor cari se distribuie în centrele nervóse; ai constatat asemenea că de multe-orii aceste bóle își au originea în infecțiune sau în ereditate, și ast-fel prin experiențele și observațiunile Domniei-Tale ai contribuit a lumină mai multe fenomene morbide și multe părți întunecóse ale acestui fel de bóle. Atlasul ce se află în curs de publicațiune în Germania sub direcțiunea Domniei-Tale și care are de colaboratori pe cei mai distinși nevropatologiști, nu este decât expresiunea acestei nouă școle.

Neobosita Domniei-Tale activitate științifică, Domnule Babeș, prețioasele descoperiri ce ai făcut și lucrările însemnate ce ai săvârșit,

aŭ adus dejă ródele lor în țéră. România liberă, care te a imbrățișat cu iubire, se póte fãli de noul eĩ cetățén.

Aĩ tot viitorul inaintea Domniei-Tale; Domnule Babeș; continuă calea ce ți-ai tras, aplicând ca și până acum acea minunată metodă, ce are drept călăuză și drept control observațiunea și experiența și care ți-a dat atât de bune rezultate in folosul omenirii.



... ..
... ..
... ..
... ..
... ..

