

Accidente, indicații, contraindicații
și responsabilitate medicală
în legătură cu tratamentul
Novarsenobenzolic

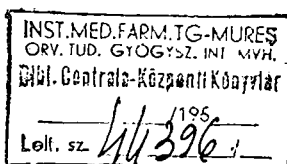


DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 30 Iunie 1938

DE

VULPE ȘTEFAN

24 MAY 2016



UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan : Prof. Dr. M. STURZA

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr. ALEMAN I.
Microbiologia	” ” BARONI V.
Fiziologia umană	” ” BENETATO GR.
Istoria Medicinii	” ” BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	” ” BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	” ” BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	” ” DRĂGOIU I.
Semiologie medicală	” ” GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	” ” GRIGORIU C.
Clinica medicală	” ” HĂȚIEGANU I.
Medicina legală	” ” KERNBACH M.
Chimia biologică	” ” MANTA I.
Clinica oftalmologică	” ” MICHAÏL D.
Clinica neurologică	” ” MINEA I.
Igiena și igiena socială	” ” MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	” ” NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	” ” PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală } Medicină operatoare }	” ” POP A.
Clinica Infantilă	” ” POPOVICI GH.
Farmacologia și farmacognozia (supl.)	” ” POPOVICI GH.
Chimia medicală	” ” SECĂREANU ȘT.
Balneologia	” ” STURZA M.
Clinica dermato-venerică	” ” TĂTARU C.
Clinica urologică	” ” ȚEPOȘU E.
Clinica psihiatrică	” ” ȚRECHIA C.
Anatomia patologică	” ” VASILIU T.
Igiena generală	Agr. ZOLOG M.
Fizică medicală	Conf. BĂRBULESCU N.

JURIUL DE PROMOȚIE :

Președintele tezei : Prof. Dr. M. KERNBACH

Membrii : { ” ” I. HĂȚIEGANU
 ” ” C. ȚRECHIA
 ” ” C. TĂTARU
 ” ” GR. BENETATO

Supleant : D-l Doc. Dr. P. VANCEA

INTRODUCERE.

Dacă Ehrlich nu a reușit să dea omenirii bila magică „sterilisans magna”, introducerea Salvarsanului și apoi a Neosalvarsanului în medicina curativă reprezintă o etapă de importanță capitală în combaterea sifilisului.

După o scurtă perioadă de entusiasm provocat de descoperirea preparatului „606”, numeroase accidente îngroașe rândurile defecștilor și dușmanilor preparatelor arsenicale.

Cu toate perfecțiunile aduse, preparatele arsenicale trivalente nu sunt complet lipsite de pericol. Totuși după 25 de ani de când au intrat în cadrul terapiei sifilisului, arsenobenzolii reprezintă temelia pe care azi rezidă tratamentul luesului.

Procentul mare de sifilitici dela noi din țară, lipsa de dispensare, numărul mic de medici și aceia prea ocupați, au făcut ca numărul accidentelor să se înmulțească.

Aceste accidente au impresionat adânc atât lumea suferindă cât și corpul medical, creind o stare de teamă permanentă și rezervă față de preparatele arsenicale.

Au fost scrise mai în toate limbile, lucrări tratând accidentele, indicațiile și contraindicațiile Salvarsanului.

Scopul acestei modeste lucrări este de a rezuma pe cât posibil concepțiile dominante actuale asupra acestor chestiuni.

Azi când tratamentul salvarsanic este aplicat pe o scară atât de întinsă, când sifilisul, marele flagel social este sbiciuit fără cruțare de ofensiva siringilor, numărul mic de accidente al tratamentului arsenobenzolic, nu poate conta față de numărul mare al victimelor „demonului palid”.

Răsfoind statisticele ne isbește marele număr al bolnavilor sifilitici, ce slăbesc vigoarea omenirii.

Numărul accidentelor cauzate de Salvarsan este infim față de acela care au fost salvați prin această invenție genială.

Adaugând conștiințiozitate și precauțiunile necesare putem reduce la minim și această proporție mică a accidentelor

CAPITOLUL I.

Accidentele salvarsanice se impart în locale și generale.

Accidentele locale — consecințele unei tehnici greșit aplicată — sunt datorite acțiunii mordante a Neosalvarsanului ajuns în țesuturi.

Neosalvarsanul introdus subcutan și intramuscular cauzează infiltrate dureroase ce pot trece în abcese și flegmoane, urmate de ulceratii profunde și fistule persistente, cu necroze întinse, nevrite cu atrofii și chiste arsenicale dureroase. Extrem de rar se observă tromboze.

Accidente generale. Prof. Nicolau distinge în etiologia accidentelor generale trei categorii:

A) Accidente generale condiționate existenței unei stări patologice anterioare, bine definită, ale organismului ce dă o insuficiență funcțională și organică, împiedicând eliminarea Neosalvarsanului și conducând la fenomene de acumulare și intoxicație.

Sunt perfect evitabile cunoscându-se contraindicațiile.

B) Accidente ce survin la indivizi cu sănătate aparent perfectă, fără leziuni organice și care se manifestă printr'o intoleranță individuală condiționată de o stare de idiosincrazie a organismului și care apar după 1-a injecție, sau stare de anafilaxie de sensibilizare a organismului, când apar după a 2-a sau a 3-a injecție.

C) Accidente ce survin în legătură cu:

1. Calitatea preparatului.
2. Calitatea solvantului.
3. Technica utilizată.

Primele două accidente se prezintă de obicei la grupe întregi de bolnavi injectați cu aceeași serie de preparate.

Accidentele generale pot fi ușoare și grave.

I. *Accidentele ușoare* trebuiesc a fi interpretate cu toată seriozitatea, fiind de obicei simptome precursorare a accidentelor mai grave.

II. *Accidentele generale*. Milian dă o diviziune, deși destul de artificială, totuși cu o importanță terapeutică, împărțindu-le astfel:

I. Accidente toxice, și

II. Accidente netoxice.

Pentru primele, recomandă prudență și chiar suspendarea tratamentului; pentru secunde, din contră, continuarea și chiar intensificarea tratamentului.

I. Accidentele toxice.

Vom urma clasificarea dată de Nicolau, deosebind trei grupe principale, expunându-le în ordinea lor cronologică:

A) *Imediate*, B) *Precoce* și C) *Tardive*.

A) ACCIDENTELE IMEDIATE.

Se produc imediat după injecție, mai rar după 10—20 de minute.

I. *Sincopa mortală reflexă*, e o complicație ce survine extrem de rar.

II. *Criza nitritoidă* (congestivă), denumită astfel de Milian din cauza asemănării cu manifestările determinate de inhalația nitritului de amil. Apare după injecțiile intravenoase uneori și după cele intramusculare, dar mult mai târziu.

Distingem:

a) *Forme ușoare*: caracterizate printr'o roșeață trecătoare a feții însoțită uneori de greață și vărsături.

b) *Forme accentuate*: avem întâiu *faza congestivă* ce apare în cursul sau imediat după terminarea injecției. Observăm, că bolnavul se înroșește brusc, fruntea, pomeții, gâtul devin roșii, conjunctivele sunt injectate, ochii lucitori, ușor exoftalmici; congestia uneori e așa de intensă încât vâenele sunt turgescențe și cianozate, buzele devin violacee, umflate, limba se mărește datorită unui edem subit, lueta umflată atinge faringele producând o tuse seacă, chintoasă.

În cazuri mai grave, congestia se poate întinde pe torace sau

chiar generaliza sub formă de plăci eritematoase, însoțite de prurit și erupțiuni urticariene.

Cefaleea subită de care se plânge bolnavul ne indică o congestie cerebrală.

Bolnavul se plânge de o greutate în respirație, prezintă dispnee, e anxios, o stare de rău general cu senzația de pierdere în gol, turburări în vorbire, ușoară obnubilare. Pulsul este accelerat (100—120), vibrant, tensiunea arterială scade.

Această primă fază este succedată de *faza sincopală* caracterizată prin fenomene vaso-constrictive; fața din roșu aprins devine palidă, cadaverică, acoperită de sudori reci. Anxietatea e profundă, bolnavul prezintă amețeli, bătăile cordului se răresc, pulsul devine filiform, putând dispărea chiar câteva secunde (interminabile pentru medic), pentru a reapărea progresiv. Ca durată, crizele nitritoide pot fi dela câteva minute până la jumătate de oră, putându-se prelungi la mai multe ore, sau ducând la moarte prin sincopă cardiacă ori prin fenomene comatoase.

Milian citează cazul unui bolnav ce cade în comă la jumătate de oră după injecție, sucombând în scurtă vreme.

Queirat descrie cazul unui om de 24 de ani viguros și fără tare organice, care la jumătate de oră după injecția cu Novarsenobenzol bine suportată, prezintă o congestie intensă urmată de moarte în câteva minute.

Subsemnatul am avut un bolnav cu leziuni aortice, care după o doză de 0,15 gr. Neosalvarsan, a prezentat, după un minut dela injecție, simptomele unei crize nitritoide urmate la câteva secunde de colaps, cu revenire imediată după administrarea unui miligram de adrenalină.

Cazurile mortale sunt excepționale, de obicei criza nitritoidă terminându-se favorabil, bolnavul revenind la normal păstrează încă o senzație de oboseală și anxietate ce se prelungește uneori până a doua zi.

c) *Forme localizate* (Crize viscerale). Uneori aceste fenomene se pot produce independent de congestia feței; se pare că aici au rol stări patologice anterioare, ce creiază în aceste organe o mai mică rezistență, interesând mai mult viscerele decât regiunea cefalică.

Au fost descrise de *Gougerot* care deosebește:

1. Crize *brachiale* — tumefacția și roșeața localizându-se la membrul injectat.

2. Crize nitritoide *pulmonare* — ce se manifestă prin dispnee asmatiformă sau chiar printr'un edem acut pulmonar.

Nicolau citează un bolnav care după doze minimale (0,05 ctgr.) de Neosalvarsan făcea accese tipice de astmă.

3. Crize nitritoide *intestinale* cu simptome datorite vasodilației; bolnavul prezintă o senzație de constricție epigastrică cu greață, vărsături, diarei seroase, cu puncte sensibile la nivelul plexului solar; Sunt asociate cu vărsături și hematemeză.

4. Crize nitritoide *utero-placentare*: pot da avort.

Gougerot le descrie astfel: primele simptome încep prin crize cefalice banale, însoțite apoi de semne uterine, senzație de căldură abdominală, contracții uterine dând mici hemoragii ce decolează placenta și se produce avortul.

Montlaur demonstrează printr'o statistică toleranța mare a gravidelor pentru Neosalvarsan. Cazurile de avort produse ar fi la sifilicile tratate târziu (în sarcină înaintată) și care au prezentat deja anterior mai multe avorturi.

5. Crize nitritoide *pseudo-reumatismale* — cu dureri articulare imediat după injecție.

6. Criza nitriotidă *neuritică și paraplegică* — cu dureri violente și fenomene de paralizie.

7. Crize *renale cu ematurie* — datorite unei predispoziții renale, însoțite de dureri lombare și ematurie.

B) ACCIDENTELE PRECOCE.

Accidentele precoce apar după câteva ore sau zile dela momentul injecției, pot avea urmări ușoare sau grave.

1. *Febra de injecție*. Apare de obicei la 2—3 ore după injecție, precedată de cefalee, grețuri, vărsături și dureri lombare. Febra de obicei este moderată, rareori atinge 40°. Se observă mai des în cazuri de sifilis recent generalizat, după întâia injecție, când „914“ a fost administrat în doze prea mari. Părerile asupra originii acestei febre sunt foarte diferite, fiind atribuită:

a) *Distrugerii masive a spirochetilor* și punerii în libertate a endotoxinelor. Este „febra spirochetică” sau „Endotoxinsturm” al lui *Ehrlich*. Cu injecțiile următoare se atenuază și dispar.

b) *Substanței medicamentoase*: febra se repetă după injecțiile următoare, ba chiar se intensifică, fiind paralelă cu doza in-

jectată. Ar fi o „febră neosalvarsanică“ cu o deosebită importanță, fiind indiciul unei intoleranțe medicamentoase. În aceste cazuri se impune o prudență în administrarea și dozarea ulterioară a medicamentului.

c) A fost considerată la început ca un *ictus terapeutic*, consecința unei distrucții spirochetiene și a fost bine privită.

d) *Lacapère* susține că ar fi o *reacție congestivă*, datorită unei doze prea mari, care ar da o exagerare a fenomenelor perioadei secundare.

e) Ar fi o *manifestare precoce* a sifilisului cu determinațiuni nervoase.

f) Unii presupun o manifestare febrilă a reacțiunii *Herxheimer*.

g) De multe ori este datorită *solvantului* prost în care se face soluția de salvarsan.

2. *Pruritul cutanat*, localizat sau generalizat, este însoțit uneori de erupțiuni eritematoase, mai rar urticariene. În cazuri mai grave putem avea febră, grețuri, vărsături, icter precoce; de obicei aceste fenomene dispar repede și nu necesită nici un tratament aparte. Repetarea lor regulată și la injecțiile următoare ne atrag atenția la urmările grave, ce se pot ivi. Ne indică fie o administrare prudentă cu doze mici, sau când fenomenele sunt mai intense, suspendarea tratamentului, mai ales dacă se adaugă și o tendință la purpură.

3. *Febra intercalară* apare după câteva zile dela prima injecție și ar fi datorită unei intoleranțe a organismului față de arsen.

Dacă continuând injecțiile, observăm că fenomenele se agravează, indicăm sistarea imediată a tratamentului arsenical.

4. *Encefalita hemoragică* (Apoplexia seroasă). Dela perfecționarea chimică a medicamentelor este un accident extrem de rar.

Acest accident este cu atât mai de temut cu cât este de neprevăzut, atingând adesea indivizi tineri robuști în plină sănătate, care afară de infecția sifilitică nu prezintă nici o leziune organică. Primele două zile după injecție nu sunt marcate prin nici o turburare evidentă, ba chiar uneori bolnavul se simte într'o stare de euforie. Abia în seara celei de a doua zi sau spre dimineața celei de a treia, apar brusc senzații de oboseală cu cefalee intensă, greață, vărsături. Uneori perioada de latență este mult mai scurtă, excepțional mai lungă. *Krol* descrie un caz unde

fenomenele au apărut la 15 zile dela injecția a 8-a (0,60 gr.), urmată de moarte șase zile după aceea.

În scurt timp accidentele se agravează, fiind însoțite de fenomene vasomotorii intense: fața este congestionată, buzele sunt edemațiate, conjunctivele injectate, o stare febrilă 39—40°, diareii. Se instalează apoi fenomenele nervoase — o agitație intensă, cu crize epileptiforme tonico-clonice. Crizele care la început durează un minut se repetă din ce în ce mai frecvent, cu fenomene generale, febră ridicată, puls accelerat, hipertensiune și oligurie. Alteori crizele convulsive sunt însoțite de fenomene nervoase în focar: hemiplegie cu sau fără afazie, paraplegie, meningită cu sau fără interesarea nervilor cranieni. În cazuri mai rare crizele convulsive pot fi fruste sau chiar lipsi.

După această primă fază, care ține de obicei o zi, bolnavul cade în comă și după 4 zile dela debut se produce moartea.

Uneori moartea se poate produce mai rapid. *Ehrlich* citează un caz, unde moartea a apărut după 9 ore dela debutul simptomelor encefalitei hemoragice.

În cazuri mortale autopsia ne pune în evidență o congestie intensă a viscerelor cu mici puncte hemoragice localizate mai ales în plămâni și în creier, spațiile cefalo-rachidiene și ventriculii laterali sunt inundate de lichid (apoplexie seroasă). Este după *Milian* „apoplexia seroasă a salvarsanului“. Observăm focare de encefalită, degenerescență a ficatului, rinichiului, inimii și o insuficiență a capsulelor suprarenale. Arsenobenzolii au o afinitate pentru sistemul nervos simpatic. Creerul prezintă o congestie cu hemoragii miliare, o adevărată „purpură miliară“ (*Urechia*).

Această purpură e datorită unei floculații în vase consecutive trombozei. Vasele prezintă o vasodilatație, consecința unei paralizii vaso-motrice a simpaticului.

Măduva prezintă o mielită hemoragică.

Vindecarea e excepțională, chiar dacă bolnavul se trezește din comă nu este sigur, că se va vindeca. *Nicolas* și *Moutot* au observat un caz, unde după o primă fază de comă, care a durat 4 zile, bolnavul revine dar după 20 de zile recade în comă, sfârșind fatal după 3 zile.

Aceste accidente survin mai des după prima și a doua injecție. După statistica lui *Jamin* avem:

după prima injecție	104
„ 2 „	55
„ 3 „	13
„ 4 „	8
„ 5 „	1
„ 6 „	1
„ 7 „	1
Fără date	21

După acest autor nu ar fi nici un caz după mortal injecția a 8-a. Inșă *Courtois-Suffit* publică cazul unei femei tinere, care la o oră după injecția 8-a (0,90 gr.), perfect tolerată până atunci, prezintă accese convulsive, intră în comă și sucombă 2 ore dela debutul crizei. *Krol* publică și el un caz asemănător.

După *Nicolau* statisticile ne arată, că majoritatea cazurilor de encefalită post-salvarsanică se observă în cursul sifilisului secundar (41%). În perioada terțiară aceste manifestări se produc mai ales la indivizi cu leziuni specifice ale sistemului nervos central. *Meirovski* din 29 cazuri de encefalite înregistrate la vechi sifilitici, observă, că în 9 cazuri era vorba de tabes și paralizie generală, iar în 6 de sifilis cerebral.

Astfel, după *Nicolau*, sifilisul generalizat recent cât și luesul nervos sunt două condițiuni favorizante ale encefalitei salvarsanice.

Pare că și natura preparatului ar juca un rol deosebit în determinarea acestor accidente. După *Meirowki* proporția cazurilor de encefalită ar fi de 1:13000 injecții de salvarsan, 1:20000 pentru salvarsanul sodic și de 1:162000 pentru neosalvarsan. La fel supradozarea medicamentului are un rol important în declanșarea accidentului, proporția cazurilor fiind de 54 de ori mai mare la bolnavii tratați dela început cu doze dela 0,60 gr., ca și la cei tratați cu doze mai mici. Totuși se cunosc cazuri de encefalită după o singură injecție de 0,10 gr. neosalvarsan.

C) ACCIDENTELE TARDIVE.

În această categorie intră accidentele ce apar într'o perioadă mai înaintată a tratamentului, la câteva săptămâni sau luni.

Am descris apariția precoce a unor erupțiuni eritematoase ori urticariene cu un caracter benign. Aceste manifestări trebuiesc

luate în serios, reprezentând simptome de alarmă ale intoleranței cutanate, care constituiesc adevărate toxidermii salvarsanice.

1. ERITRODERMIA NEOSALVARSANICĂ.

Milian în 1917 descrie manifestațiuni cutanate, datorite unei intoxicațiuni arsenobenzolice, ce se traduc clinic prin roșeață, edem și veziculație.

Această manifestare este descrisă sub numele de *Eritrodermie neosalvarsanică* sau *Eritrodermie vesiculo-edematoasă*.

Ca frecvență este rară, survenind de obicei între a 6-a și a 12-a injecție sau la sfârșitul unei serii de „914“, mai ales după doze mari: 0,75—0,90 gr.

Exceptional este precoce. *Frasser* și *Gron* descriu un caz mortal după o singură injecție cu 0,30 gr. de „914“.

Cea mai mică doză declanșează o nouă erupție, la indivizi ce au făcut o eritrodermie ce se poate produce chiar și după câțiva ani (8 ani la un bolnav a lui *Milian*), dela eritrodermia anterioară.

Fenomenele prodromale sunt următoarele: prurit, edem, eritem localizat.

mortal după o singură injecție cu 0,30 gr. de „914“.

Pruritul este un semn de mare valoare, fiind frecvent, reprezentând un semn de alarmă precoce.

Edemul poate să fie localizat la nivelul maleolelor, pleoapelor sau după *Degorce*, la mâini și picioare.

Eritemul local coincide de obicei cu debutul eritrodermiei.

Este cel mai constant semn și e localizat la nivelul coapselor și antebrațelor, având tendința de a se generaliza în scurt timp.

În perioada de stare, generalizarea eritrodermiei se face repede, dela câteva ore până la 2—3 zile. Este însoțită de o veziculație mai mult sau mai puțin marcată cu un edem urmat de descuamație.

Două semne au valoare patognomonică: edemul generalizat și elementele papulovesiculoase numeroase ce apar pe acest fond. Pielea este roșie infiltrată și edemațiată deformând complet bolnavul. La față pleoapele sunt umflate și maschează fantele palpebrale. Edemul buzelor este intens, urechile sunt îngroșate, membrele dublate ca volum, funcțiunea lor fiind turburată. Edemul

este dur elastic, nu păstrează urmele impresiilor digitale. Uneori erupția poate păstra caracterul unei dermatoze scuamoase uscate, alteori se pot produce plăci eczematoase, mai ales la nivelul pli-celor, unde prezintă o descuamație precum și o alterație ale fa-nerelor. Câteodată se observă la extremități niște vezicule ce se pot rupe și dau fisuri, punând în evidență o piele roșie sânge-rândă, din care se scurge o serozitate, ce prin concretizare con-fluează în plăci eczematiforme pe față, gât și membre.

Infecția se poate supraadăuga dându-i un aspect impetiginos sau de abcese multiple.

După 12 zile apare descuamația, ce de obicei este foarte abundentă.

Între semnele generale care însoțesc boala, avem: tempera-tura ce oscilează între 39—40°, puls rapid ușor ipotensiv, turbu-rări digestive, oligurie ce poate ajunge până la 500--600 cmc. pe zi.

Coagularea sângelui este accelerată. *Garnier* semnaleză ire-tractibilitatea chiagului, *Moore* și *Florey* semnaleză leucopenie. *Milian* și *Garnier* hiperleucocitoză. Însă semnul cel mai constant este eosinofilia ce variază dela 14—40%.

Ca ansamblu boala evoluează dela 6—12 săptămâni, de obi-cei spre vindecare.

Moartea poate surveni datorită unei infecții (septicemie streptococică, bronchopneumonie) sau survine cu semnele unei intoxicații arsenicale.

Uneori se pot observa recidive datorite unui tratament ar-senical contraindicat. Sunt mult mai grave ca cele primitive. Se cunosc cazuri datorite unei lipse de atenție și neglijență din par-tea medicului.

Patogenia eritrodermiilor este însă discutată.

Szary și *Mauric* utilizând tehnica lui *Garnier* cu antigen 1% neosalvarsan, obțin următoarele rezultate pe 7 bolnavi ob-servați:

a) Cutireacțiile negative oricare ar fi concentrația de neo-salvarsan întrebunțată și momentul când a fost practică.

b) Intradermoreacția de regulă pozitivă la bolnavii conva-lescenți, negativă când se practică în primele 6 săptămâni de boală.

Există deci o fază negativă de anergie cutanată temporară extrem de importantă de cunoscut. Această fază de anergie a

fost constatată de *Kogellmann*, care o aprecia la 9—11 săptămâni dela injecția cauzală. *Frey* și *Mayer* atribue 3 săptămâni, *Nardelli*, *Puente*, *Gardivoli* 2—10 săptămâni dela sfârșitul eritrodermiei.

Faza negativă explică diversitatea rezultatelor obținute, prin cercetarea testelor cutanate la bolnavii convalescenți de eritrodermie veziculo-edematoasă.

Din diversitatea metodelor concludem că în starea actuală nu dispunem de o metodă precisă, cu valoare pentru diagnosticul sensibilității cutanate, pentru arsen.

Odată eritrodermia apărută, aceste metode ne permit a pune un diagnostic retrospectiv.

Turburările vasomotorii constatate par a fi după *Garnier*, secundare leziunilor cutanate și nu cauza lor. Din contră, *Milan* vede în turburările vasomotorii cauza eritrodermiei, pe care *Sézary* o atribue sensibilității față de arsen.

Ipersensibilitatea cutanată odată apărută, devine permanentă, făcând imposibilă continuarea tratamentului arsenical.

2. ACCIDENTELE SANGUINE.

Sunt grave și produc o leziune profundă a măduvei osoase. Au fost descrise următoarele grupe de accidente sanguine:

a) *Emoragii izolate* — reprezintă preluđu accidentelor mortale și contraindică în mod absolut tratamentul. Sunt produse prin acțiunea vasodilatatoare puternică a arsenului. Simptome: epistaxă, gingivoragii, metroragii, hemotizii, hematurii. *Lacépère* citează cazuri de hemoragii în ulcer și cancer stomacal.

b) *Purpura* — este gravă; se manifestă la început cu fenomene discrete, emoragii izolate și fenomene de intoleranță față de neosalvarsan.

Continuând cu injecțiile, manifestațiunile cutanate se intensifică și peteșile se transformă în echimoze. Bolnavul sângerează din toate mucoasele. Starea generală este gravă, urina albuminurică, uneori și icter. Modificările hematologice sunt: diminuarea numărului globulelor roșii, leucopenie cu inversarea formulei leucocitare.

Simptomul cel mai important este trombopenia. Timpul de sângereare și coagulare prelungit cu iretractibilitatea chiagulului sanguin. Evoluția este letală. *Sézary* a observat o femeie tânără

care la 4 ore după o puternică criză nitritoidă face o purpură emoragică, *Kostoulas* publică mai multe cazuri de emoragii ale mucoaselor după *Novarsenobenzol*.

c) *Anemiile aplastice*. Au fost publicate câteva cazuri de către *Vedel, Giraud, Lévy, Masary, Widal*, care au apărut fără ca bolnavii să prezinte în antecedente vreun simptom sanguin. Prezintă tabloul clinic al unei anemii pernicioase. Semne: hipoglobulie, leucopenie, trombopenie, fără nici un semn de reacție din partea organelor hematopoetice.

d) *Agranulocitoza*. A fost descrisă de *Schultz și Aubertin*. Evoluează cu un sindrom toxiinfecțios grav și sindrom hematologic caracteristic: leucopenie polinucleară, mononucleoză.

Boala evoluează spre o amielie totală acută și moartea survine în cazuri acute la 2—3 săptămâni, în cele supraacute a doua, sau a treia zi

Gougerot, Uhry descriu cazuri de anemii profunde de tip agranulocitar.

3. ACCIDENTELE VISCERALE.

a) *Accidentele ficatului*.

Se manifestă prin icter *arsenobenzolic* și semne de *insuficiență hepatică*.

Aceste ictere pot să fie precoce, apărând în cursul tratamentului și tardive, după terminarea lui (după *Milian* dela 8—12 săptămâni).

De obicei prezintă caracterele unui icter benign cataral și se termină prin vindecare în 4—6 săptămâni. Complicațiile apar mai frecvent între a doua și a treia lună dela data infecției.

Cauzele posibile ale icterului sunt acelea pe care le găsim și în etiologia tuturor complicațiilor viscerale salvarsanice.

Astfel *Jeanselme* susține natura toxică a salvarsanului, datorită unui hepatotropism.

Contrar acestei teorii *Sézary și Masson* susțin, că dozele injectate sunt inofensive pentru ficat.

Astfel *Masson* dozând cantitatea arsenului trivalent care se depune în ficat, a constatat că nu se poate pune în evidență un hepatotropism arsenical. Unele serii într'adevăr toxice nu au dat nici un caz de icter.

Pinkus interpretează icterele survenite în decursul tratamentului cu neosalvarsan ca o reacție *Herxheimer* a ficatului.

După *Ravaut* icterele ar fi datorite acțiunii arsenului asupra unui ficat deja lezat de lues. Continuarea tratamentului ar transforma icterele ușoare în ictere grave.

Hagueneau și *Kindleky* susțin că icterele ce apar precoce în decursul infecției sifilitice și care se vindecă prin tratament cu arsen, sunt de natură sifilitică. Icterile ce apar tardiv și se agravează prin tratament cu neosalvarsan sunt de natură toxică.

Teoria biotropică explică aceste ictere, ca fiind datorite exaltării virulenței treponemelor, sub influența arsenului.

Sézary susține că germenul necunoscut al icterului banal și-ar exalta virulența prin introducerea arsenului în organism.

Nicolau într'un caz de icter grav letal, constată o atrofie a ficatului cu leziuni pur degenerative (degenerescență grasă masivă), fără alte semne de alterațiuni anatomo-patologice, admitând teoria toxică.

Stanca descrie o bolnavă care după prima injecție reacționează cu criză nitritoidă, iar la continuarea tratamentului prezintă icter grav cu hematemeză și emoragii stomacale. Concluce că icterele ar fi datorite susceptibilității personale organice.

Ehrlich spune că „fiecare spirochet poartă bățul de mareșal“, deci tabesul și paralizia generală ar fi determinate dela începutul infecțiunii.

Levaditi prin virusul neurotrop confirmă cercetările lui *Ehrlich*.

Bazat pe acestea *Stanca* afirmă că fiecare organism ar purta în sine comportarea față de salvarsan.

Lereide într'o statistică arată că din 36 de sifilitici care prezintă crize nitritoide, 30 au manifestat și icter.

Teoria bicelulară admisă de *Hațieganu*, că ar fi două feluri de celulele hepatică, unele care produc bila și altele care elimină acest produs, determină pe *Stanca* să susțină că ar fi lezate celulele eliminatoare.

Bila se produce, dar eliminarea ei ar fi turburată, dovadă că tegumentele sunt icterice. Aceste fenomene sunt mai evidente în cazurile când celulele sunt lezate, prezentând un locus minoris resistentiae. Arsenul ar ataca cu predilecție celula îmbolnăvită; știm că arsenul are o afinitate predilectă pentru sistemul simpatic, iar în cazul când este lezat, arsenul va ataca direct celulele

nervoase, dând turburări circulatorii care ar favoriza leziunea celulelor hepatice.

Ziehler susține că tratamentul energetic cu salvarsan nu determină decât rar turburări hepatice.

Arndt a observat în cursul anului 1921, 231 de cazuri de ictere postsalvarsanice (Berlin), proporție cu totul neobicinuită până atunci.

Todd a observat 24 de cazuri în același timp — în Anglia. În România s'au observat în anii 1922—1923 o serie de cazuri de icter.

Din aceasta se observă că unele preparate sunt mult mai icterigene ca celelalte.

În concluzie suspendăm tratamentul cu neosalvarsan la cele mai mici simptome de intoleranță din partea ficatului; dacă icterul survine tardiv în timpul unei pauze terapeutice, contraindicăm reluarea tratamentului. Tratamentul antiluetic cu salvarsan poate fi însă reluat cu anumite precauțiuni după trecerea unui interval de câteva luni de la vindecarea icterului.

Icterele observate corespund adesea unui tratament insuficient sau rău condus.

b) *Accidentele rinichiului.*

Excepționale la indivizii normali, aceste accidente ar fi datorite unei toxicități (factor toxic) a preparatelor și în directă legătură cu mărimea dozei administrate.

Medicamentele pot să provoace o nefrită prin reactivarea leziunilor anterioare ale rinichiului, fie agravând o nefrită sifilitică existentă. E analog cu fenomenul lui Herxheimer. Aceste nefrite pot fi grave, însă de obicei prezintă o simplă albuminurie, care se repetă la fiecare reluare a tratamentului arsenical.

În alte cazuri nefrita ar fi datorită unei intoleranțe a parenchimului renal față de neosalvarsan, ar fi deci o nefrită alergică. Astfel se pot explica accidentele uremice, ce apar după doze mici de neosalvarsan.

Avem și o nefrită post-terapeutică de natură microbiană, datorită unei exagerări a virulenței germenilor prin acțiunea biotrofică a neosalvarsanului.

Arsenii trivalenți sunt perfect tolerați și nu au în mod normal nicio acțiune dăunătoare asupra rinichilor, în opoziție cu arsenii pentavalenți cu acțiune de agravare a leziunilor renale leger.

În concluzie, nefritele depind de două cauze:

1. *De reactivarea leziunilor renale*, caracterizate la început printr'o albuminurie ce progresează cu numărul injecțiilor.

Berge și Schulmann publică cazul unui bolnav atins de lues renal, care după a doua injecție de novarsenobenzol (0,30 gr), prezintă fenomene uremice grave, urmate de moarte.

2. *De o intoleranță specifică individuală.*

c) *Accidentele nervoase.*

Pot fi precoce sau tardive. Cele precoce sunt caracterizate prin crizele convulsive ale encefalitei emoragice.

Accidentele tardive toxice sunt nevralgiile și nevritele ce se observă după un tratament mai îndelungat. Apar de obicei la indivizii tratați cu doze mari și prelungite. Avem o turburare a reflexelor tendinoase în special al celui achilian, manifestat prin abolire.

Aceste turburări dispar după încetarea tratamentului arsenical, dar durerile persistă timp îndelungat și reflexele revin greu.

Rabout și Mouson au publicat un caz de *sindrom siringomicelitic* cu termoanalgezie completă și cu turburări paralitice. Este un caz de mielită toxică, asociată cu fenomene vaso-dilatatorii, hemoragii, consecutivă tratamentului cu arsenobenzol, căci sistându-se tratamentul se produce vindecarea completă.

Alteori indivizii injecțiați cu neosalvarsan prezintă fenomene de paraplegii sau incontinență urinară.

După tratament cu ser salvarsanizat conceput de *Marinescu*, avem uneori fenomene nervoase caracterizate prin nevrite, dipleгии, paraplegii, turburări trofice și sfincteriene (incontinență).

d) *Accidentele aparatului circulator.*

Leziunile cardiace sifilitice sunt influențate în bine de tratamentul antiluetic, în timp ce cele neluetice nu sunt de loc influențate, ba chiar agravate.

Bonnet publică cazul unui bolnav de 28 ani, cu reumatism vechiu, care la 38 de zile după ce a primit 5 injecții, prezintă epistaxe, ameteți, taxate drept accidente neosalvarsanice, emoragiile persistă, apar fenomene de insuficiență aortică, splina se mărește, febra devine continuă; moartea survine subit după patru săptămâni dela începutul boalei.

La autopsie valvulele sigmoide prezintă leziuni ulcero-vegetante, mitralele două ulceratiuni, dintre care una perforată complet. Este un caz de *endocardită infecțioasă*, în evoluția căruia „914” a jucat un rol deosebit.

Scripcă citează cazul unei bolnave de 30 ani, care după o injecție de neosalvarsan (0,15 gr.), prezintă la câteva ore o hemoptizie. La radiografie se constată o dilatație a arterei pulmonare. Aceste *leziuni ale arterelor pulmonare* predispun la hemoptizii, care uneori pot fi fatale.

Bolnavii cu *miocardită* prezintă o contraindicație a tratamentului cu neosalvarsan, deoarece arsenii trivalenți au acțiune depresivă asupra tonicității cardiace, dând în același timp o vasodilatație cu stagnarea sângelui în organe. Aceste fenomene duc la o insuficiență cardiacă ce evoluează spre o asistolie.

e) *Diverse accidente.*

Milian observă un bolnav care după a treia injecție prezintă o diminuare a vederii, o miopie subită. Ar fi datorită după *Milian*, unei contracțiuni a mușchiului ciliar din cauza unei intoxicațiuni arsenicale.

Arsenobenzolii au o acțiune electivă specifică față de terminațiunile nervoase ale simpaticului ocular.

În alte cazuri se observă injecțarea conjunctivelor însoțită de eritem al pleoapelor și secreție lacrimală.

Naegeli citează un caz de eritem al frunții și al conjunctivelor, datorită probabil acțiunii vasodilatatoare a neosalvarsanului și le interpretează ca un semn de alarmă, recomandând prudentă în administrarea lui.

Burnier publică trei cazuri de lichen plan, survenite în urma unui tratament cu neosalvarsan.

Soulas citează cazul unei bolnave care după două injecții de 0,15 gr. neosalvarsan, face o laringită acută cu debut brusc, cu fenomene grave respiratorii, cu disfagie și o roșeață difuză a laringelui.

Alteori neosalvarsanul poate redeștepta infecției latente, astfel se cunosc cazuri de tuberculoză reactivată prin injecții de neosalvarsan.

Chauffard citează cazuri de eritem nodos, ce survin după injecții cu neosalvarsan.

II. Accidentele netoxice.

1. Reacția Jarish-Herxheimer.
2. Biotropismul lui *Milian*.
3. Recidive sifilitice.

1. REACȚIA JARISH-HERXHEIMER.

E considerată ca un puseu congestiv, ce apare la nivelul leziunilor sifilitice. Acest puseu ar fi datorit conflictului dintre arsen și treponeme. Organismul se resimte de acest conflict și se traduce prin fenomene clinice. Evoluția e benignă, rareori ia o alură gravă. Avem reacțiuni locale și generale.

a) *Reacțiuni locale* — la nivelul pielii și mucoasei: o mărire a șancrului, o extensiune a leziunilor secundare și terțiare.

Accidente la nivelul organelor, se produc la indivizii cu leziuni sifilitice localizate la organul respectiv. Astfel un tabetic prezintă accentuarea durerii, un paralic general o agitație cu turburări diverse nervoase, cefalee, surditate trecătoare. Alții prezintă turburări renale (albuminurie nefrite), hepatite cu icter, etc.

b) *Reacțiuni generale* — caracterizate prin accese febrile, cefalee, vărsături și o stare de rău general. Reacțiunea *Herxheimer* se produce de obicei după întâia injecție.

Conduita medicului după părerile autorilor francezi este de a intensifica tratamentul arsenical. Totuș se impune o prudență, aceste simptome precoce putând fi semne precuroare a complicațiilor mai grave.

2. ACȚIUNEA BIOTROPICA.

Este o proprietate, pe care o are tratamentul arsenical de a redeștepta focarele de infecție latentă și de a exagera virulența microbilor.

La malarici se observă adesea după injecțiile cu neosalvarsau accese febrile cu mărirea splinei și apariția în sânge a formelor protozoarului palustru.

Se mai pot observa: angine, bronșite, abcese, erisipel, produse prin redeșteptarea virulenței microbilor. La fel se constată: eriteme nodoase, herpes, lichen plan, psoriaze, eriteme precoce.

Eritemul zilei a noua, apare între ziua 7—10-a. Data apariției nu depinde de mărirea dozei nici de numărul injecțiilor. Apare cu febră, vărsături și cu eriteme de tip scarlatiniform, alteori morbiliform sau urticarian. Nu sunt contagioase.

Tratamentul poate fi continuat dar se recomandă prudență.

3. ARSENORECIDIVE.

Neosalvarsanul cauzează accidente nervoase ce apar la un interval de la 20 de zile până la trei, patru sau chiar cinci luni, după terminarea tratamentului.

Debutul clinic este lent, progresiv, foarte rar brusc, cu fenomene prodromale: cefalee, insomnii, amețeli, dureri fugace, febră ușoară.

Neurorecidivele.

Neurorecidivele prezintă o simptomatologie ce variază după localizare.

a) *Meningorecidivele.*

Meningorecidivele dau sindromul meningeal cu: cefalee vărsături, febră, puls aritmic, tabloul saguin prezintă o leucocitoză cu mono și polinucleare, albuminoză.

Sindromul meningeal se poate complica cu o encefalită cu ictus și paralizii, cu arterite urmate de hemiplegie.

Cele mai des atinse sunt organele simțurilor, fiind lezați nervii cranieni.

b) *Tulburările auditive.*

Dintre nervii cranieni cel mai frecvent atins este nervul auditiv.

Leziunea poate interesa una sau ambele ramuri.

Avem: amețeli, vâjâituri, hipoacuzie ce poate merge până la surditate complectă labirintică. Când participă și nervul vestibular avem o stare vertiginoasă.

Surditatea, ce apare la câteva săptămâni dela sistarea tratamentului arsenical, constituie simptomul cel mai caracteristic a neurorecidivelor.

c) *Tulburări oculare.*

Caracterizate prin: diplopie, slăbirea vederii până la cecitate sunt datorite neuritei optice uni sau bilaterală, neuroretinitei; la examenul oftalmoscopic constatăm o stază papilară. Leziunile ce interesează motorul ocular comun, extern și patetic se traduc prin paralizii izolate sau asociate a mușchilor globului ocular.

d) *Nervul facial.*

Nervul facial poate fi interesat de paralizie uni sau bilaterală. *Hudelo* citează cazul unui sifilis secundar care la trei săptămâni dela incetarea tratamentului face o diplegie facială.

e) *Neurorecidivele frenicului* pot da cazuri de morți subite.

Toate aceste neurorecidive a diversilor nervi cranieni se pot intrica dând o serie de leziuni variate.

f) Leziunile pot interesa măduva spinării dând *mielite* de tipuri diverse: *paralizia ascendentă de tip Landry*; *Alzheimer* și *Levandowsky* publică cazul unui individ care după a 21-a in-

jecție, face o paralizie ascendentă cu moarte consecutivă după 17 zile; *paraplegie, Duvoir, Pollet, Cachin, Piton* amintesc un caz care tratat 12 ani nu prezintă nici un simptom, la câteva luni dela ultima injecție face o quadriplegie polineuritică arsenicală; *polineurite* diverse a nervilor periferici.

g) Se mai notează și *dermatorecidive, hepatorecidive* fără semne de intoleranță pentru arsen.

Evoluța și prognosticul e în funcție de recunoaștere și tratare cât mai precoce.

Asupra patogeniei planează o completă desorientare.

Finger explică arsenorecidivele prin acțiunea toxică a neosalvarsanului.

Milian susține că 95% din hepatorecidive sunt de natură sifilitică.

Ehrlich, dovedind că aceste accidente dispar prin tratamentul arsenical, concludă că ar fi datorite unui tratament insuficient, spirocheții canalului rachidian nefiind accesibili ar da o acțiune biotropică de exagerare a acțiunii manifestate prin leziuni nervoase.

Accidentele ar rezulta deci dintr'o sterilizare incompletă a organismului sifilitic.

Autorii francezi susțin mai recent, că aceste accidente trebuie să fie considerate ca făcând parte dintr'un sindrom caracterizat printr'o rezistență față de arsen.

Se indică continuarea energetică a tratamentului cu neosalvarsan. În cazurile unde nu se pot administra decât în doze mici și la intervale prea mari e bine să nu se trateze cu arsen, dozele mici fiind favorabile producerii neurorecedivelor.

MOARTEA ÎN CURSUL TRATAMENTULUI CU SALVARSAN.

(„Salvarsantodt”)

Accidentele mortale deși extrem de rare față de marele număr de injecții făcute, cu toată abilitatea și experiența medicului, nu pot fi cu totul evitate.

În 1911 cazurile mortale depășeau numărul de 50. De atunci au crescut vertiginos, cu toată perfecționarea preparatelor și a tehnicii.

Bournier publică în *Annales de venerologie* anul 1913, 23 de cazuri de morți ivite în decurs de 6 luni.

În acelaș an, *Miskdjian* în teza sa publică 164 de cazuri. dintre care *Ehrlich* recunoaște ca valabile pentru moarte prin salvarsan 24 cazuri.

Mentbrger semnalează până la 1914, 274 de cazuri mortale la adulți și 30 la copii eredosifilitici. *Schmidt* supunând aceasta statistică unor cercetări critice, a exclus 102 cazuri în care moartea putea fi independentă de aplicarea salvarsanului.

Obermüller a adunat alte 22 de cazuri, din care *Zumbusch* exclude 11, ca nefiind sigur salvarsanice.

Mai recent *Fruehwald* în 1919 publică 2 cazuri de moarte survenite la 5 zile după a 2-a injecție.

Zumbusch, un caz de moarte survenită 6 zile după a 3-a injecție cu 0.60 gr.

Bruhns și *Loewenberg* publică cazul unei vechi sifilitice de doi ani în tratament, ce sucombă în timpul unei ultime serii de salvarsan și mercur; bolnava a primit 11 zile 0,90 gr. neosalvarsan și a murit 3 zile după ultima injecție.

Stahn și *Fahr* în 1920 publică 3 cazuri, ce au apărut în interval scurt, după ce timp de 10 ani nu au fost semnalate cazuri letale în acel spital (Barmbeck din Hamburg). În aceste 3 cazuri bolnavii au primit respectiv 1,35 gr. neosalvarsan în 11 zile, 1,80 gr. în 16 zile și 1,35 gr. în 15 zile. Moartea a survenit între 4—15 zile dela ultima injecție.

Cercetările au dovedit, că bolnavii au primit neosalvarsan cu numere de control diferite, în timp ce alți bolnavi injectați cu serii identice nu au prezentat nici un simptom patologic.

În cazurile letale a fost indiferent dozajul, deoarece cu toată tehnica și indicațiile cele mai precise, se pot ivi encefalite salvarsanice mortale.

Moartea se poate produce nu numai după injecții intravenoase, ci chiar după cele intramusculare și subcutanate. (Cazurile lui *Westphal*, *Ravaut*, etc.).

Moartea poate să survină după prima injecție cu doze de 0,30 gr.—0,60 gr.

Ea poate surveni și după a 2-a injecție la indivizi în aparență perfect sănătoși.

După cum am văzut din statistica lui *Jamin* moartea se produce mai frecvent după prima injecție, scăzând progresiv cu numărul injecțiilor.

Aceste cazuri au fost datorite fie unei greșeli de tehnică, fie unei neglijențe din partea medicului, sau chiar după toate examinările și tehnica cea mai bună aplicată, accidentele mortale nu au putut fi evitate.

Nicolas și *Moutot* deși partizani convinși ai arsenoterapiei, ajung la concluzia, că medicii trebuie se fie pregătiți totdeauna la răsplata unui accident grav pe care nimic nu-l poate prevedea.

Asupra morții cu salvarsan pledează o serie de ipoteze care nu pot explica totuși toate cazurile mortale.

Gaucher și *Milian* presupun o intoxicație arsenicală.

Leredet emite ipoteza unei „doze critice”, peste care dacă trecem apar fenomenele de intoleranță.

Morrel și *Mouriquand* presupun o turburare a funcțiunii renale. Funcția renală alterată permite acumularea unei doze toxice în ficat.

Wechselmann stabilind faptul, că mai în toate cazurile letale s'a făcut un tratament mixt cu o sare de mercur și neosalvarsan dă următoarea explicație: mercurul ar determina o leziune renală, eliminarea neosalvarsanului fiind astfel întârziată sau chiar imposibilă, ar permite transformarea neosalvarsanului „in vivo” în arsenoxid toxic.

Fahr a examinat în cazuri de morți salvarsanice, rinichiul fără să fi constatat leziuni de nefrită mercurică.

Dacă moartea salvarsanică nu poate să fie prevăzută totuși azi, știința dispune de o serie de metode ce permit să evităm și vindeca aceste accidente.

Wolf și *Finger* consideră tratamentul arsenical ca un tratament de excepție.

Siccard propune și aplică doze mici repetate în injecții intramusculare. Tot aceasta teamă de accidente salvarsanice a condus la o serie de tratamente și metode cu diverse preparate, altele de cât arsenul și la aplicarea tratamentului cu arsen pentavalent.

În clinica dermatologică din Cluj între anii 1919—1932 au fost după statistica lui *Petcu* 3269 de cazuri de sifilis. Din acestea au fost tratați cu preparate novarsenobenzolice 2190 de bolnavi, deci un procent de 66,96% din numărul total al bolnavilor. Nu s'a observat nici un caz de moarte salvarsanică, accidentele survenite în genere au fost ușoare și în număr redus. Părerea Prof. *Tătaru* asupra neosalvarsanului este următoarea: „Am credința nestră-

mutată, că dintre preparatele arsenobenzolice, neosalvarsanul este acela care prin modul de fabricațiune, prin controlul științific la care este supus, prin eficacitatea lui în toate formele sifilisului, este preparatul ideal în practica medicală. Credința mea este confirmată și prin faptul, că secția igienică a Societății Națiunilor a acceptat neosalvarsanul ca un preparat standard, cu care se compară toate preparatele arsenobenzolice înainte de a fi puse în comerț”.

Cu toate accidentele și imperfecțiunile pe care le prezintă novarsenobenzolii totuși rămân singura bază solidă în terapia sifilisului.



CAPITOLUL II.

Patogenia accidentelor arsenobenzolice.

Cu toată ameliorarea preparatului „606 Ehrlich și Hata”. a preparării în laboratoarele „Georg Speyer-Haus din Frankfurt de Bertheim a „Neosalvarsanului 914”, accidentele, datorită răspândirii tratamentului cu arsenobenzoli, se înmulțesc.

La început a fost incriminată în toate accidentele toxicitatea preparatului. Apoi rând pe rând au fost incriminate apa ca vehicul și solvent, sticla ce conține preparatul, etc.

Asupra originii reale a accidentelor domnea o negură.

Încetul cu încetul teoriile fanteziste au căzut făcând loc la două teorii mai plauzibile:

I. Teoria toxică.

II. Teoria anafilaxiei.

I. Partizanii teoriei toxice atribuesc accidentele:

a) Unei acumulări a dozelor *Hudelo, Montlaur, Nathan, Zieger*.

b) Unei leziuni latente preexistente viscerale:

Suprarenalelor *Sergent*.

Rinichiului *Jeanselme, Lacapère*.

Insuficienței funcției hepatice *Hoffmann, Glombitza*.

Insuficienței eliminării cutanate *Goubeau*.

II. Teoria anafilaxiei a lui *Richet* adoptată în 1911 de către *Ravaut și Weissenbach* apoi de către *Weckselmann, Swift, Danys*, a fost completată cu teoria coloidoclastică a lui *Widal*.

Milian în 1929 adaugă, alături teoriei infecțioase și toxice și cea a *Biotropismului*.

În ultimul timp se adaugă și un alt fapt, e acela al *arsenorezistenței*.

I. Teoria Anafilactică.

În 1911 *Ravaut* și *Weissenbach* sunt primii care presupun în patogenia crizei nitritoide șocul anafilactic. Substratul acestei sensibilități ar fi o precipitare și o agregare în masse compacte a particulelor care constituiesc coloizii.

Weckselmann și *Iwochenzov* în 1912 fac aceeași constatare.

Besredka și mai ales *Danysz* au conchuz că „Arsenobenzolii posedă toate proprietățile fiziologice ale albuminelor, provocând în organism aceleași reacții ca antigenii proteici. Aceasta ar fi cauza că arsenobenzolii injectați intravenos nu dau nici o reacțiune aparentă după prima injecție și provoacă o criză anafilactică după a 2-a”.

Nathan și *Zieler* susțin, că ar fi o idiosincrazie, însă se știe că idiosincrazia se manifestă dela prima injecție.

Reacțiune aparentă după prima injecție și provoacă o criză anafilactică.

Widal, *Abrami*, *Brissaud* asimilează criza nitritoidă șocului coloidoclastic. Acești autori au demonstrat că unele cristaloide, introduse în vâne sunt capabile să provoace chiar dela primele injecții, fără vre-o sensibilizare prealabilă, șocuri identice celor anafilactice.

Flandin, *Tzanck*, *Roberti* au constatat fenomene hemoclastice tipice (leucopenie, inversiunea formulei leucocitare, hipotensiune arterială, diminuarea hematiilor), fără ca să apară de cât foarte rar crize nitritoide. Pentru *Kopaczewski* criza nitritoidă ar fi un șoc anafilactic, datorit rupturii echilibrului coloidal, ce determină a floclare intravasculară a micelilor coloidale ale serului, dând fenomene de asfixie locale ce se instalează rapid. *Fleig* susține că ar fi constatat prezența acestor floclule în plămâni și oase

Oricare ar fi mecanismul producerii dacă este vorba de o anafilaxie ea poate fi pusă în evidență prin probele următoare:

1. *Intradermoreacția*. Este pozitivă la indivizii care au avut o eritrodermie arsenobenzolică și se obține cu 1/10 cc. dintr'o soluție de 914 (1:100).

Intradermoreacția nu precede eritrodermia.

Ca valoare de diagnostic ne permite un diagnostic retrospectiv.

Intradermoreacția pentru *Milian* și *Garnier* ar fi datorită unei intoleranțe cutanată, localizată. Eritrodermia este o intoxi-

cație cronică arsenobenzolică ce odată instalată, dă o intoleranță a organismului în orice doză cât de infimă. Pielea și sistemul simpatic rămân pentru totdeauna intolerante. Nu este deloc datorită intervenției vreunui factor humoral.

Ravaut din contră, susține că ar fi datorită unei anafilaxii.

2. *Punerea în evidență a precipitinelor.* Nu s'au putut pune în evidență precipitine anti-arsenobenzolice, căci orice ser uman precipită când este pus în contact cu o soluție de „914”, cu condiția ca să fie cantitate suficientă de ser.

3. *Transmiterea anafilaxiei la animal.* *Flandin* și *Tzanck* au obținut rezultate pozitive pe cale intracardiacă la cobai.

Pentru *Milian* aceste rezultate nu ar fi în favoarea originii anafilactice a accidentelor.

Gaté, *Thiers*, *Cuilleret* susțin că patogenia acestor accidente e mult mai complexă. Admit că ar putea fi și accidente prin sensibilizare și prin intoxicare, „este dificil de a nu admite natura toxică a eritrodermiilor apărute tardiv; însă faptul că bolnavul devine intolerant chiar la doze infime de medicament și reacțiunile de laborator fiind pozitive denotă că intoxicația se complică cu anafilaxia”.

Szary susține ca și *Milian* următoarele „eritrodermia din punct de vedere a evoluției clinice nu se aseamănă crizei anafilactice”.

II. Teoria toxică.

A fost invocată teoria acțiunii nocivă a *oxidului de arsen* (oxid aminofenol arsenoxid), de neevitat în prepararea arsenobenzolilor.

Pomaret a demonstrat că oxidul de arsen nu există decât în doze infime în preparatele comerciale și că nu ar produce șoc, având doar o acțiune hipertensivă.

Pomaret și *Jeanselme* susțin că accidentele că ar fi datorite unui șoc acid atribuit funcției fenol a arsenobenzolilor.

După *Milian* șocul acid ar fi favorizat printr'o insuficiență a alcalinității umorilor și o diminuare a rezervei alcaline. El se bazează pe cercetările lui *Gautrelet* care, examinând sângele unui mare număr de intoleranți cu arsenobenzoli, a constatat în mod regulat o diminuare a alcalinității sanguine.

În contact cu umorile astfel modificate „914” s'ar descom-

pune în produși de tipul „*Para-606*” de o nocivitate mult mai mare. Astfel se poate explica rolul acidității crescute în perioada digestivă.

Pentru *Pomaret* și *Jeanselme* aciditatea sângelui favorizează precipitarea intravasculară a complexului proteino-arsenofenolic, dând embolii care duc la obstrucția capilarelor. Ar fi deci un fenomen fizic, constând dintr’o precipitare coloidală proporțională cu gradul acidității sanguine.

Ar fi după *Danysz* o coloidclazie, adică o criză hemoclastică, produsă printr’un fenomen analog cu șocul baric *Lumière*.

Tot *Danysz* conține: dacă precipitatele se pot dizolva cu ajutorul anumitor baze, accidente (de obicei imediate) iau un sfârșit rapid. Când cantitatea de precipitate din plasmă este prea mare și nu mai pot fi topite aceste precipitate de către baze, atunci accidentele se prelungesc dând formele grave epileptiforme și comatoase

Milian susține că leziunile hepatice și renale dar mai ales leziunile preexistente ale sistemului endocrino-simpatic sunt agravate prin arseonobenzoli.

Dacă intoleranța e bruscă avem criza nitritoidă. Dacă intoleranța e prelungită avem eritrodermie, care după *Milian* ar fi o criză nitritoidă cronică.

Nicolau admite că toate fenomenele crizei nitritoide ar fi datorite unor turburări complexe în inervația vago-simpatică, provocate de acțiunea neosalvarsanului.

Pentru *Milian* „914” ar exercita o acțiune electivă simpatocotopă inhibându-i funcțiunea vaso-constrictivă.

După *Juster* Neosalvarsanul ar da o criză vagotonică datorită excitației parasimpaticului.

Nicolau consideră părerile ambilor prea exclusiviste, susținând că ar fi un fenomen mai complex printr’o intricare de simptome, dintre care unele traduc o stare de vagotonie. Ar fi o acțiune amiotropă a Neosalvarsanului pe care și alte substanțe ca atropina, adrenalina, sunt capabile să le exercite asupra sistemului nervos.

Producerea relativ foarte rar a accidentelor și repetarea lor la aceeași indivizi, ne arată că alături de medicament intervine și un teren special al cărui fond e o instabilitate a tonusului vegetativ, revenind un rol important constituției neurovegetative a individului, medicamentul jucând rolul unui factor deslănțuitor.

Deci după *Nicolau* indivizii cari fac crize nitritoide se împart în două categorii:

a) Bolnavi intoleranți ireductibili care fac crize nitritoide în mod constant, ori de câte ori li se administrează 914, chiar și în doze minimale. Această intoleranță se manifestă fie dela început (idiosincrazie) sau se manifestă mai târziu ca un fenomen de anafilaxie. Odată apărută intoleranța se menține permanent făcând imposibil orice tratament arsenobenzolic. Această intoleranță nu are o specificitate absolută pentru arsenobenzoli, ea putând fi decianșată și de alți agenți. Astfel *Sărățeanu* descrie o criză după cianură de mercur, bismut, mirion și fiogethan.

b) Bolnavi care fac crize nitritoide numai cu ocazia unor injecții, în restul timpului medicamentul fiind bine tolerat.

Aici avem doi factori:

1. Factorul preponderent ar fi tot terenul care ar da o variație probabilă sub acțiunea factorilor interni endocrini.

2. Factori de origine externă accidentală ca: oboseala fizică, ingestia unor alimente, sau băuturi.

III. Biotropismul.

Preparatele arsenobenzolice ar avea o funcțiune de *necrotropism*, adică de distrugere a spirocheților (acțiune spirocheticidă).

Pe lângă această proprietate ar avea și una de *biotropism*, de a redeștepta spirocheții, adică de activare a spirocheților.

Biotropismul ar fi datorit cantității insuficiente de neosalvarsan.

Milian a insistat asupra acestor fapte; injecția cu „914” reactivează adesea o infecție latentă.

Gougerot clasifică în trei grupe eritemele ce survin în cursul curei arsenicale.

1. Eriteme precoce toxice a primelor zile. Contraindică continuarea tratamentului.

2. Eritemele infecțioase ce apar între ziua a 7—10-a, permit continuarea tratamentului.

3. Eriteme tardive arsenobenzolice, tratamentul trebuie oprit deoarece ne indică o contraindicație absolută a continuării cu tratamentele arsenicale.

IV. Arsenorecitive și arsenorezistența.

Nicolas, Lacassagne, Froment susțin că geneza acestor arsenorezistențe ar fi datorite *terenului* (organismul), și *treponemei*.

Aceste arsenorezistențe par a se fi înmulțit, încât ne putem întreba dacă nu ar fi un fel de „mitridatizare a treponemei”.

Deosebim următoarele grupe:

1. *Arsenorecitive* ce se mențin într'o formă larvată fără manifestări vizibile.

Bolnavul e menținut de Novarsenobenzol într'o stare fără leziuni vizibile dar Novarsenobenzolul nu împiedică afecțiunea de a se manifesta apoi prin pusee de atac.

2. *Arsenorezistențe tipice* — leziunile nu sunt modificate prin tratamentul arsenical, uneori apar chiar leziuni noi cu toate că bolnavul a primit doze mari de neosalvarsan.

3. *Arsenoreactivări* — fiecare injecție declanșează leziuni noi.

ACCIDENTELE CHIMICE.

Accidentele chimice depind de:

1. Calitatea preparatului.

2. Solvant.

1. *Preparatul arsenical*. Cu înmulțirea și perfecționarea preparatelor arsenicale trivalente, accidentele au diminuat din intensitate și frecvență. Preparatele cele mai mult utilizate sunt următoarele: Neosalvarsanul, Novarsenobenzolul francez, Neosalutanul românesc, Sulfarsenolul, Solu-Salvarsanul, Myo-Salvarsanul.

Neosalvarsanul, „914” (*m-diamino-p-dioxyarseno-benzolmetilen sulfoxilat de sodiu*), conținutul în arsen 32%. Se oxidează extrem de rapid, transformându-se într'un produs toxic. Administrarea lui necesită o tehnică extrem de simplă.

Accidentele datorite neosalvarsanului, pe lângă cauzele biologice și fiziologice ale organismului receptor, sunt datorite calității medicamentului. În această categorie intră accidentele ce se produc în serie la un mare număr de bolnavi injectați cu preparate din aceeași serie, sau numere apropiate. Aceste accidente se pot evita, prin înlăturarea acestor produse.

Lament în Franța a observat în aceeași zi trei accidente grave, la bolnavii injectați cu fiole purtând același număr de fabricație (12944)

Dubreuille confirmă nocivitatea aceleași serii și mai semnalează alte serii, care au dat accidente. *Lévy—Fränkel* au observat crize nitritoide la jumătate din bolnavii injectați într'o zi. Accidentele s'au repetat și în zilele următoare, fiind datorite fiolelor cu numerele 7704, 7768, 7788, 7884. Accidentele au dispărut odată cu scoaterea din uz a acestor serii. Accidente similare au fost observate și la noi în intervalul dintre 1922—1925. Aceste accidente s'au produs cu fiole purtând litera B cu numere de ordine foarte apropiate. Astfel fiolele care au determinat două cazuri de criză nitritoidă mortală purtau numerile: 42477, 42574. Alte două fiole, care au determinat crize nitritoide la toți bolnavii injectați în număr de cinci, purtau numerile 41526 și 41528. Aceleași numere din seria B cu numere de ordine nu prea depățate de cele întrebuițate în România, au dat accidente mortale și crize nitritoide în Olanda, Italia și Germania.

Jadassohn, Arndt, Reinhardt admit existența unor serii toxice datorite neosalvarsanului preparat defectuos. Se știe că fabricarea în serie a neosalvarsanului nu dă în totdeauna produse identice putând provoca diverse accidente.

Nicolau a injectat 30 de iepuri cu doze din seriile toxice. Din toți iepurii injectați unul a murit după trei zile, altul a prezentat ușoare fenomene de șoc, iar restul nu a prezentat nimic apreciabil. Același lucru s'a constatat la bolnavii injectați cu fiole purtând același număr de serie, care în mare majoritatea lor nu au prezentat nici un fenomen morbid.

Deci există o predispoziție individuală pe care *Nicolau* o presupune că ar fi datorită constituției neuro-vegetative. Accidentele vor fi cu atât mai frecvente și mai grave cu cât doza administrată este mai mare.

Pe lângă toxicitatea preparatului ar fi deci și o predispoziție individuală.

2. *Calitatea solvantului.* Pentru a dizolva neosalvarsanul se întrebuițează apa hidistilată. Apele distilate vechi provoacă multe cazuri de accidente terapeutice.

Avramovici tratând un bolnav cu neosalvarsan observă că febricită adesea, îi face între injecții, o injecție intravenoasă cu doi cmc. de apă dintr'o fiolă identică cu celelalte și constată că la o oră după injecție bolnavul prezintă ascensiuni febrile 40°, urmate de dureri de cap și stare rea.

Lacapère afirmă că și unele cazuri de moarte atribuite neosalvarsanului ar fi datorite calității vehicolului.

Wechselmann susține că accidentele febrile ar fi datorite unui defect de tehnică ce ar rezida în calitatea apei — vehicul — numind accidentul „*Wasserfehler*”.

Wechselmann crede că și apa după un anumit timp ar fi plină de microbi și chiar în stare de perfectă distilare ar conține corpurile lor moarte, ce ar provoca accidentele.

Pinkus susține că ar fi datorită unei tehnici greșit aplicare și lipsei de instrumentație curată.

Lacapère observă prezența unor substanțe cristaline în apa distilată veche păstrată în fiole de sticlă închise. Aceste cristale ar fi datorite disolvării sărurilor ce intră în compoziția sticlei fiolei. Din acest motiv sticla de Jena omogenă și pură este preferată celorlalte sticle.

Apele distilate în aparate metalice și sticlă moale, pot să lase să treacă urme de substanțe minerale susceptibile de a da accidente.

Danysz provoacă la iepuri accidente mortale, injectând apă distilată ce conține substanțe minerale în cantitate extrem de mică.

În concluzie apa ar juca un rol în geneza stărilor febrile, consecutive injecțiilor cu neosalvarsan, la care se mai adaugă și un factor individual.

CAPITOLUL III.

Regule fundamentale în tratamentul cu neosalvarsan.

Următoarele condiții trebuiesc îndeplinite de către bolnav și medic pentru asigurarea unui tratament corect cu neosalvarsan.

I. *Bolnavul* în timpul tratamentului va evita:

1. Surmenajul intelectual și oboseala fizică.
2. Toxicele.
3. Va urma indicațiile medicului relativ la regimul alimentar.

II. *Medicul* pentru a fi scutit de prejudiciile ce s'ar putea ivi dintr'un tratament incorect aplicat, trebuie să respecte următoarele reguli:

1. Să examineze minuțios bolnavul înainte de a începe tratamentul.

2. Să urmărească bolnavul în tot timpul tratamentului.

3. Instrumentație aseptică.

4. Solvantul să fie perfect sterilizat și în cantitate suficientă.

5. Să nu țină preparatul prea mult în contact cu aerul, căci neosalvarsanul se oxidează rapid transformându-se într'un produs extrem de toxic.

6. A injecta în timp util, deoarece s'au văzut accidente datorite injecțiilor făcute prea repede.

7. Dozajul poate fi mare sau mic după indicații. Totuși medicul trebuie să-și amintească că „in medio stat virtus“.

INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE ÎN TRATAMENTUL CU NEOSALVARSAN.

Vom cerceta minuțios inima, ficatul, funcția renală și tensiunea.

Contraindicațiile utilizării neosalvarsanului pot fi *absolute* și *relative*. Cele absolute presupun o stare gravă cu alterații mari a organismului sau o intoleranță față de arsen.

Avem următoarele *contraindicații*:

1. *Labilitate neuro-vegetativă umorală.*

a) Astmaticii.

b) Polisensibilibi.

c) Vagotonicii.

d) Diateza coloidoclastică *Widal*.

e) Intoleranți față de medicamente.

f) Intoleranți față de arsen.

g) Rezerva alcalină diminuată, aciditatea predispunând la șoc fenolic neosalvarsanic.

2. *Discrasie sanguină.*

Sindromе hemoragipare.

Anemie gravă.

Leucemii avansate.

3. *Aparatul respirator.*

Tuberculoza poate constitui o rezervă în administrarea neosalvarsanului de oarece poate reactiva, agrava, propaga focarele de tuberculoză. Putem avea hemoptizii grave și complicații tbc. ale meningelui.

4. *Aparatul circulator.*

a) Hipertensiunea.

b) Hipotensiunea.

c) Neuroza cardiacă gravă.

d) Angina pectorală avansată.

e) Aneurismul.

f) Miocardita.

g) Endocardita.

h) Leziuni valvulare necompensate.

i) Aortita gravă.

j) Arterioscleroza.

k) Scleroza coronariană.

Ehrlich contraindică salvarsanul în afecțiunile sifilitice ale aortei.

Lieskind spune că tratamentul cu neosalvarsan este iluzoriu în afecțiunile cordului.

Romberg, Klups, Weintraub utilizează doze mici în tratamentul aortitelor.

Schottmüller administrează 914 în aortite supracoronariene, leziuni coronariene, valvulare, aneurisme înregistrând ameliorări considerabile.

Avem următoarele indicații și contraindicații în aortite după prof. *Goia*:

În aortitele fără simptome de insuficiență cardiacă tratamentul cu neosalvarsan dă rezultate excelente.

În cazurile de aortite cu insuficiență cardiacă se impune o mare prudență, fiind mai recomandabil a se abține de la tratamentul cu neosalvarsan.

Angina pectorală e favorizată în bine, la fel în aneurismele aortei avem o ameliorare după tratamentul cu „914“.

5. Rinichiul.

Tratamentul cu neosalvarsan presupune o funcție renală normală, deoarece o mare cantitate de arsen se elimină la nivelul rinichiului.

Este indicat a se face după fiecare injecție controlul albuminei.

În caz de albuminurie ce apare imediat după injecție și unde presupunem o reacție *Herxheimer*, tratamentul cu neosalvarsan poate fi continuat, altfel trebuie suspendat imediat.

Avem contraindicații în nefrite acute și cronice deoarece ar putea duce la uremie.

Tratamentul cu neosalvarsan, în leziuni sifilitice ale rinichiului, se face cu mare prudență și cu doze foarte mici.

6. Ficatul.

După Prof. *Hațieganu* icterul în tratamentul cu neosalvarsan poate surveni precoce a 2-a sau a 3-a zi după injecții. În aceste cazuri se presupune un icter *postsalvarsanic*, dacă survine tardiv se presupune un icter *paraterapeutic*. Aceste ictere paraterapeutice pot să fie datorite hepatorecivive lor și să fie de natură sifilitică. Mai adeseori aceste ictere sunt infecțioase banale, favorizate prin tratamentul cu neosalvarsan. Este o greșală a considera toate icterele para-terapeutice drept ictere sifilitice și a le trata antisifilitic.

Contraindicăm tratamentul cu neosalvarsan în hepatitele parenchimotoase și interstițiale. Astfel evităm a trata în ciroze hepatice, angiocolite, calculi biliari, insuficiență hepatică.

7. *Boli infecțioase* — nu se va face tratament în cursul boalelor infecțioase, chiar simple ca și angina sau gripa.

8. Neosalvarsanul este contraindicat în următoarele *intoxicații*:

1. *Alcoolismul cronic.*

2. După anestezii cu *cloroform*.
3. După anestezii cu *eter*, eteromanie.
4. *Morfinomanie*.
5. *Cocainomanie*.

Acțiunea vasocongestivă a neosalvarsanului, adăugată la leziunile organice produse de către alcool ce lezează celula hepatică dând o hepatită lentă și o stare de congestie, poate produce accidente cu urmări grave.

Chiar în doze mici neosalvarsanul poate da accidente grave uneori chiar mortale. *Lacapère* citează cazul mortal a unui alcoolic cronic cu tot tratamentul prudent aplicat.

9. *Glandele endocrine.*

Prof. *Hațieganu* presupune că arsenul ar fi un toxic al celulelor endocrine, recomandând prudență în administrarea lui. Astfel Prof. *Hațieganu* descrie un caz cu insuficiență tireo-ovariană și splenomegalie la care, după un tratament cu neosalvarsan, s'a deslănțuit un mixedem grav.

Basedowul, *mixedemul*, *insuficiența suprarenală* constituiesc contraindicații pentru tratamentul cu neosalvarsan.

Diabetul cu aciditatea sanguină ce o dă constituie la fel o contraindicație.

10. *Sifilisul nervos.*

Aplicarea neosalvarsanului în sifilisul nervos presupune anumite indicații și contraindicații.

Tratamentul cu neosalvarsan variază după boală, stadiul în care se aplică și e condiționat de constituția personală a receptorului.

După neosalvarsan s'au observat diverse accidente psihice ce apar la câteva zile sau luni dela instituirea tratamentului: amnezie, psychoză Korsakoff, paralizii a nervilor cranieni, în deosebi e interesat acusticul, mai rar opticul și facialul.

Din această cauză tratamentul cu neosalvarsan indicat în labirintite este contraindicat în surditate luetică căci o agravează.

Baruk publică un caz de surditate progresivă cu halucinoze auditive ce rezistă, ba chiar se agravează la tratamentul cu neosalvarsan.

Mai putem avea: accese epileptiforme, paralizie spinală spastică, apoplexie, edem cerebral, encefalite hemoragice, paralizii a recurentului, frenicului, zoster arsenical, edem al feței etc.

După *Marinescu* se impune individualizarea tratamentului după subiect.

Neosalvarsanul este indicat în afecțiunile sistemului nervos cu punct de plecare dela meninge și vase, deci în *sifilisul conjunctivo-vascular*.

Astfel „914“ dă rezultate în *paralizii craniene, meningo-mielite, meningite, arterite cerebrale, neurastenie sifilitică și coree*.

Rezultate mediocre am avea în *paraplegii fulgerătoare* datorite unei endo-periarterite intense a vaselor, însoțite de turburări sfincteriene și de escare.

După *Marinescu* teoria neurotropă condiționată de constituția individului, ar explica localizarea și evoluția clinică a sifilisului nervos.

Tot acest factor individual trebuie luat în considerare în tratamentul cu neosalvarsan, explicat prin idiosincrazie, sensibilitate, față de preparatele arsenicale.

Wagner indică în sifilisul primar și secundar tratamentul cu neosalvarsan ca o acțiune de prim ordin, malaroterapia având un rol secundar.

Prof. *Urechia* contraindică neosalvarsanul în leziuni sifilitice localizate în regiunea cervicală superioară sau bulbară, putând da șincope sau inhibiția centrilor cardiaci, respiratorii și deci moarte subită.

În *tabes* este recomandat tratamentul cu doze mari și frecvente dela 0,90—1,20 gr. la indivizi robuști și care tolerează bine medicamentul.

În *paralizia generală* se recomandă prudență din cauza acțiunii congestive a „914“. S'au văzut cazuri de encefalite salvarsanice.

Neosalvarsanul este contraindicat în paralizia generală ca-sectică, și în toate afecțiunile congestive.

După *Behrsen* tratamentul cu neosalvarsan este contraindicat în următoarele trei categorii de *atrofie optică tabetică*:

1. Diminuarea acuității centrale a vederii, pierderea timpurie a simțului culorilor, cu limite normale sau aproape normale pentru alb.
2. O însemnată scădere concentrică a câmpului vizual pentru toate culorile, cu acuitatea vizuală aproape normală pentru viziunea centrală.
3. O ușoară turburare a câmpului vizual ce interesează mai

ales albul, acuitatea normală sau aproape normală însă cu atrofia nervului optic constatabilă la oftalmoscop.

Prof. *Minca* tratează și complicațiile oculare cu doza 0,30 gr., cu administrare prudentă.

La Clinica Neurologică din Cluj nu s'a observat nici un caz de moarte salvarsanică, accidentele în ultimii 5 ani mai grave fiind câteva cazuri de crize nitritoide și trei cazuri de dermatită salvarsanică, ce s'au vindecat prin sistarea tratamentului cu neosalvarsan.

Clinica Neurologică utilizează, ca vehicul solvant al neosalvarsanului, o soluție de urotropină în concentrație 20%.

Marinescu, Minca la noi, *Swift, Ellis*, preconizează administrarea serului salvarsanizat „*rachiserumsalvarsanoterapie*“ și-l aplică în tabes, paralizie generală, paraplegii specifice.

Drăgănescu este pentru tratamentul cu ser salvarsanizat.

Kafka susține că atrofia optică ar fi o indicație pentru tratamentul endolombar.

Grigorescu în teza sa, descrie aplicarea tratamentului cu ser salvarsanizat în sifilisul sistemului nervos la 80 de cazuri, obținând 20 de vindecări din 40 de paraplegie sifilitică; 4 remisuni durabile, 7 incomplete din 20 de cazuri de paralizie generală; 8 cazuri de oprire în evoluție din 20 de cazuri de tabes.

Urechia contraindică această metodă ce necesită o tehnică complicată și poate da accidente grave.

Gadrat susține că tratamentul rachidian dă rezultate foarte labile. Din 10 tabetici tratați cu sulfarsenol intrarachidian cu doze variind între $1/2$ — $1 1/2$ mgr. la intervale de 10—15 zile și repetate de 2—5 ori, obține rezultatul următor: în două cazuri tabesul este ameliorat, în 5 cazuri nu se observă nici o ameliorare, în 2 cazuri ataxia s'a agravat iar într'un caz după a 3-a injecție bolnavul face o paraplegie totală cu turburări sfincteriene, comă consecutivă, urmată de moarte.

11. Tratamentul cu neosalvarsan în *Pediatrie* este indicat în doze intense, intravenoase.

Doza pe 1 kg. greutate e de 0,01—0,03 gr.

Contraindicațiile sunt relative, deoarece în heredosifilis a nu trata, înseamnă a expune copilul discreției spirochetelor ce-i macină organismul.

E indicat tratamentul mixt dar neosalvarsanul să predomine.

Injecțiile se fac în cubitală la copiii mai mici, în vasele epicraniene sau jugulara externă la copiii mici.

Se recomandă o prudență în administrarea neosalvarsanului în sinusul longitudinal superior, deoarece putem da leziuni ale encefalului ce se traduc prin: convulsii, simptome în focar.

Injecțiile intramusculare produc dureri intense și se pot complica cu abcese, fistule, diverse turburări nervoase.

Dr. *Radu* recomandă a se injecta în același timp neosalvarsan intramuscular și sânge recoltat dela mamă.

Această metodă o utilizează la copiii ereditiv distrofici, atreptici, propunând generalizarea ei prin faptul de a fi extrem de simplă.

12. Tratamentul cu neosalvarsan *la gravide* a comportat pe vremuri numeroase discuții.

M. Jersild tratează 100 de gravide cu neosalvarsan.

În timpul gestației a notat 6 avorturi, 7 copii morți în cursul primelor luni, dela naștere, 87 copii sănătoși pe care îi observă timp de 6 luni.

Boas și *Gameltott* au observat 546 copii din mame sifilitice, tratate cu neosalvarsan în timpul gravidității, cu un procent mare de cazuri de copii sănătoși.

Bazați pe acestea, autorii conclud că tratamentul cu neosalvarsan, natural ținând seama de contraindicațiile organismului gravidei, este indicat.

13. *Sifilisul ocular.*

În Clinica Oftalmologică tratamentul cu neosalvarsan e indicat în toate afecțiunile de origină sifilitică, în oftalmiile simplice precum și în iritele cu etiologie necunoscută.

Contraindicații oculare aproape nu există. Am citat după *Behrsen* contraindicațiile în atrofia optică tabetică. S'a presupus că neosalvarsanul ar da înrăutățiri, totuși s'a observat adesea în aceste cazuri că era vorba de un tratament insuficient ce a declanșat o neurorecidivă.

CAPITOLUL IV.

Responsabilitatea medicului.

Neimputabilitatea.

După prof. Kernbach medicul are libertatea de a institui un tratament care i se pare mai adecvat.

Eșecul unui tratament indicat nu poate duce la pedeapsă sau daune.

Pentru ca medicul să poată fi sancționat trebuie ca să aibe o culpă atribuită unor:

1. erori lesne de evitat, cum sunt erorile științifice evidente, ignorarea cunoștințelor elementare.

2. erori grave etichetate de cod, nedibăcie, nesocotință, nebăgare în seamă, neîngrijire.

3. erori scuzabile, cum sunt cele de tratament și intră în domeniul neimputabilității.

Culpele din grupa doi sunt sancționabile, cele din grupa întâia se pretează la discuții, iar culpele din grupa 3-a nu pot fi imputate medicului.

În tratamentul cu neosalvarsan dacă medicul respectă toate indicațiunile și condițiile cerute, nu poate fi făcut culpabil.

Imputabilitatea.

Pentru doctrina și jurisprudența generală, culpa medicală imputabilă trebuie să fie constituită din următoarele 3 elemente fixe:

1. o eroare gravă.

2. eroarea să fie datorită unei evidente imprudențe, ignoranțe sau imperiții, producând o vătămare a sănătății.

3. prejudiciul cauzat să fie în strânsă legătură de cauzalitate cu primele două elementele.

Medicul nu trebuie să aplice un tratament decât atunci când s'a asigurat că pacientul va putea suporta.

În tratamentul cu neosalvarsan medicul va ține seama de starea organismului, luând în considerare indicațiile și contraindicațiile tratamentului.

În tratamentul cu neosalvarsan Prof. *Hafieganu* indică a se trata cu doze mici la început, apoi progresiv crescânde. Acest tratament ar fi electiv în sifilisul visceral.

Nicolau descrie 2 cazuri mortale survenite la indivizi tineri fără tare organice și a căror sfârșit nu putea fi atribuit decât unei metode terapeutice imprudente, condusă temerar și precipitat.

Este contraindicat în practica ambulatorie a aplica doze prea mari, denumite de *Nicolau* „furoare terapeutică“. Trebuie să avem în vedere starea organismului și rezistența individuală.

Sunt indicate dozele „de încercare“ pentru a ne da seama de reacțiunea organismului față de medicament.

Totuși cu toată atenția și supravegherea se produc cazuri mortale care după statistica germană sunt inevitabile și se produc cu doze normale după salvarsan 1:13000 iar după neosalvarsan 1:160.000.

Dacă însă tratăm cu doză mai mare de 0,60 gr. accidente mortale, survin 1:3000 deci de 50 de ori mai frecvent.

În moarte prin *encefalită hemoragică* postsalvarsanică avem 3 posibilități:

1. Tratament cu *doze mari* peste 0,60 gr., medicul este responsabil.

2. Nu se ține seama de *alterațiunea vaselor*, medicul este responsabil.

3. Deși au fost respectate toate condițiile prescrise în tratamentul neosalvarsanic, se produce encefalită datorită unei *pre-dispoziții* individuale.

Deci medicul nu este responsabil dacă ține seama de doza pro. kg. și de starea organismului celui tratat.

Velpeau spune: este adevărat că medicul când face un tratament, întrevede posibilitatea unui accident pe care nu-l poate stăpâni și care-l poate duce pe calea judecății.

Această teamă l'ar putea împiedeca de a face un tratament adecvat și ar pricinui indirect un rău bolnavului. Prin respectarea condițiilor cerute de un tratament, medicul poate acționa, accidentele survenite neputându-i fi imputate.

Este o regulă constantă stabilită prin doctrine și jurisprudențe, că oportunitatea sau eficacitatea unui tratament impus de medic, a cărui bună credință nu poate fi pusă la îndoială, nu poate constitui o culpă pusă în sarcina medicului, când medicul s'a conformat regulilor de tratament indicate de profesorii și specialiștii renumiți.

Acestea îndeamnă pe judecători a se pronunța mai mult asupra faptului dacă medicul a putut sau nu prevede consecințele tratamentului, apreciind doar urmările ce derivă din imprudențele sau neglijențele făcute de medic și care sunt în contradicție cu bunul simț și înafară de toate regulele științifice.

Pentru o mai bună clarificare, redăm mai jos o consultațiune medico-legală făcută de Prof. *Kernbach* asupra unui caz care a produs vâlvă în lumea medicală română:

„Subsemnatul, dr. Mihai Kernbach, profesor universitar, directorul Institutului Medico-Legal al Universității din Cluj, invitat de Dl Jude de Instrucție al Tribunalului Brașov, pentru a-mi da opinia medico-legală asupra morții decedatei doamne G. și asupra tratamentului făcut de către dl dr. Tischler Heinz, după depunerea legiuitului jurământ, procedând la studierea dosarului, am constatat cele ce urmează.

Studierea dosarului.

La dosarul afacerii găesc concluziile de autopsie, depuse de către dl Dr. Birkle, medicul legist al Tribunalului Brașov, o depoziție a dlui Dr. Borșan, medic practician din localitate, precum și depoziția acuzatului, dl Dr. Tischler. Din aceste trei acte rezultă că decedata G., se găsea în tratamentul dlui Dr. Tischler din anul 1935, pentru mai multe boli de origine sifilitică. Din 5 condici ale dlui Dr. Tischler, am putut urmări diagnosticul, tratamentul și evoluția boalei. Bolnava suferea de aortită sifilitică, boala de care a mai fost tratată de către dl Dr. Borșan. Dl Dr. Tischler a făcut două serii de tratament cu salvarsan. Din decursul tratamentului, nu se constată că bolnava să fi prezentat vreodată simptome de intoleranță din partea organelor principale: inimă, ficat, rinichi. Tratamentul a decurs normal timp de cinci cure și chiar la începutul curei a 6-a. Această cură începe cu o primă injecție de bismut, apoi urmează a patra zi prima doză

de salvarsan — 0,15 —, se aplică a doua injecție de salvarsan medical după ce introduce medicamentul — doza (0,30) — bolnava prezintă simptomele tipice ale *accidentului salvarsanic* denumit criza nitrifoidă. Medicul curant o diagnostică, dă ajutorul de urgență, apelează la un consult cu alți doi colegi, însă intervenția nu a dus la nici un rezultat și bolnava moare.

La 23 Aprilie se procedează la autopsie și dl medic-legist constată că moartea se datorește unui *edem acut pulmonar*. La autopsie dl medic-legist mai constată: aortită, arterioscleroză, leziuni ale vezicii biliare. Din dosar mai rezultă că bolnava suferea și de o neuro-retinită, diagnosticată chiar din anul 1934 (vezi declarația dr. Borșan).

Față de această stare de fapt, sunt două probleme medico-legale capitale care trebuiesc rezolvate:

1. Dacă tratamentul aplicat de către dl Dr. Tischler bolnavei sale a fost sau nu indicat.

2. Dacă în decursul acestui tratament dl Dr. Tischler a săvârșit vreo imprudență, neglijență sau a călcat regulile medicale impuse unui atare tratament.

A fost tratamentul indicat?

Pentru a răspunde la această întrebare, trebuie să ne fixăm dela început diagnosticul clinic, precizând boala ce reclamă tratamentul. Din actele dela dosar, precum și din avizul medicului legist, decedata suferea de următoarele boli, de natură sifilitică: aortită și neuro-retinită. Prima boală era întovărașită și de hipertensiune maximă 22, minimă 11, (vezi declarația Dr. Borșan). Cu alte cuvinte bolnava suferea de o boală, a unei artere mari a inimii, de natură sifilitică. Care este tratamentul corespunzător?

Dacă am cerceta orice tratat de specialitate, vom găsi o opinie unanimă a tuturor autorilor și a tuturor specialiștilor. O atare boală trebuie tratată cu *medicamente specifice, adică cu medicamente antisifilitice*.

Dl Dr. Tischler a uzat de două atari medicamente: bismutul și salvarsanul. Pentru a ilustra opinia curentă asupra acestui tratament, îmi voi lua libertatea de a recurge la doi autori, unul român și altul francez.

Dl. prof. Hațieganu, titularul catedrei de medicină internă a Universității din Cluj, în tratatul său „Sifilisul visceral medi-

cal“ apărut în anul 1926 (tipografia „Viața“, Cluj), se ocupă la paginile 233—253 și despre tratamentul acestor boli. Ne interesează în deosebit de tratamentul arsenical (din care face parte și salvarsanul). Spicuiim următoarele: „Preparatele arsenicale în special salvarsanul și neosalvarsanul sunt cele mai puternice medicamente antisifilitice... Preparatele de arsen au acțiunea treponemicidă cea mai ideală. Este agentul cel mai eficace treponemicid, având în același timp o acțiune bună și asupra stării generale... Se administrează mai ales neosalvarsanul în doze progresive... *Tratamentul cu doze mici la început și apoi progresiv crescânde este tratamentul electiv în sifilisul visceral*“ (pag. 244).

Profesorul Giraud dela Montpellier, în marele tratat francez de medicină, în volumul al 10—2: „Nouveau traité de médecine“, (Masson-Paris 1933), se ocupă în mod special de sifilisul inimii. la pag. 721—747. Iată ce spune acest autor la pagina 759: „*Sifilisul cardiac trebuie tratat precoce, activ, îndelungat*. Tratamentul cu arsenic e socotit ca cel mai activ, însă și ca cel mai periculos, de aceea toți autorii recomandă a se lua anumite precauțiuni și a se respecta contraindicațiile“. În ce privește dozajul, Giraud, la pagina 741, spune următoarele: „Este cuminte de a nu depăși 0,60 și în caz de insucces 0,45 sau 0,30 prin injecție intravenoasă, doza totală de fiecare serie trebuie să atingă aproximativ 5 grame și seriile să se repete în număr suficient“ ...

Față de aceste opinii, care reprezintă opinia unanimă a specialiștilor, noi am constatat că dl Dr. Tischler a procedat conform prescripțiilor: anume a făcut numai doze mici, adică numai doza de 0,15 și 0,30, neatingând niciodată doza maximă de fiecare serie, ci oprindu-se cam la 1—2 grame de serie.

Afară de aceste precauțiuni, autorii recomandă anumite reguli de urmat, adică autorii precizează anume la ce cazuri tratamentul cu salvarsan nu trebuie aplicat. Această chestiune ține de întrebarea a doua, adică

Dl Dr. Tischler a comis sau nu vreo imprudență profesională?

Pentru a răspunde precis și la această întrebare, vom consulta din nou autorii suscitați, pentru a vedea ce anume precauțiuni trebuiesc respectate, pentru a nu prejudicia clientului.

Dl prof. Hațieganu, în tratatul sus citat, la pagina 244, spune următoarele, scrise cu litere cursive: „*C o n t r a i n d i c a*

ți uni: toate suferințele hepatice și renale grave: cu rezervă în tuberculoza pulmonară și în afecțiunile sistemului nervos central“ . . .

Prof. Giraud, la pagina 739, completează astfel, fraza sa citată mai sus: „Această regulă este susceptibilă de amendamente în următoarele 2 circumstanțe:

1. Când gravitatea stării de insuficiență cardiacă comandă să se precedeze tratamentul specific, printr'un tratament cardio-tonic susținut, dar dacă acesta se arată a fi insuficient, este indicat mai ales în formele recente de a-l dubla cu un tratament antisifilitic prudent și supravegheat.

2. Când starea organelor de eliminare, rinichi și ficat face tratamentul medicamentos specific, mai mult vătămător decât util, după cum se prezintă cazul, această medicațiune, va fi aplicată cu discreție sau va fi complet îndepărtată“ . . .

Și asupra acestui punct toți autorii sunt de acord. În aplicarea tratamentului salvarsanic, *medicul curant este obligat a fi cu atenție la 3 organe principale: inimă, ficat și rinichi*. Numai când aceste organe sunt bolnave și *grav bolnave*, numai atunci există cu adevărat o contraindicație.

Aceasta înseamnă că înainte de a se începe un tratament cu salvarsan, medicul curant este obligat a cerceta starea acestor organe și numai pentru cazul când unul din ele este bolnav, medicul nu va aplica tratamentul, sau va face un tratament antisifilitic cu mare prudență.

Din dosarul cauzei, din registrele dlui Dr. Tischler, precum și din autopsie nu se constată și nu rezultă nici un indiciu că *bolnava să fi avut vreoa îmbolnăvire a ficatului sau a rinichiului*.

Aceasta se dovedește cu prisosință și prin rezultatul precis al autopsiei, făcute de către dl medic legist al Parchetului, care nu amintește că aceste 2 organe ar fi fost bolnave. Însăși cauza morții, care în speță se datorește unui edem pulmonar, dovedește încă odată și fără nici o discuție, că la bolnava inima (miocardul), ficatul și rinichii nu erau bolnave.

Cu toate acestea și cu toate că niciun autor, afară de cei citați, nu înșirue la contraindicațiuni cu tratamentul salvarsanic, vârsta și hipertensiunea, dl medic legist Dr. Birkle și dl Dr. Borșan socotesc, că aceste 2 împrejurări, ar constitui contraindicațiuni absolute pentru tratamentul făcut de dl Dr. Tischler. Privit cazul și sub acest aspect constatăm, că *hipertensiunea bolnavet*

era mijlocie, conform declarației chiar a dlui Dr. Borșan și în-
tâlnită frecvent la etatea bolnavei. Această hipertensiune însă nu
era întovărășită cu o perturbațiune gravă a inimii, dovedită nu
numai în timpul vieții, ci chiar prin autopsie. Numai în acest caz,
adică în caz de insuficiență a inimii, tratamentul ar fi fost contra-
indicat. In ceea ce privește etatea, se recomandă într'adevăr că la
persoane trecute de 50 ani tratamentul să fie mai precaut. Aceas-
ta de altfel s'a și petrecut, dl Dr. Tischler dând numai doze mici,
rămânând totdeauna mult sub limita dozei totale, recomandate
de autori pentru fiecare serie. Un alt argument că etatea bolna-
vei nu a constituit o contraindicație în cazul dat, mai este și fap-
tul că bolnava a suportat tratamentul foarte bine timp de 2 ani,
prezentând chiar ameliorări ale hipertensiunii. Un ultim și de-
cisiv argument că în cazul de față nu a existat nici o contraindi-
cație și nici o eroare de tratament, este oferit însăși moartea a-
cestei bolnave, care se datorește fără îndoială unui accident ne-
prevăzut și inevitabil unui atare tratament. Ajungem astfel să
cunoaștem o altă latură a problemei și anume problema acciden-
telor inevitabile în decursul tratamentului salvarsanic, pentru
boale de natură sifilitică.

Moartea accidentală în decursul tratamentului salvarsanic.

Fiecare medic știe că o injecție cu un preparat salvarsanic,
constitue pentru fiecare bolnav un pericol. Nu există medic spe-
cialist care să nu aibă în decursul practicei vreunul din acciden-
tele numeroase cunoscute, care pot duce chiar la moartea bolna-
vului. Aceste accidente sunt cunoscute și ori de câte ori se pro-
duc, suntem obligați a cerceta cauza lor. Ele recunosc în general
3 cauze:

1. O idiosincrazie (o stare constituțională individuală, care
nu poate fi diagnosticată în starea actuală a științei).
2. O sensibilitate particulară a bolnavului, stare care de ase-
menea nu poate fi prevăzută de medic.
3. Toxicitatea preparatului, care nu poate fi bănuită de me-
dic.

Față de aceste 3 posibilități, din trecutul bolnavei, felul cum
s'a comportat față de ultima injecție și după datele autopsiei, se
poate deduce, că ne găsim în fața unei stări de sensibilitate ne-
obișnuită, prin faptul că apare foarte tardiv și după un număr

mai mare de injecții. In cazul dat din simptomele descrise de către d-nii Dr. Tischler, Dr. Pohl și Dr. Sonea, rezultă neîndoios că bolnava a prezentat la ultima injecție acel accident cunoscut sub numele *criza nitritoidă*. Aceasta e accidentul cel mai periculos și în aceleași timp cel mai greu de prevăzut și de evitat, prin faptul că poate apărea în orice epocă a tratamentului. Dacă medicul este dezarmat în ceea ce privește prevederea și prevenirea acestui accident, dispune în schimb, de mai multe mijloace pentru a ajuta bolnavului să treacă peste urmările lui. In cazul de față constatăm, atât din depoziția dlui Dr. Tischler, cât și din depoziția celor 2 medici consultanți, că medicul curant a depus toate diligențele și a intervenit cu toate mijloacele terapeutice, impuse de tragedia momentului. Ele însă nu au dus la rezultatul urmărit cu toată conștiinciozitatea și bolnava a decedat. *Moartea acestei femei, este în mod evident și netăgăduit datorită acestui accident și nu are nici o legătură de causalitate, directă sau indirectă, cu vre-o eroare a tratamentului aplicat de către dl Dr. Tischler.*

Deși din cele expuse mai sus, nu s'a contatat nici o eroare în decursul tratamentului și nici o eroare de diagnostic, dacă am admite totuși *prin ipoteză*, că s'ar fi comis vre-o eroare în aceste 2 domenii, moartea bolnavei și în acest caz nu ar avea nici o legătură cu aceste erori ipotetice, prin faptul că moartea se datorește *crizei nitritoide*. *Dacă moartea s'ar fi datorit unei insuficiențe a inimii, unei complicațiuni a hipertensiunii (apoplexiei cerebrale sau a altui organ), unei boli de ficat sau de rinichi, numai în acest caz ne-ar fi permis să punem ipoteza erorilor medicale în materie de diagnostic și de tratament.* Atâta timp cât s'a dovedit prin depoziția medicului curant Dr. Tischler și a celorlalți medici consultanți chemați după apariția accidentului, depozițiuni verificate fără nici o rezervă de către dl Dr. Birkle, medicul legist al Tribunalului Brașov, că moartea bolnavei se datorește unei crize nitritoide, nu ne este permis să admitem nici chiar ipotetic, posibilitatea unei erori profesionale. Pentru a nu lăsa posibilitatea unei confuzii, în ceea ce privesc termenii tehnici, ne permitem a explica aci, că moartea prin criza nitritoidă se recunoaște la autopsie, tocmai prin edemul pulmonar (o cantitate mai mare de sânge în plămâni). Se descriu și forme de edeme pulmonare fără crize nitritoide, datorite fie tratamentului bismutic, fie tratamentului salvarsanic. Și într'un caz și în celalalt autorii

citați, Hațieganu și Giraud, descriu edemul pulmonar între accidente ale acestui tratament. Autorul din urmă utilizează chiar termenul de „risc cardiac“.

* * *

Din expunerea făcută până aci rezultă următoarele fapte:

1. Dl Dr. Tischler a aplicat bolnavei G. un tratament recomandat de toți autorii specialiști.

2. În tot decursul acestui tratament, dl Dr. Tischler a luat toate precauțiunile necesare, impuse de un atare tratament, considerând nu numai boala ca atare, ci și particularitățile individuale ale cazului.

3. Tratamentul aplicat, față de speța cazului, nu a avut nici o contraindicațiune, specificată în tratamentul sifilisului inimii sau a aortei.

4. Din actele dela dosar, precum și din rezultatul autopsiei, medicală, Dsa făcând dovada cunoașterii specialității ce o protamentul a fost condus cu respectarea regulilor impuse de știința nu rezultă că dl Dr. Tischler să fi comis vre-o imprudență. Trafesează.

5. Moartea bolnavei G. se datorește unui accident neprevăzut și inevitabil. În tratamentul aplicat de către dl Dr. Tischler nu se constată nici o eroare profesională. Atitudinea dlui Dr. Tischler față de accidentul neprevăzut a corespuns într-o toate regulilor impuse de știința și arta medicală.

6. Din punct de vedere medico-legal nu i se poate imputa dlui Dr. Tischler nici o eroare profesională și în consecință el nu este răspunzător de moartea fostei sale cliente.

Avizul Comisiunii medico-legale.

Comisiunea Medico-Legală luând în cercetare alăturatele acte medicol-legale, relative la autopsia femeii E. G. din Brașov ca și opinia dlui Prof. Kernbach din Cluj și a dlor D. Borșan și Alexandru Birkle medic legist pe lângă Parchetul Tribunalului Brașov, comisiunea a opinat următoarele:

Având în vedere împrejurările în care a murit E. G., simptomele pe care le-a prezentat decedata din momentul injecțiunii și până la moarte, având în vedere, că decedata era bolnavă de mai multă vreme și urma un tratament cu arsenic, având în vedere

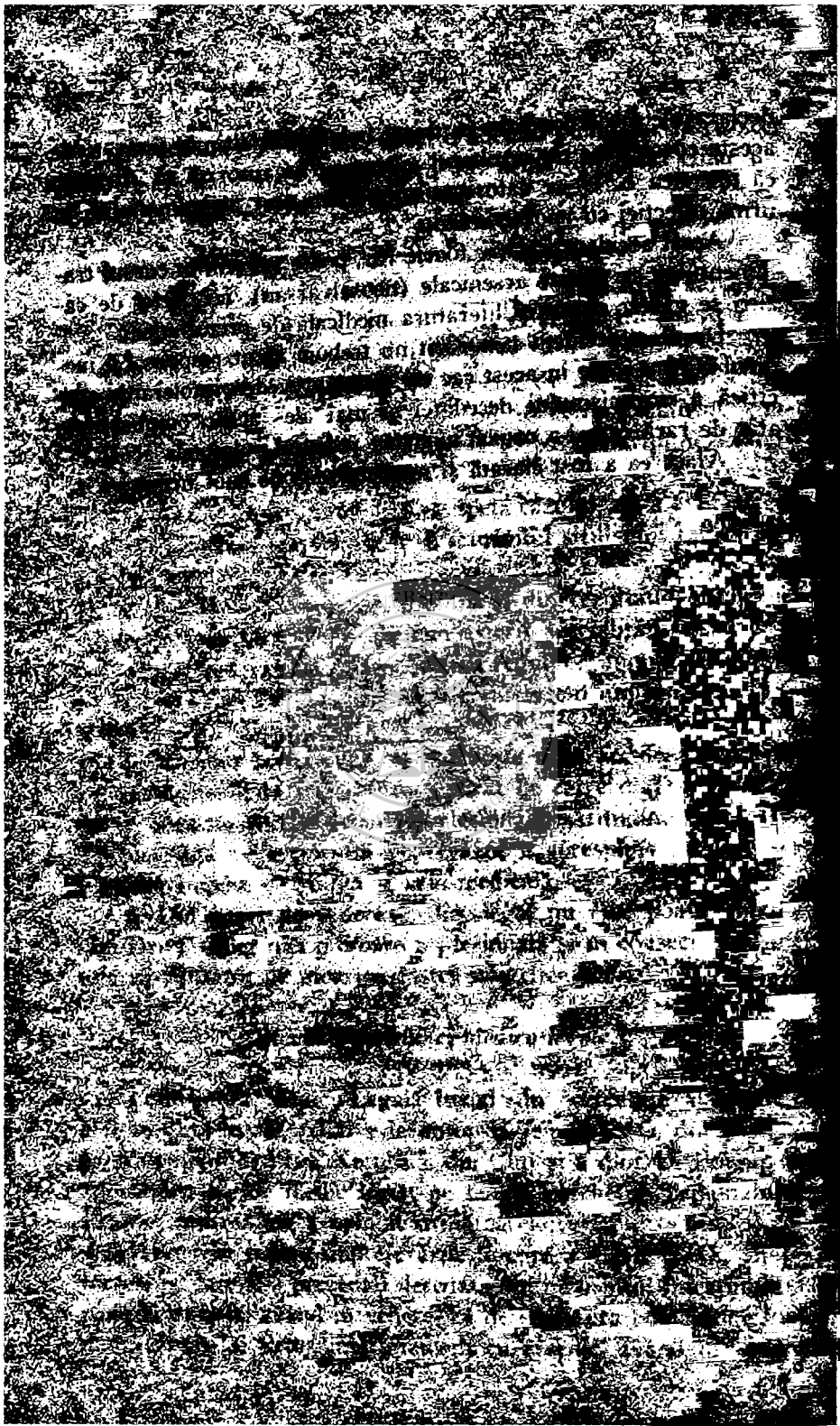
declarațiile medicilor care au tratat bolnava în ultimul timp, toate aceste coroborate cu rezultatul autopsiei, ne autoriză să afirmăm că moartea E. G. se datorește unui edem acut al pulmonului, în urma injecției cu neosalvarsan.

Acest accident, relativ foarte rar, poate surveni în cursul tratamentului cu săruri arsenicale (neosalvarsan), iar astfel de cazuri se găsesc citate în literatura medicală de pretutindeni.

De acest accident nenorocit nu trebuie făcut responsabil medicul curant, care în acest caz nu putea prevedea intoleranța specifică a organismului decedatei și mai ales acea complicațiune atât de rară care i-a cauzat moartea (edemul pulmonar acut).

Afacerea a fost clasată și medicul scos de sub urmărire“.





CONCLUZII.

1. Din punct de vedere medico-legal în tratamentul cu arsenobenzolii trivalenți, trebuie să diferențiem accidentele de imprudențele medicului.

2. Accidentele recunosc următoarele cauze:

A) O idiosincrazie, o stare constituțională individuală.

B) O sensibilitate particulară a bolnavului.

C) Toxicitatea preparatului.

Accidentele se clasează în:

a) *immediate* — criza nitritoidă — sincopa mortală reflexă.

b) *precoce* — encefalita hemoragică.

c) *tardive* — eritrodermia neosalvarsanică — viscerele: icterele și insuficiența hepatică — arsenorecicide.

3. Aceste accidente nu sunt și nu trebuie să fie puse în sarcina medicului, adică interpretate ca erori sau imprudențe medicale.

4. Pentru ca medicul să fie exonerat de răspundere, va trebui să respecte următoarele reguli:

a) examinarea minuțioasă a bolnavului.

b) tehnica clasică.

c) stabilirea precisă a indicațiilor și contraindicațiilor.

5. Contraindicațiile sunt absolute și relative:

Contraindicațiile absolute sunt în afecțiunile specifice sau nespecifice în insuficiența circulatorie, hepatică și renală.

Contraindicațiile relative sunt în toate stările infecțioase, intoxicațiuni și leziuni ale organelor.

6. Medicii care nu vor respecta prevederile stabilite la punctele 4 și 5 și prin tratamentul lor vor cauza prejudicii bolnavilor pot fi făcuți răspunzători din punct de vedere profesional.

Cluj la 20 Iunie 1938.

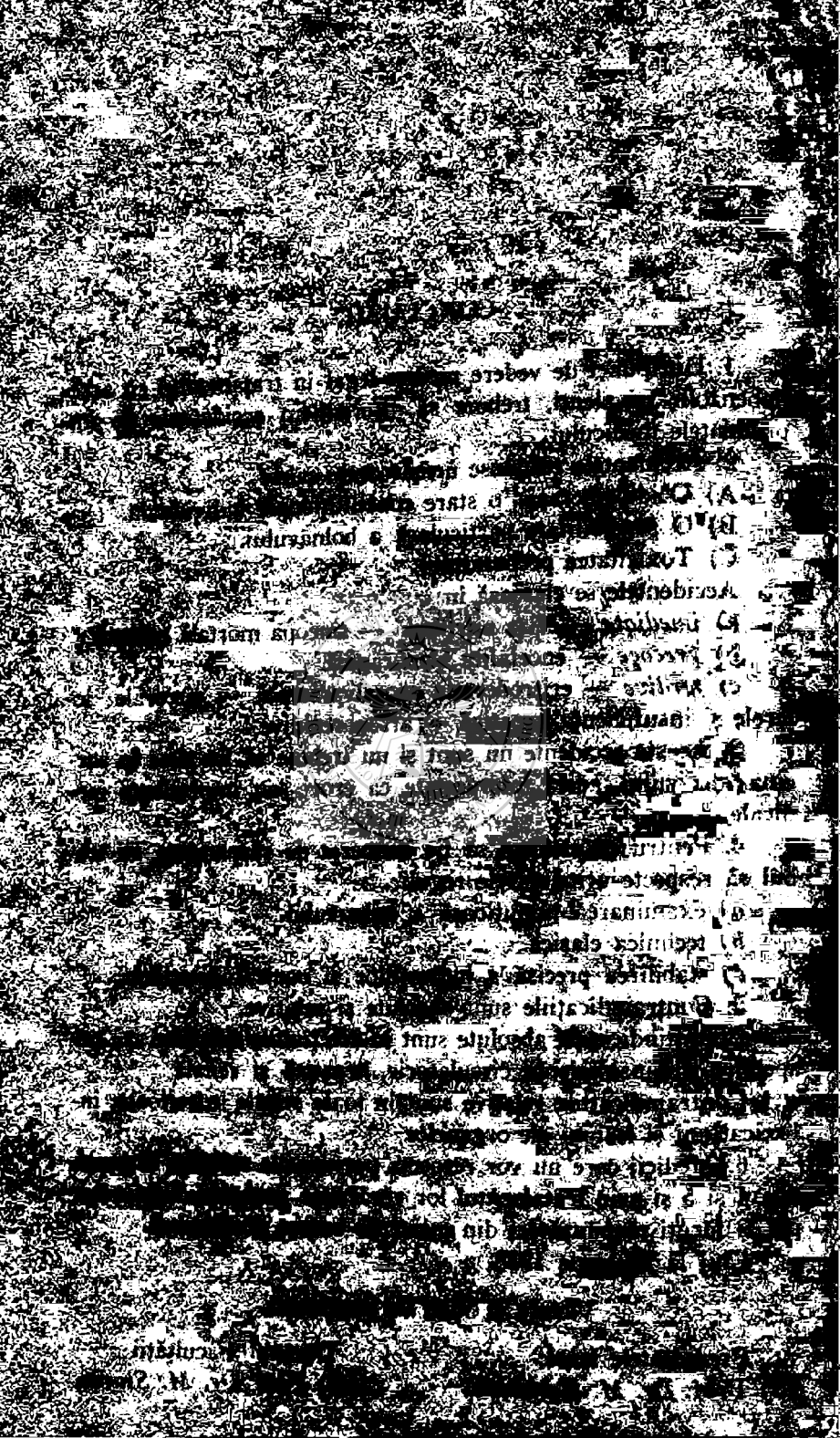
Văzută și bună de imprimat:

Președintele tezei:

(ss) Prof. Dr. M. Kernbach.

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. M. Sturza.



BIBLIOGRAFIE.

- Avramovici*: Noua prezentare a neosalvarsanului. *România Medicală*. No. 24. 1926.
- Barré, Hudelo*: Diplegic focale chez un syphilitique secondaire. *Presse Medicale*.
- Brank, Ey*: Hallucinoses auditives chez un syphilitique. *Presse Medicale*. No. 71. 1931.
- Burnier, Jeunselme*: Trois cas de lichen plan opposés au cours d'un traitement arsenobenzolique. *Presse Medicale*. No. 98. 1927.
- Buttner*: Teză Paris 1933. Contribution à l'étude de la toxicité des Arsenobenzènes.
- Buzoianu*: Sifilisul laringelui. 1935.
- Cimoca*: Noțiuni elementare de venerologie. 1925.
- Cimoca*: Formular Terapeutic. Vol. 1—11.
- Diacicov, Apostol*: Neosalutanul în practica medicală. 1935.
- Dumitrescu-Nante*: Criza nitritoidă și tratamentul ei. *România Medicală*. 1923.
- Duvoir, Pollet, Cochin, Piton*: Quodriplegie solyneuritique arsenicole chez un syphilitique. *Presse Medicale*. No. 66. 1932.
- Duvoir, Pollet, Cochin, Pitan*: Erythème nuoveux et syphilis secondaire. *Presse Medicale*. No. 25. 1933.
- Franck*: Syphilis maligne precoce. *Presse Medicale*. No. 1933.
- Gadrat*: Le traitement rochidien du tohus par les arsenobenzènes. *Presse Medicale*. No. 28. 1933.
- Garnier*: Paris Teză. 1929 „Les erythèmes des arsenobenzols, eruption erythemateuses survenant chez les syphilitiques traités par les arsenobenzols”.
- Goia*: Tratamentul cu neosalvarsan în leziunile aortitei sifilitice. *Clujul Medical* 1922.
- Gongerot, Barthelemy, Uhry*: Agranulocitose postarsenobenzols. *Presse Medicale*. No. 16. 1924.
- Hațieganu*: Sifilisul visceral. 1926.
- Hațieganu—Goia*: Tratat elementar de semeiologie și patologie medicală. Vol 1—11.
- Häy*: Teză Paris. De la responsabilité civile des medecins. 1925.
- Hoffmann E.*: Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin. 1937.
- Iancu*: Sifilisul congenital și tratamentul lui. *România Medicală*.

- Jersild*: Le traitement des enceintes par novoarsenobenzol. *Presse Medicale*.
- Kernbach*: Archiwele Institutului de medicină legală. Cluj, 1937.
- Kernbach*: *Medicina Legală*. Cluj. 1937.
- Kostoulas*: Hemorogies arsenicales. *Presse Medicale*. No. 45. 1933.
- Kromayer, Scholtz*: Bőr- és nemibetegségek. 1926.
- Louste*: Neuro-reaction sous l'influence du novarsenobenzols. No. 45. 1933.
- Marinescu, Drăgănescu*: Salvarsanul și asociația morbidă. *România Medicală*. No. 10. 1923.
- Marinescu*: Câteva date despre tratamentul sifilisului nervos. *România Medicală*. No. 11. 1931.
- Michail*: *Tratat de Oftalmologie*. Vol. I. Cluj. 1928.
- Milian*: Troubles visuels consecutifs à l'injection de Novarsenobenzol. *Presse Medicale*. No. 103. 1924.
- Nicolau*: Sifilisul ca factor de sterilitate și depopulație. *România Medicală*. No. 12. 1925.
- Nicolau*: Accidentele neosalvarsanului. *România Medicală*. No. 6. 1925.
- Nicolau*: Considerațiuni critice referitoare la tratamentul sifilisului. *România Medicală*. 1936.
- Nicolau*: *Tratamentul sifilisului*. *România Medicală*. No. 11. 1932.
- Paulian, Demeter*: Considerațiuni asupra tratamentului sifilisului nervos. *România Medicală*. No. 6. 1933.
- Petcu*: Teză, Cluj. 1934. Accidentele novarsenobenzolice în legătură cu cazurile observate în clinica Dermato-Venerică între anii 1919—1932.
- Pommerol*: La responsabilité médicale devant les tribunaux. *Presse Médicale*. No. 53. 1932.
- Pontoppidan*: La circulation du salvarsan dans l'organisme. *Presse Medicale*. No. 81. 1930.
- Popovici Gh.*: *Elemente de pediatrie și puericultură*. Cluj. 1937.
- Robut, Mouzon*: Myelite à la suite de Novarsenobenzol. *Presse Medicale*. No. 65. 1932.
- Riecke*: *Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. 1920.
- Sărățeanu*: Criza nitritoidă. No. 13—14. *România Medicală*. 1927.
- Sărățeanu*: Eritrodermie generalizată post salvarsanică. *România Medicală*. No. 13—14.
- Schor*: Moartea prin salvarsan. *România Medicală*. No. 5. 1925.
- Schreus, Bernstein*: Les resultats du traitement salvarsanique „a saturation” *Münchener Medizinische Wochenschrift*.
- Scripca—Giurgiu*: Un caz de hemoptizie după o infecție cu neosalvarsan. *România Medicală*. No. 9. 1931.
- Szovoy*: Les ictères syphilitiques traité par les arsénobenzones. *Presse Médicale*. No. 85. 1933.
- Szory, Mouric*: Le rôle de l'allergie cutonée dans la pathogenie de l'erythrodermie vesiculo-oedemoteuse arsenicale. *Presse Medicale*. No. 6. 1933.
- Sireteanu, Radu*: Sângele matern ca vehicol al neosalvarsanului în tratamentul copiilor sugaci eredo-sifilitici. *Clujul Medical*. 1926.
- Stanca Dominic*: Intoleranța cu crize nitritoide și icter grav consecutive injectiilor cu neosalvarsan. *Clujul Medical*. 1922.

- Szandicz*: L'injection de la conjonctive comme signe d'intolerance au No
varsenobenzol. *Presse Medicale*. No. 85. 1926.
- Țeposu*: Sifilisul urinar. *România Medicală*.
- Tomescu*: Tratamentul sifilisului prin sărurile de arsenic în injecții intra-
musculare. *România Medicală*. No. 3. 1923.
- Tătaru*: Contribuțiuni la tratamentul sifilisului cu un nou preparat arse-
nical, Argintsalvarsan Cluj Medical. 1921.
- Tătaru*: Encefalita epidemică cu cursul tratamentului cu Argintsalvarsan
Cluj Medical. 1925.
- Urechia, Mihăilescu*: Tratat de patologie neuro-mintală. Cluj, 1924—1931.
- Zolog—Comșia*: Toxicitatea corpiilor arsenobenzolici. Clujul Medical. Nr.
11 din 1936.

