

ACADEMIA ROMÂNĂ

ARSENICUL IN TRATAMENTUL SIFILISULUI

ȘI

VALOAREA TERAPEUTICĂ A DIOXIDIAMIDOARSENOBENZOLULUI

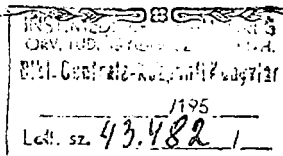
DE

Dr. G. Z. PETRESCU

EXTRAS DIN
ANALELE ACADEMIEI ROMÂNE
Seria II.—Tom. XXXIV.
MEMORIILE SECȚIUNII ȘTIINȚIFICE.

28 MAY 2004

80/4



3179

BUCUREȘTI

LIBRĂRIILE SOCEC & Comp., C. SFETEA și LIBRĂRIA NAȚIONALĂ

VIENA
GEROLD & COMP.

BERLIN
R. FRIEDLAENDER & SOHN.

LIPSCA
O. HARRASSOWITZ.

1912.

31.353.

Prețul 30 bani.

Analele Societății Academice Române. — Seria I :

Tom. I—XI.— Sesiunile anilor 1867—1878.

Analele Academiei Române. — Seria II :

Tom. I—X.— Desbaterile și memoriile din anii 1879—1888.

Indice alfabetic al volumelor din *Anale* pentru 1878—1888.

Tom. XI—XX.— Desbaterile și memoriile Academiei în 1888—1898.

Indice alfabetic al volumelor din *Anale* pentru 1888—1898.

Tom. XXI.— Desbaterile Academiei în 1898—9

• XXII.— Desbaterile Academiei în 1899—1900

• XXII.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

• XXIII.— Desbaterile Academiei în 1900—1901

• XXIII.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

• XXIV.— Desbaterile Academiei în 1901—2

• XXIV.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

• XXV.— Desbaterile Academiei în 1902—3

• XXV.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

• XXVI.— Desbaterile Academiei în 1903—4

• XXVI.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

• XXVII.— Desbaterile Academiei în 1904—5

• XXVII.— *Memoriile Secțiunii Științifice*

Metoda stroboscopică aplicată la studiul comparativ al iuteților de

rotațiune a două discuri ce se mișcă în sens invers, de *D. Negreanu* —,20

Relațiuni între forțele elastice ale vaporilor saturați și temperaturile absolute, de *D. Negreanu* —,20

Despre un zăcământ de sulf la Verbilău și considerațiuni generale asupra genezei solfarelor din regiunile subcarpatice, de *L. Mrazec* —,20

Aronicum barcense și *Goodyera repens* în România, de *Z. C. Panțu* . —,20

Rămășițe de *Dinotherium* în România găsite încă de pe la începutul secolului trecut, de *Gr. Ștefănescu* —,20

Materiale pentru climatologia României. XX. Ploaie extraordinară în Septembrie 1904, de *St. C. Hepites* —,20

Insemnătatea istoriei naționale din punctul de vedere militar, de *Generalul C. I. Brătianu* —,50

Materiale pentru climatologia României. XXI. Repartițiunea ploii pe districte și pe basenuri în România în anul 1903 st. n., de *St. C. Hepites* —,60

Materiale pentru climatologia României. XXII. Elemente climatologice din lustrul 1896—1900, de *St. C. Hepites* —,30

Despre pătrunderea unor microbi prin suprafața corpului.—Observațiuni despre malarie în România și combaterea ei, de *Dr. V. Babeș* —,20

Materiale pentru sismografia României. XI. Seismele din 1904 st. n., de *St. C. Hepites* —,20

Materiale pentru climatologia României. XXIII. Clima anului 1904 st. n. la București-Filaret, de *St. C. Hepites* —,20

Studii electrice asupra apelor minerale, de *D. Negreanu* —,30

Variațiunea temperaturilor de topire cu presiunea. Relațiuni între temperaturile absolute de topire ale corpurilor și presiuni, de *D. Negreanu* —,20

Din «Istoria Igieniei». Scriere postumă, de *Dr. I. Felix* 1,60

Despre limbajii și afazii, de *Dr. G. Marinescu* —,30

Scrierea, turburările ei și grafologia, de *Dr. G. Marinescu* —,30

Cercetări asupra prezenței bacililor specifici în faringele bolnavilor de febră tifoidă, de *Prof. Dr. M. Mănicatide* —,10

Măsurarea și calcularea lungimii de undă a undulațiunilor luminoase cu o rețea de reflecțiune Rowland, de *Max Reinhard* —,10

• XXVIII.— Desbaterile Academiei în 1905—6 5.—

• XXVIII.— *Memoriile Secțiunii Științifice* 8.—

Incrângătura viermilor. Clasa Annelida. Ordinul Rotifere, de *Dr. Leon C. Cosmovici* 1,50

Funcțiunile bio-chimice ale stomacului, de *Prof. Dr. E. Riegler* —,60

Agricultura la Romani. Creșterea albinelor, de *P. S. Aurelian* —,30

Asupra variațiunii etaloanelor de masă. (A doua notă), de *I. St. Murat* —,20

Suprafețe cu nivel isometric, de *Gheorghe Iuga* —,50

Insemnătatea hartei țerii pentru istoria patriei și a neamului, de *Generalul C. I. Brătianu* —,60

Observațiuni științifice, de *Spiru C. Haret* —,20

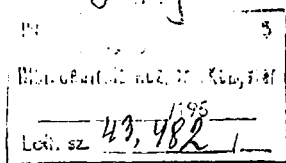
Starea actuală a luptei în contra tuberculozei, de *Prof. Dr. V. Babeș* —,20

Vallisneria spiralis și *Wolffia arrhiza* în România, de *Z. C. Panțu* —,20

Spirochaete pallida Schaudinn în Sifilisul ereditar. Contribuțiuni la studiul eredității spirilozelor, de *Dr. C. Levaditi* —,20

Preciziunea în cântăriri, de *I. St. Murat* —,20

L. B.



ARSENICUL ÎN TRATAMENTUL SIFILISULUI

ȘI

VALOAREA TERAPEUTICĂ A DIOXIDIAMIDOARSENOLULUI

DE

Dr. G. Z. PETRESCU

Sedința dela 3 Februarie 1912.

Idea aplicării medicațiunii arsenicale la tratamentul sifilisului nu datează de ieri, precum nu este tocmai nouă nici chiar cunoașterea și utilizarea în terapeutică a compușilor organici de arsenic. Și iată totuș că, prilejuite de imensa publicitate a noului tratament Ehrlich-Hata, revendicațiile de prioritate ale unor autori anxioși de glorie au adus iarăș față în față, sub masca discuției obiective, invidia, ura de rasă și alte patimi neputincioase de o parte, cu reaua credință, trufia șovină și sfruntarea reclamei de alta, dovedind cât sunt de uitători și unii și alții, în goana nebună după descoperiri și originalitate, de vechiul adagiu «nil novi sub sole», de atâtea ori adevărat. Rezultatul este că se stabilesc analogii ce nu există și se apropie fapte pozitive de altele puțin probante pentru a micșora valoarea celor dintâi.

Dar, firesc este de altfel ca în starea de astăzi a științei, originalitatea să se mulțumească cu aducerea la aplicație salutară pe cât rațională, în lumina nouălor mijloace de investigație și cu pătrunderea unei mai mature pregătiri, a vreunei idei de mult vânturate, orice descoperire ne mai putând fi ceva minunat nici chiar neașteptat, ci trebuind a încunună un șir sau sistem de cercetări într'o ordine logică ce se poate stabili dinainte mai mult sau mai puțin, o serie de fapte experimental dovedite, bine studiate și coordonate, constând chiar mai adesea dintr'o simplă modalitate finală a întregului sistem.

Acesta este cazul și pentru injecțiile de salvarsan.

Intrucât au avut în mintea lor savanții autori ai acestei re-novații a unui sistem vechiu în aproape toate privințele, că inaugu-rează un teren nou, sau numai intenția de a beneficia de un dubiu, nu trebuie să ne lăsăm amăgiți de nici o aparență. Dar nici nu se poate tăgădui că atmosfera creată în jurul nouăi metode, de nenu-măratele publicațiuni competente sau profane, favorabile sau con-trarii, se alimentă tocmai din nesocotirea sau necunoștința atâtor încercări premergătoare și pregătitoare, iar abstracția sistematică ce făceau ele de toate lucrările altora, ca puncte de sprijin, tinde să lase ca impresie dominantă o pretenție la absoluta originalitate a concepției întregi, independența și neprevăzutul ei.

Aceasta a fost ce a jignit mai mult susceptibilitatea autorilor francezi și a făcut ca întinsei reclame premature ei să nu răspundă decât târziu și cu răceală, ca apoi, în frunte cu Armand Gautier, să ridice protestări vii în contra uzurpării tuturor drepturilor câștigate mai de mult la recunoștința muritorilor pătinași. De aci ditirambii cunoscuți ce iarăș i-am auzit, asupra superiorității științei franceze și modestiei savanților de aceeaș naționalitate. De aci străduiri grozave de a înfățișa tot rezultatul muncii germane ca lucruri cel puțin proorocite de mult în Franța. De aci uitarea completă căreia se dau cei mai vechi pionieri ai artei de a vindeca și faptul că, precum Ehrlich a continuat cercetările lui Gautier și ale altor con-temporani, tot astfel și aceștia s'au inspirat de sigur dela predecesorii lor, terenul tratamentului sifilisului cât și acela al medicațiunii arse-nicale fiind din cele mai bătute.

Astăzi cearta pare a fi contenit; nu însă după învoeala părților, nici, cum se întâmplă în general în asemenea afaceri, prin dezar-mare aparentă și disimularea resentimentelor până la o nouă ocazie, nici în fine prin luminarea completă a publicului asupra pater-nității chestiunii la ordinea zilei. Ceeace a adus o acalmie este răcirea entuziasmului stârnit de noua descoperire, în urma nu-meroaselor decepții la cari au adus aplicațiile sale și observații mai prelungite.

Voiu expune în această lucrare cum putem privi astăzi trata-mentul sifilisului cu arsenobenzol, dar mai înainte cred că nu este de prisos a cercetă originile metodei și a căută să determinăm partea exactă ce revine fiecăruia în soluția problemei, oricare i-ar fi valoarea.

În prima jumătate a secolului XVII-lea, când școlile empirice nouă începură a înlocui pe cele iatrosifice și observația a se substitui din ce în ce mai mult scolasticei, arsenicul, cunoscut din vechime și uzitat de Greci și Arabi, fu luat și el la încercare și aplicat, mai întâiu pe din afară, apoi ca medicament intern. Formele cunoscute erau pe atunci arsenicul galben (orpimentul) și arsenicul roșu (realgarul), cari se întrebunțau ca topice, apoi arsenicul alb (acidul arsenios), special ales pentru calea digestivă. După Kurt Sprengel, hotărîrea acestor încercări n'a fost decât un rezultat al neștiinței celor ce au tradus și imitat pe Arabi, confundând cuvântul *dâr-sini*, care însemnează scorțișoară, cu *arsenic*.

Nu putem discuta întrucât acest fapt este verosimil, deoarece nu avem date hotărîtoare despre întrebunțarea scorțișoarei în terapeutică Arabilor. Dar întrucât privește tratamentul sifilisului, dacă după 1600 vedem o seamă de medici încercând a da arsenic pe din lăuntru, este mult mai probabil că s'au inspirat dela aceia ce întrebunțase în leziuni sifilitice arsenicul pe din afară și observase efecte bune, în primul rând Van Helmont. Acest maiestru al epocii recomandă realgarul pentru vindecarea a peste șasezeci de ulcere, printre cari bine înțeles și cele venerice.

Nu cu mult în urmă Felix Plater, profesor la Basel, încercă să vindece sifilisul cu fricțiuni de sublimat coroziv disolvat în puțină apă la care adăogă și arsenic, practica aceasta constituind în realitate un tratament general, contribuind și ea la îndemnul de a se da arsenicul pe cale digestivă.

Cele mai serioase încercări în acest sens fură ale lui David de Planiscampy, care la 1623 administră sifiliticilor 5—7 grani (aproximativ 0,25—0,35 ctgr.) de arsenic pe din lăuntru (1). Acestea pot fi considerate cu drept cuvânt ca originile tratamentului arsenical al sifilisului.

Este însă neîndoios că precum mercurul, argintul și plumbul, ca medicamente antisifilitice, fusese luate de chemiatri dela Arabi, arsenicul datorește și el introducerea sa în terapeutică occidentală, chiar ca medicament extern, unei imitațiuni iar nu unei confuziuni.

Oricum ar fi chestia, aurora medicațiunii arsenicale a sifilisului se vede a fi destul de departe înapoia noastră. Epoca adoptării sale de către chemiatri a fost și aceea a studierii sale mai amă-

(1) Christoph Girtanner, *Abhandlung über die venerische Krankheit*. Göttingen 1797, T. II, p. 238.

nunțite din punct de vedere toxicologic, această parte din cercetări datorindu-se celui mai distins experimentator al secolului al XVII-lea, J. J. Wepfer, care observând fenomenele produse de diferite otrăvuri la animale, pe cari le disecă vii, atrase atențiunea medicilor asupra puterii toxice a arsenicului, deșteptând teama de a-l întrebuința. El însuș, posesor al unei rețete de febrifug arsenical, luată dela Burkhard, profesor la Basel, nu voi niciodată, precum scrie, a o da publicității spre a nu fi pricina vreunei nenorociri.

La 1700 apare o lucrare însemnată și în adevăr științifică, a lui Slevogt din Iena(1), stârnind o luptă violentă între autor, partizan convins al medicațiunii arsenicale, susținut cu tărie de către Melchior Friccius, Keil, Plencitz, etc., și un grup de dușmani nu mai puțin hotărâți ai leacului, ca Storek, Stahl, Lemnius, Thilenius și alții, cari denunță cazurile nenorocite de întrebuințare terapeutică a arsenicului și pun în sarcina acestuia producția a tot felul de boale.

Ca răsunset al spiritului acesta în cursul secolului al XVIII-lea, arsenicul avu nu numai apărători ci și mulți dușmani înverșunați, încât uzul său rămase relativ restrâns și față de foloasele ce afirmau a trage din medicament adepții săi convinși, lumea medicală își păstră toată neîncrederea și frica de otrăvă, urmă firească a atâtor decenii de crime comise cu ajutorul său.

Majoritatea autorilor de pe vremea aceea scriu despre arsenic ca de un corp de evitat în medicina internă, ca unul ce este cel mai vătămător pentru organism și ale cărui stricăciuni mai îndepărtate nu sunt destul de studiate. În marele său compendiu de farmacologie, Nicolas Lemery(2) zicea: «On ne doit jamais faire prendre de l'arsenic intérieurement, quelque préparation on lui ait donnée et en quelque petite dose que ce soit; car il communique toujours une méchante impression dans le corps». În schimb secolul al XVIII-lea este epoca înfloririi universale a antimonului, și în tratamentul sifilisului, se poate spune că el a luat locul arsenicului. Dar cât arsenic n'o fi conținut și acest corp, întrebuințat în general, dar mai cu seamă pe acele vremuri de sigur, atât de impur!?

Această împrejurare a fost poate în mare parte cauza succesului unui preparat vestit încă de atunci, tizana lui Feltz, compus din

(1) *Prolusio de exceptionibus sive permissione prohibitorum et prohibitionem permissorum.*

(2) *Traité universel des drogues simples.* Paris 1713.

salsaparila, ichtiocol și sulfură de antimoniu, dar conținând și urme apreciabile de arsenic(1).

Astruc (2), în vestitul său tratat, vorbind despre metoda lui Plater, se pronunță categoric în contra arsenicului.

Descoperirea cacodilului (arsendimetil), de către Cadet la 1760, nu avu nici o urmare practică imediată, ba chiar trecu aproape neluată în seamă. Încă și la sfârșitul secolului vedem învățați ca J. Gotlob Richter declarând că medicațiunea arsenicală (în special în sifilis) este de sigur mai periculoasă decât utilă(3). Dar aceasta nu împiedecă pe șarlatani de a face mare uz de ea.

Inceputul secolului al XIX-lea înseamnă ceasul reabilitării arsenicului. La aceasta conlucrează numeroase cercetări ale unei nouă serii de savanți, printre cari Fodéré, Bielt, Trousseau și Pidoux, Bondin în Franța, Pearson, Fowler, Robert William, Girdlestone în Anglia, Harless, Bürger, Winkler în Germania, ca cei mai autorizați. Acuma, când Hufeland (4) exclamă: «Cine poate garantă, față de un așa mijloc, a cărui putere distrugătoare nu trebuie nesocotită, că prin întrebuițarea sa nu se va da naștere la dezorganizări ascunse în plămâni, în măruntaele pântecelui, etc., cari după jumătate an sau ani întregi să iasă la iveală ca oftică sau dropică?», Hoffmann(5) îi răspunde: «Puterea distrugătoare a arsenicului este aproape aceeaș ca a sublimatului. Acesta a rășbit printre autorități în contra tuturor înfruntărilor; el este binefăcător și totuș avem de înregistrat din reaua sa întrebuițare mai multe urmări rele decât din a arsenicului, fiindcă se și uzează și se abuzează mai mult de el ca de arsenic».

La aceeaș epocă vedem și tratamentul sifilisului beneficiând de

(1) Iată după Soubeiran formula acestui preparat:

Sulfură de antimoniu 125 grame

Se fierbe în legătură puțin strânsă în timp de cel puțin $\frac{1}{2}$ oră, apoi se scoate din lichid și se adaogă într'un basin:

Salsaparilla 190 gr.

Ichtyocol 18 »

Apă 3 litri

Se fierbe până se reduce la jumătate și se filtrează.

Doza: Trei pahare pe zi.

(2) *De morbis venereis libri novem*. T. II. Paris 1740.

(3) *Observationes Medicae*. Goettingen 1790, și *Specielle Therapie*. Wien 1878 (op. posth.).

(4) *System der praktischen Medizin*. Iena 1800.

(5) *Abhandlungen der Physik.-Medic. Societät zu Erlangen*. Nürnberg 1812.

încrederea renăscândă în vechiul medicament. Acesta pare a da de astădată rezultate uneori mai bune decât ale sublimatului. Cel mai mare succes îl avu în special arseniatul de potasă. Cu această sare Remer (1), profesor la Breslau, instituiă următoarea cură: La 2 ceasuri câte o lingură dintr'o soluție de arseniat, 1 gran (0,05 ctgr.) în 8 uncii (240 gr.) de apă distilată. În acelaș timp se dă de patru ori pe zi câte $\frac{1}{4}$ gran de opium și, drept corigent al arsenicului, un regim de ouă crude. Tratamentul complet necesită între 10 și 24 grane sau mai mult, dar s'a arătat autorului foarte activ chiar în cazuri rebele în cari nu se obținuse nici un efect cu sublimatul.

Nu știm dacă Remer a avut mulți imitatori, căci și tratamentul său ca al lui Plater a fost combătut, așa de Richter, de Wendt (2), etc. În tot cazul de aci înainte, uzul arsenicului în sifilis se întonează definitiv și devine aproape universal, cu oarecari variante în indicațiunile sale și modul de a se prescrie. În Germania, Hering și mai ales Bunsen demonstrează prin cercetările lor efectele neîndoioase ale acestui tratament. În Franța Rayer se declară partizan al tizanei lui Feltz, pe care o puneă în rândul specificilor sifilisului. Cullerier, Cazenave și Hardy rezervau arsenicul pentru formele cachectice și acelea cari rezistase la alte medicațiuni, iar Devergie și Lancereaux pentru accidente de perioadei terțiare. Bazin nu-i atribuiă vreo valoare decât în cura erupțiunilor squamoase.

Enumerând metalele ce pot înlocui mercurul, Francisc Bene, profesor la Universitatea din Pesta, zice: (3). «Efficacciam longe majorem habet arsenicum, cujus ope lues late extensa hydrargyro resistens sanata fuit»; el păstrează însă teama din secolul trecut și adaogă: «sed meminisse semper oportet, hoc remedium esse venenum atrocissimum,.....». Forma recomandată de Bene «sub inspectione continua medici», eră licoarea lui Fowler, rezervând-o pentru acele cazuri în cari «morbus hydrargyro sub diversis methodis exhibito cum omni cautela ita resisteret, ut destructio organismi per morbum maxime metuenda esset».

În fine Englezul Hunt (4) face o serie de experiențe comparative

(1) *Horn's neues Archiv für med. Erfahr.* 1812.

(2) *Die Lustseuche in allen ihren Richtungen.* Breslau 1819.

(3) *Elementa medicinae practicae*, T. IV. Pestini 1834.

(4) *De la valeur comparée des préparations mercurielles et des préparations arsenicales dans le traitement des accidents secondaires de la syphilis* (Bulletin de thérapeutique, t. XLII, 1852).

între efectele medicațiunii mercuriale și ale celei arsenicale în sifilis, dovédind în concluzie superioritatea celei dintâi.

Chirurgul francez Desprès, vestitul dușman al asepsiei și anti-sepsiei, antimercurialist decis, întrebuiță, după câte spune Bardet, o medicațiune exclusiv tonică și depurativă în contra sifilisului, în care se cuprindeă și arsenicul, fiind departe de a socoti că în acest chip instituiă un tratament specific. Rezultatele ce le obțineă erau destul de bune.

Este cert însă că mari rezultate nu erau de așteptat dela licoarea lui Fowler sau a lui Pearson ca medicație exclusivă în sifilis.

Când Bunsen, la 1842, făcù cercetările sale terapeutice asupra arsenicului, el izolase acidul cacodilic în stare de puritate și dovedise slaba toxicitate a acestui corp prin injecțiuni la iepuri de casă. Experiențele sale au fost confirmate de Rabuteau. De atunci prin urmare calea de urmat eră bine indicată. Arsenicul organic câtă să ocupe în terapeutică locul de frunte ce i s'a dat de curând. Dar exemplul lui Bunsen nu fu urmat de mulți contimporani. Știm numai de unul, Jackheim din Darmstadt, că administră fără inconveniente doze zilnice de 0,20—0,25 ctgr. de acid cacodilic (1).

Nici la 1863, când Béchamp descoperi arsenanilida (atoxilul), medicina nu se grăbi a profita de noul mijloc ce i se oferia, și în tratamentul sifilisului, arsenicul, reprezentat numai prin compuși minerali, căzuse în discredit când profesorul Gautier atrase din nou atențiunea medicilor asupra valorii terapeutice a acidului cacodilic și a sărurilor sale.

Savantului francez îi revine meritul de a fi stabilit definitiv că în arsenicul organic toxicitatea redusă nu înseamnă o lipsă de proprietăți medicatrice. De aci la cura sifilisului însă mai eră și, dacă nu se poate tăgădui că afirmațiile lui Gautier au avut mare influență în avântul ce a luat arsenicul organic în terapeutică, nu este mai puțin adevărat că ideea de a se face din acest leac specificul sifilisului n'a fost nici a sa nici a colaboratorilor sau emulilor săi. Nici unul n'a administrat cacodilații decât ca adjuvanți ai mercurului și chiar numai în asociație cu acest medicament(2). Arsenicul își păstră și sub noua sa formă rolul de tonic sau reconstituant pe care de un secol îl aveau arseniții și *arseniații*.

(1) Draggendorf, *Manuel de toxicologie*, trad. p. E. Ritter, 1876, pag. 53.

(2) Astfel Brocq, Civatte și Fraisse n'au încercat cacodilatul de sodă, după cum scrie Gautier, ci un cacodilat iodo-idrargiric. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1901, p. 611).

Deabiã după evoluția cercetărilor ce o provocă **Laveran, Thomas Koch** și tratamentul arsenical al tripanosomiazelor se ajunsese prin analogie la concepția acțiunii antiseptice a arsenicului în sifilis. După succesele nedesăvârșite și nestatornice obținute de **Lassar** și de **Uhlenhuth** cu doze mici de atoxil, **Salmon** se gândi să încerce dozele massive întrebuițate în boala somnului și reuși să probeze acțiunea specifică a anilarsinatului asupra treponemei. Observațiile sale fură confirmate de **Hallopeau, Lassar, Uhlenhuth, Hoffmann, Koscher** și alții.

Iată dar de unde datează noul tratament arsenical al sifilisului, orice formă i s'ar da astăzi.

Intorcându-ne acuma privirile înapoi asupra primelor încercări de cură arsenicală, ce le-am văzut făcute încă de acum trei secole, ne apare o fundamentală asemănare între spiritul tentativei de atunci și al celor de astăzi. Ca și experimentatorii din zilele noastre, chimiarii empirici ai secolului al XVII-lea nu căutau în arsenic un medicament auxiliar, un adjuvant al mercurului, ci un nou specific cu efecte mai sigure și mai ușor de mânuit. Curentul determinat de teoricienii acelei epoci și în special de **Bacon de Verulam** tindea la aflarea câte unui medicament propriu de a vindeca fiecare boală, iar sifilisul atribuindu-se de atunci unui virus, medicamentul încercat în contra boalei se socotiã îndreptat chiar în contra agentului său.

Numai prin organicismul și umorismul ulterioarelor perioade istorice ale medicinei, arsenicul a fost mărginit la rolul de analeptic general și reconstituant, după cum îl desemnau de altfel virtuțile sale de căpetenie. Originalitatea lipsește prin urmare cu desăvârșire promotorilor actualului sistem de a sterilizã organismul sifilizat cu ajutorul arsenicului. Inșirarea faptelor i-a readus pe cale rațională la concepția unei acțiuni plâsmuite de mult în mod empiric. Un progres incontestabil însă a fost adoptarea arsenicului organic.

* * *

Nici descoperirea arsenobenzolului n'a adus în această ordine vreo schimbare însemnată și senzației neobicinuite produse de introducerea acestui corp în terapeutică îi opune prea bine profesorul **Gautier** observația că se poate da arsenicalelor organice orice formă chimică ce se va găsi de cuviință (aceasta fiind un joc pentru chimiști), fără a se schimba simțitor activitatea lor specifică, dato-

rită arsenicului latent pe care-l conțin toate sub forma unui radical comun.

«A creă nouă arsenicale organice, fie chiar în număr de 606, nu este a creă nouă metode terapeutice, ci numai substanțe chimice nouă, de altfel teoretice prevăzute, în cari domnește totdeauna caracterul puternic și specific al arsenicului, substanțe pe cari nu vom avea dreptul a le slăvi ca un dar al zeilor decât când, relativ cu celelalte, își vor fi dovedit inocuitatea. Din toate aceste prețioase arsenicale, acela este mai de preț care vindecă, nu în doză mai mică, nu în cel mai scurt timp, nici chiar cu sau fără mercur, ci vindecând sigur pe bolnav îl expune la un minimum de pericol».

Deci nu se poate prezenta orice corp din această serie ca un specific nou și chiar dacă el este mai activ ca celelalte, aceasta nu probează că le este superior.

Dacă însă salvarsanul nu este un specific nou, metoda lui Ehrlich a avut totuși o parte nouă și cu totul originală, anume pretenția de a vindecă dintr'odată, adică cu o singură injecție masivă (*sterilisatio magna*). Părerea că așa trebuie să fie, că condiția *sine qua non* a consacrării medicamentului este reușita metodei, s'a acreditat încă dela primele publicațiuni, chiar dacă intenția autorilor n'a fost atât de absolută, poate și în contra voinței lor(1).

Dar în teorie asemenea tendințe erau bine întemeiate și n'a fost de sigur lipsa de lucrări preparatoare care a făcut ca în practică metoda să nu dea rezultatele dorite. Deci nu putem pronunța ca Gautier cuvântul «bluff», mărginindu-ne a constata că deocamdată, cu substanța încercată, mult trâmbițatul 606, s'a dat greș în ceea ce privește marca sterilizație dintr'o injecție, fără ca aceasta să pară în principiu imposibilă de realizat în viitor.

S'ar putea susține că pentru a face încercări de *therapia magna sterilisans* nu eră nevoie ca să se caute substanțe nouă, cele cunoscute având calitățile suficiente pentru aceasta: lipsa de toxicitate unită cu o mare activitate specifică. Faptele au dat însă până acum o desmințire categorică principiului emis de Gautier, că virtutea curativă a arsenicului organic este independentă de toxicitatea sa, putând fi sporită cât de mult fără ca medicamentul să devie o simplă otravă.

(1) Încă din Octomvrie 1910 Ehrlich recunoștea necesitatea în multe cazuri de a recurge, pentru a asigura vindecarea, la o a doua injecție, după un scurt interval de timp. (*Wien Klin. Wochenschr.* 1910, No. 42).

Formele cele mai inofensive, ca metilarsinații, s'au dovedit inapto de a produce o acțiune treponemicidă, nu numai radicală dar și mai însemnată prin repeziciunea ei. (Intr'o serie de încercări făcute nu de mult, Prokhorow a injectat cacodilat de sodă până la zece centigrame de kilogram din greutatea corpului (7 grame la un adult de 70 kgr.) într'o doză, fără mari inconveniente, dar nici n'a obținut un efect terapeutic apreciabil decât după un număr oarecare de injecțiuni) (1).

În schimb arsenobenzolul care se manifestase ca un antisifilitic a cărui putere aproape întrecea speranțele, și-a văzut valoarea terapeutică scăzând până la aceea a celorlalți compuși organici, după numeroasele accidente și dezagremente ce le-a provocat la bolnavi, cauză pentru care nici nu s'a putut trece peste doze relativ mici. Iar când Ehrlich căută a-i reduce toxicitatea, făcând din produsul original pe cel *ideal* și apoi *iperideal*, aceasta nu se putu fără o scădere proporțională a activității medicamentului, încât o injecție unică a devenit insuficientă și astăzi arsenobenzolul nu mai poate fi decât agentul unei metode terapeutice, aproape întru nimica mai expeditivă, nici mai puțin empirică în modalitățile sale decât a injecțiilor de calomel sau de «huile grise».

De altmintrelea chiar specificitatea arsenobenzolului poate fi pusă până la oarecare punct la îndoială. Mai întâiu, în ceea ce privește clinica, se cunosc acum destule cazuri rămase cu totul refractare acestui medicament și recidivele după întrebuițarea sa sunt atât de numeroase, încât W. Pick (2) nu se sfiște a afirmă că nu sunt mai puțin frecvente ca după tratamentul mercurial; mai dese ca după calomel, zice Audry (3). Din cincisprezece cazuri pe cari le-am injectat și urmărit în timp de un an, s'au ivit recidive la cinci, adică a treia parte. Sunt autori a căror statistică este și mai puțin favorabilă. Sterilizatia cea mare rămâne deci departe.

S'au dat mai multe explicații acestei neizbânde. Touton (4) o atribue chiar localizațiilor parazitului și anume afinității sale pentru spațiile limfatice, care-l face să dăinuească scurt timp în sânge. De aceeaș părere este și Sieskind (5). După Duhot (6) și Emery (7) spi-

(1) *La Semaine médicale*, 17 Maiu 1911.

(2) *Wiener Klin. Wochenschr.* 1910, No. 42.

(3) *Annales de Dermat. et Syph.* 1911, No. 7.

(4) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1910, No. 49-51.

(5) *Münch. Mediz. Wochenschr.* 1910, No. 39.

(6) *Annales de la Polyclinique Centrale de Bruxelles*, 1910.

(7) *Le Monde Médical*, 1911, No. 415-416.

rocheții s'ar constitui, în interiorul neoplaziilor ce produc, în colonii apărate de acțiunea medicamentului prin tromboza arteriolelor aferente, etc. În fine, abstracție făcând de faptul că toate explicațiile pot fi bune pentru cazurile anumite la cari se raportă, mai sunt de luat în seamă și acele interpretații ale mecanismului terapeutic al salvarsanului, cari consideră efectul său asupra organismului ca primordial și deciziv, precum și acelea ce scot cu totul din joc virtutea antiseptică a acestui medicament.

Că arsenobenzolul este parazitocid *in vitro*, aceasta este bine constatat, dar încă odată clinica ne probează că ceea ce se produce în organism nu este de comparat în mod absolut cu rezultatul experiențelor de laborator. Acestea pun față în față două elemente antagoniste în aparatul cel mai simplu posibil, pe când în corpul omului ele se întâlnesc în mediul cel mai complex. Țesuturi cu structuri diverse, cu o vitalitate mai energică sau mai slabă și cu reacțiuni speciale intervin aci în acțiune și poate că rolul lor în definitiv să fie covârșitor pentru a hotări sensul rezultatului final.

Se înțelege ușor că prin afinitatea dintre elementele unor țesuturi și medicament, energia acestuia poate devia astfel încât aproape să se slească într'o acțiune dăunătoare celor dintâi, lăsând eventual nevătănat elementul străin în contra căruia eră îndreptată. Se poate de asemenea ca reacția țesuturilor, grație dezvoltării aceleiaș energii, să constituie actul de căpetenie în procesul de vindecare ce urmează introducerii medicamentului în economie, efectul antiseptic rămânând accesoriu, ba chiar mai mult virtual.

În primul caz organismul suferă o intoxicație al cărei beneficiu final poate fi o sterilizație mai mult sau mai puțin completă; decât, odată cu parazitul, se poate ucide și pacientul. Aci acțiunea antiseptică își păstrează toată importanța, dar reușita medicațiunii stă strâns legată de toleranța elementelor asupra cărora se exercită acțiunea electivă a substanței chimice; este o chestiune de doze, limitele acestora variând după individ și caz.

S'a zis că niciodată acțiunea arsenobenzolului n'a fost aceea a unui toxic și că efecte de asemenea natură nu puteau fi datorite decât unei idiosincrazii. Materialitatea observațiilor se ridică însă în contra acestei aserțiuni. Idiosincrazia nu poate fi ceva universal și nu explică decât disproporția, în unele cazuri, între efectul toxic și cauza care l-a produs. Dar dela starea refractară până la ipersensibilitate se întâlnesc toate nuanțele și, dela cele mai simple reacțiuni la dezorganizațiile cele mai profunde, toate dovedesc cel

puțin organotropismul salvarsanului, ba ni-l înfățișează chiar mult mai organotrop decât spirilotrop.

În cazul al doilea, izbânda organismului în lupta ce o duce cu agentul patogen este funcțiune a propriilor sale forțe vitale, intervenția substanței medicamentoase mărginindu-se la stimularea, organizarea și susținerea acestor forțe. Atuncia însă nu mai poate fi vorba de specificitate. Agenți terapeutici cu asemenea proprietăți avem un mare număr și eficacitatea lor este univocă, indiferent de natura lor și a principiului boalei ce combat. Astfel valoarea curativă a salvarsanului rămâne pe un rând cu aceea de odinioară a cacodilaților.

Încă și mai puțin specifică pare acțiunea salvarsanului dacă se admite părerea lui Blaschko (1) și a lui Lesser (2), că dispariția manifestațiilor sifilitice după injecție se datorește poate numai unei acțiuni electivă directe asupra țesuturilor patologice. Astfel s'ar epidermiza ulcerațiile și s'ar cicatriza gomele cari de altfel, știut este, conțin spirocheți foarte puțini la număr. Ba chiar dispariția repede a spirocheților din ulcerul primar, unde sunt mulți, n'ar proba o acțiune antiseptică a salvarsanului, această substanță înviorând celulele îndeajuns pentru ca ele să poată distruge paraziții.

Sunt însă și procese morbide cari au un efect analog și observația lui Audry (3) este foarte justă, că orice pirexie, de exemplu o pneumonie poate provoca în accidentele sifilitice o regresivă comparabilă cu cea produsă de 606 și încă mai repede ca aceasta.

Dacă de altă parte considerăm acuma și efectele arsenobenzolului la indivizii indemni de sifilis și la cei atinși de unele dermatoze fără cauză specifică cunoscută, nu putem să ne îndoim că acest medicament exercită în prima linie o acțiune trofică asupra organismului la fel cu toate arsenicalele, probabil chiar mai însemnată (4). Dozele cele mai favorabile par a nu fi superioare celor de metilarsinați ca și doza limită încă nehotărâtă deasupra căreia încep efectele toxice grave, și efecte antiseptice de natură a asigura o sterilizație mai mult sau mai puțin definitivă nu se pot aștepta decât tocmai dela doze mai înalte.

(1) *Berlin, Klin. Wochenschr.* 1910, No. 35.

(2) *Ibid.* No. 43.

(3) *Annales de Dermatol. et Syphiligr.* 1910, No. 12.

(4) După o serie de cercetări întreprinse de Jacquet și Debat, această acțiune, pe care clinica o dă de bănuț, este sprijinită și de datele experimentației și pare în unele privințe comparabilă cu a mercurului. (*Annales de Dermat. et Syphiligr.* 1911, No. 8-9).

Faptul vindecării noului-născut sifilic cu laptele mamei sale care a primit o injecție de salvarsan (Taegge, Duhot), deși acel lapte nu conține arsenic, nu este o probă clinică de acțiune antiseptică a medicamentului. În adevăr, anticorpii ce se cred a fi în laptele mamei agentul sterilizației, pot fi prea bine rezultatul leucocitozei însemnate ce urmează unei injecții de arsenobenzol (constată de Neisser, Sieskind, Herxheimer și Schonfeld), fără a fi nevoie de ipoteza unei degajări de endotoxină grație distrugerii spirochetelor și care ar provoca apariția acelor anticorpi în sânge. Apoi vindecarea noului născut prin mecanismul arătat nu este constantă, după cum dovedește un caz al lui Audry (1) și două ale lui Puser (2).

Nici reacțiunea lui Herxheimer nu dovedește că salvarsanul este un remediu specific al sifilisului. Știut fiind astăzi cât este de vazodilatator și congestionant, nu este de mirare ca printr'o simplă lărgire trecătoare a vaselor din jurul elementelor patologic-modificate ale pielii să se manifesteze acea reacțiune locală.

Dacă în fine considerăm acțiunea salvarsanului din punct de vedere serologic, iarăș ne convingem că valoarea sa ca sterilizator nu este atât de absolută cum se anunțase. Reacțiunea lui Wassermann nu devine negativă după injecție decât într'un număr limitat de cazuri; nu se comportă altfel, afirmă Finger (3), ca după un tratament mercurial energetic. Sunt o sumă de autori cari dau procente foarte mici, astfel Neisser indică deabia 10%, mai puțin ca după injecțiile de calomel.

La 15 cazuri am avut numai de două ori persistența reacțiunii, dar într'unul din acele două cazuri încă și după a doua injecție. În opt cazuri ale lui C. Gutmann, reacția nu dispărură decât după a treia injecție (4), ceea ce se poate interpreta în diferite feluri. Eu cred că procentele prea scăzute vin de acolo că nu se ține cont de faptul că intensitatea reacțiunii serice descrește progresiv și cu o încetineală care după Lange (5) depinde de gradul ei inițial, punându-se prea mare grabă la facerea statisticilor. Dar sunt și cazuri în cari reacțiunea a devenit negativă după 40 de zile (Iversen), după 50 (Schreiber), sau chiar mai mult (Lesser). Față de asemenea constatări suntem negreșit în drept de a ne întreba dacă o dispa-

(1) *Annales de Dermatologie et Syphiligr.* 1911, No. 7.

(2) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1911, No. 1.

(3) *Wiener Klin. Wochenschrift*, 24 Nov. 1910.

(4) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 27 Fevr. 1911.

(5) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1910, No. 36.

riție atât de tardivă a anticorpurilor din sânge mai poate fi pusă pe contul unei sterilizații printr'un medicament, ale cărui ultime urme s'au eliminat încă de mult din organism. Cunoaștem în adevăr o sumă de manifestații sifilitice cari se vindecă adesea prin simpla reacție a organismului și sunt de altă parte destule cazuri de sifilis latent dar bine constatat, la cari reacția Wassermann se găsește întâmplător negativă. Eu nu știu însă ca să se fi făcut cercetări serologice repetate la indivizi al căror sifilis ar evoluă în lipsă de orice tratament. Aceasta ar fi un criteriu deciziv în chestiunea ce ne-o punem. Se poate prea bine în definitiv, ca după un termen destul de scurt, o schimbare a reacțiunii să nu mai fie nicidecum indicele precis al efectului terapeutic produs de salvarsan, cu atât mai mult că după cercetările lui Lesser(1), trecerea dela pozitiv la negativ nu este nicidecum în proporție cu însemnătatea dozei injectate.

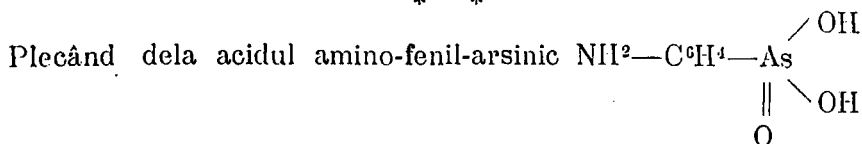
Acelaș autor a constatat că reacția lui Wassermann devine negativă mai repede dacă arsenobenzolul este injectat în doze mici, repetate, decât dacă se dă în doză massivă. Acest fapt este cu totul în favoarea teoriei care explică efectul salutar al salvarsanului numai prin acțiunea sa trofică, sterilizarea făcându-se în definitiv grație reacției țesuturilor organelor de apărare.

Apoi, după Hügél și Ruete (2), se pare că reacțiunile pozitive, dispărute după injecții de arsenobenzol, nu întârziază de a reapărea atâtă timp ca după tratamente mercuriale. În fine s'au publicat chiar cazuri în cari, din negativă ce eră reacțiunea înainte de injecție, a devenit pozitivă în urma ei.

Iată deci o serie de considerații cari ne permit a suspecta și mai mult acțiunea antiseptică directă a salvarsanului în organism.

Ne mai rămâne să examinăm valoarea acestui produs din punct de vedere chimic farmacologic.

* * *



(a cărui sare de sodă este atoxilul), se obțin prin diferite substituții în nucleu o mulțime de derivate ale căror proprietăți variază puțin. Ele se deosebesc întru câtvă de atoxil prin valoarea raportului

(1) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1911, No. 4.

(2) *Münch. Mediz. Wochenschr.* 1910, No. 39.

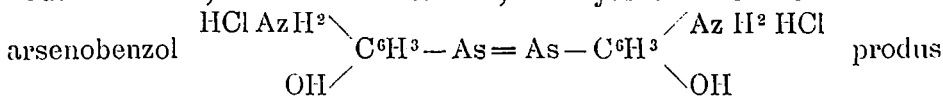
dintre doza curativă și cea toxică $\left(\frac{C}{T}\right)$, diferit după infecția în care se cercetează și foarte probabil și după speța în observație. Această valoare, la produsul optimum, cată să fie cât se poate de mult mai mică decât unitatea.

O particularitate însă a atoxilului și a derivatelor sale prin substituție este slabul lor efect parazitocid și în special tripanocid *in vitro*, pe când în organism eficacitatea lor este bine dovedită.

Bazat pe această considerație și convins din studiile sale experimentale de puterea reducătoare a organismului, datorită marelui avidități pentru oxigen ce-i imprimă fenomenele vitale, Ehrlich trase concluzia că vindecarea nu s'ar datori chiar compușilor arsenicali întrebuințați, ci unor produse de reducere ale lor, cari și ele lucrează apoi ca puternice reducătoare. Ar urmă așa dar că derivații arsenicali trivalenți ar fi superiori ca parazitocizi compușilor pentavalenți din cari provin. Și în adevăr, pe când atoxilul sau și acidul paraoxifenilarsinic nuucid tripanosomia *in vitro* decât în concentrații tari ca 5% și după cel puțin $\frac{1}{4}$ oră, produsele lor de reducere, oxidul de paraaminofenilarsină și oxidul de paraoxifenilarsină, produc același efect în concentrație de $\frac{1}{1.000.000}$ și numai în câteva secunde.

Eră de presupus că în organism o cantitate cât de mică din atoxilul sau derivatul prin substituție introdus, transformându-se într'un produs de reducere, asigură sterilizația. Dacă însă eră rațional a deduce de aci că administrarea deadreptul de arsenic trivalent, sub formă de produse de reducere ale grupului atoxilului, ar fi un mijloc mai sigur de a obține efecte terapeutice bune, este de discutat.

Oricum ar fi însă, Ehrlich îndreptă cercetările sale experimentale în această direcție, oprindu-se după câteva sute de preparate nouă încercate, la cel cu No. 606, clorhidratul de dioxidiamido-



de reducere al acidului oxiaminofenilarsinic, el însuși derivat din atoxil prin substituție.

Rezultatele au fost departe de a corespunde așteptărilor; produsele de reducere conținând arsenicul trivalent nu s'au arătat a fi mult mai active *in vivo* decât compușii de arsenic pentavalent din cari provin. În schimb când sunt mai activi prezintă inconvenientul capital de a fi și mai toxici. Astfel chiar după încercările făcute de

Ehrlich și Hata (1), în spiriloza găinilor raportul $\frac{C}{T}$ pentru arsenofenilglicină, produs de reducțiune ai atoxilului, nu diferă mult de al acestui corp ($\frac{1}{3.3}$ față de $\frac{1}{2}$) și este absolut acelaș ca pentru arsacetină (tot $\frac{1}{3.3}$), care provine din atoxil prin simplă substituție (acetilaminofenilarsinic).

De asemenea și arsenobenzolul, care în sifilisul experimental se pare că dă raportul $\frac{C}{T} = \frac{1}{7} - \frac{1}{10}$, la animalele infectate cu spiriliile lui Obermeyer nu mai diferă în această privință de acidul oxiaminofenilarsinic din care derivă prin reducțiune. (Pentru un alt derivat al aceluiaș acid, oxidul de aminofenilarsină, raportul $\frac{C}{T}$ este chiar mai defavorabil decât al acidului).

În ceea ce privește valoarea lui $\frac{C}{T}$ pentru salvarsan în sifilisul uman, știm prea bine astăzi că nu este mult mai mică decât $\frac{1}{2}$. Deci oricât de justificate ar fi prezumțiile lui Ehrlich (2), că numai radicale cu arsenic trivalent sunt în stare de a exercita o acțiune parazitocidă directă, ele nu pot fi considerate deocamdată ca soluția problemei chemoterapeutice.

Intrucât este justificată ideea că reducția compușilor pentavalenți sau a unei părți a lor, în sânul organismului, ar putea explica acțiunea lor antiparazitară, ne o spun faptele următoare:

1. Acidul arsenios introdus în organism pătrunde protoplasma celulelor, se transformă în acid arsenic prin reducțiunea lor și, făcându-le inapte de a se mai oxigena, le distruge.

2. Anilina se elimină în stare de aminofenol, produsul său de oxidație.

3. Atoxilul care așa și așa este în organism mult mai antiseptic decât *in vitro*, a devenit un medicament de o mare activitate când s'a introdus în molecula sa un grup OH (acid oxiaminofenilarsinic).

Prin urmare, după cum observă Billon (3), teoria lui Ehrlich este clădită pe baze cam fragile și dacă nu considerăm decât faptele de mai sus, teoria contrarie ne apare tot atât de plauzibilă.

Vedem mai întâiu că oricât ar fi țesuturile animale de reducătoare, față de substanțe chimice cu această proprietate ele joacă

(1) *Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen*. J. Springer, Berlin 1910.

(2) Ehrlich u. Bertheim, *Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1911, Heft. 9.

(3) *Le Monde Médical*, 1911, No. 432.

rolul forțat de oxidant. Apoi ce ne permite, din cele două elemente cu cari se întâlnește o substanță antiseptică, fie ea oxidantă, în organism, adică dintre celula organică și parazit; ce ne permite, zic, să apreciem *a priori* a căruia putere reducătoare este mai însemnată? — Căci și micro-organismele au proprietăți reducătoare. În conflictul microbilor cu elementele țesuturilor, știm prea bine că în general cele dintâi își asigură existența pe cale de reducere, pe când cele de al doilea se apără și înving prin procese de nutriție de altă natură și mai complicate. Chiar mecanismul antisepsiei nu este adesea decât o puternică oxidație a celulei microbiene de către substanța chimică, având de rezultat distrugerea materiei organice.

Din toate aceste considerații reies de sine conluziile:

Este pripit a socoti că un derivat al unui radical fenilarsinic sau altul va fi un medicament de o mai mare putere antiseptică, grație faptului că, produs prin reducere, a devenit la rândul său reductor, chiar când mult mai vârtos decât pentru corpul din care derivă, micro-organismele manifestă *in vitro* receptivitate pentru el. Cu cât mai probabil este că un asemenea produs se va oxida în organism în detrimentul primului țesut ce întâlnește (sângele sau altul), revenind la forma sa primitivă sau cel puțin la o putere antiseptică echivalentă acesteia, acest fenomen explicând totdeodată și acțiunea sa toxică și pierderea înaltei parazitotropii ce dovedise *in vitro* (1).

Acțiunea unei substanțe vătămătoare pentru protoplasmă, oricare i-ar fi mecanismul, trebuie să se exercite aceeaș atât asupra țesuturilor noastre cât și asupra micro-organismelor ce ele conțin. Gradele diferite ale modificărilor suferite de aceste elemente vor depinde de sigur de afinitățile lor speciale deosebite. Dar un reductor va reduce sau celula organului mai mult și celula parazitului mai puțin, sau vice-versa, sau pe amândouă deopotrivă și niciodată nu va reduce pe una pentru a oxida pe cealaltă, deși lucrul în teorie s'ar părea cu puțință. Asemenea și un oxidant.

Este deci fatal ca. o substanță chimică, ale cărei afinități se traduc prin fenomene de oxidație sau de reducere a protoplasmei, să fie cu atât mai toxică (1) cu cât va fi mai mare puterea sa microbicidă, oricare ar fi raportul dintre cifrele respective prin cari se exprimă organo- și parazitotropismul ei.

În ceea ce privește acest raport, presupunând o serie de sub-

(1) Este curios de altfel că Ehrlich, care n'a întrevăzut această posibilitate, atribuie unele manifestațiuni toxice, semnalate de Kreibich, transformării salvarsanului *înainte de injecție* într'un produs de oxidație otrăvicios. (*Münchener Mediz. Wochenschr.* 1911, No. 47).

stanțe antiseptice, din cari fiecare prezentă asupra precedentei sale o superioritate curativă dar și toxică, pentru ca ultima să reprezente produsul optimum și seria să tindă la ideal, ar trebui ca dela una la alta doza terapeutică (C) să meargă descrescând în progresie geometrică ($\div C > C' > C'' > C''' \dots$), pe când doza limită (T) ar scădea numai în progresie aritmetică ($\div T > T' > T'' > T''' \dots$), sau C scăzând în progresie aritmetică, T să-și păstreze valoarea neschimbată.

Dacă însă ameliorarea în serie se face prin scăderea toxicității, urmând ca să se micșoreze și acțiunea antiseptică, va trebui pentru a obține raportul cel mai avantajos ca de astă dată doza limită să crească în progresie geometrică ($\div T < T' < T'' < T''' \dots$), pe când în creșterea sa doza curativă n'ar urmă decât o progresie aritmetică ($\div C < C' < C'' < C''' \dots$). Iar dacă T nu sporește decât în progresie aritmetică, va trebui ca C să rămână neschimbat.

În cazul produselor de reducere ale atoxilului și în special pentru salvarsan în sifilis, dacă nu considerăm decât rezultatele clinice, putem zice că pe cât de puțin s'a redus C, pe atâta și mai mult a scăzut și T, căci după cum am văzut mai sus, raportul dintre aceste două valori nu este cu mult mai mic decât pentru atoxil. Iată de ce salvarsanul nu este un optimum, după cum susține Ehrlich în «Chemoterapia» sa.

Relativ la toxicitatea medicamentului său, savantul german zice că «nici nu este de gândit ca să se găsească vreun preparat sintetic care posedând înalte proprietăți sterilizante să fie cu totul inofensiv, adică să nu aibă efecte vătămătoare în nici un fel de împrejurări.

«Substanțele în aparență cele mai netoxice pot produce, deși excepțional, cele mai mari stricăciuni. Foarte des a fost cu puțință ca prin experiență și observația clinică să se stabilească contra-indicațiile precise cari permit ca asemenea stricăciuni să fie reduse la un minimum ce nu merită considerație».

Da. Dar contra-indicațiile salvarsanului covârșesc indicațiile sale și fac din el un medicament de excepție. Rizicul este mare chiar pentru un organism pe deplin sănătos.

Despre cazurile numeroase în cari salvarsanul s'a arătat inactiv, Ehrlich crede că depind de insuficiența cantității medicamentului:

(1) Acțiunea toxică nu trebuie măsurată numai după consecințele sale *quoad vitam*, ci urmărită și recunoscută în cele mai neînsemnate turburări funcționale și semne de alterațiuni organice fie cât de trecătoare, acele mici *Nebenwirkungen* pe cari Ehrlich le neagă aproape *von vorn herein* cu înverșunare.

«doze mici au un efect oarecare, dar o sterilizație sigură nu se poate aștepta decât dela injecția unei doze mari».

Abstracție făcând însă de faptul că și după doze mari s'au văzut de multe ori recidive, cum se împacă acest principiu cu prudența impusă de toxicitatea remediului?...

Dacă toată tendința chemoterapiei moderne s'ar rezumă în această antisepsie practică prin filtrul organelor cu totul pasive, această știință ar fi condamnată dinainte a nu ajunge la o mare dezvoltare, neputând trece peste obstacolul ce-i creează similitudinea constitutivă a celulei parazitare și a celulei organismului parazitat.

Dar nu trebuie uitat că, pe de o parte, acțiunea parazitocidă nu poate fi interpretată invariabil printr'un simplu proces de reducere sau de oxidație, mecanismul ei, strâns legat de fenomenele vitale complexe ale celulei organice cât și de natura și proprietățile substanțelor chimice întrebuițate, fiind foarte variabil. Sunt corpuri cari coagulează protoplasma și prezintă prin urmare inconvenientul de a fi tot atât de vătămătoare pentru organism ca și pentru parazit. Altele pot forma cu materia vie a microorganismului combinații mai mult sau mai puțin stabile dar incompatibile cu viața parazitară. Ele au același cusur ca și cele precedente.

Sunt în fine substanțe chimice cari distrug microorganismele indirect prin schimbările ce aduc mediului, în speță țesăturile și unorii economiei, schimbări ce eventual pot fi combinații între unele elemente organice și medicament, dând naștere la compuși antagoniști ai celulei parazitare sau ai produselor ei. Asemenea substanțe ar fi cele mai avantajoase pentru terapia antiseptică. Cunoștințele noastre în acest sens sunt însă destul de limitate.

De altă parte într'un grup de antiseptice, cum sunt arsenicalele, se observă diferențe de activitate și de toxicitate dela un compus la altul, cari nu sunt în totdeauna în raport cu conținutul lor ponderal de element activ, adică de arsenic în cazul ce ne ocupă.

Că, față de compuși anorganici, metilarsinații la doză egală prezintă o proporție superioară de arsenic (arsenitul de potasiu 37,1%, arseniatul de sodiu 40,3%, pe când monometilarsinatul de sodiu conține 40,7% și dimetilarsinatul 46,8%), faptul se poate explica ușor prin legătura strânsă ce arsenicul o are în molecula cacodilică în care este disimulat, moleculă mare ale cărei elemente și-au pierdut o parte din proprietățile ce le au ca corpuri simple, însușindu-și altele nouă. Această particularitate o prezintă sărurile organice de hidrargir, precum fenildisulfonatul oximercuric de sodă (hermofenil), care conținând

aproape tot atât mercur cât și biiodura de Hg, (40 % față de 44 %), nu este nici pe jumătate atât de toxic, nici de antiseptic.

Dar chiar și între ele, preparatele organice prezintă astfel de deosebiri de valoare. Astfel dioxidiamidoarsenobenzolul clorhidric care conține 34,1 % arsenic este mai activ dar și mult mai toxic decât mono- și dimetilarsinații, ale căror proporții mari le văzurăm mai sus. Aici însă explicația de mai sus găsește o desmințire și nu mai poate servi, căci ar trebui ca arsenicul organic să fie cu atât mai inactiv, cu cât molecula în care este disimulat va fi mai mare, și vedem că faptele nu permit a stabili un asemenea principiu. (Molecula de arsenobenzol este de 2 și $\frac{3}{4}$ ori mai mare decât a cacodilatului de sodă). În toată seria derivatelor atoxilului găsim o lipsă de normă în variația proprietăților farmacodinamice a produselor ce o compun.

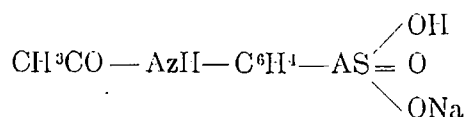
Înșirând aceste corpuri în ordinea valorilor terapeutice, lucrul se vede ușor:

C O R P U R I	Forma arsenic.	$\frac{C^{(1)}}{T}$	Pondere molec.	Proporția de arsenic
Atoxil	Pentavalent	$\frac{1}{2}$	P = 311	$\frac{P}{4,14} = 24,1 \%$
Arsacetină	Pentavalent	$\frac{1}{3,3}$	353	$\frac{P}{4,70} = 21,2 \%$
Arsenofenol	Trivalent		336	$\frac{P}{2,24} = 44,6 \%$
Arsenofenilglicină	Trivalent	$\frac{1}{3,3}$	494	$\frac{P}{3,29} = 30,3 \%$
Acid diclorofenolarsinic	Pentavalent	$\frac{1}{6}$	216	$\frac{P}{2,88} = 34,7 \%$
Oxid de amidoxifenilarsină	Trivalent	$\frac{1}{20}$	199	$\frac{P}{2,65} = 37,6 \%$
Acid amidoxifenilarsinic	Pentavalent		231	$\frac{P}{3,08} = 32,4 \%$
Dioxidiamidoarsenobenzol	Trivalent	$\frac{1}{7} \frac{1}{58}$	439	$\frac{P}{2,92} = 34,1 \%$

(1) Este bine înțeles că aceste rapoarte privesc experiențele pe animale și nu ne dau valoarea terapeutică absolută a corpurilor respective. Le alăturăm numai ca termene de comparație.

Nu există așa dar nici un raport fix între acțiunea arsenicalelor, mărimea moleculei lor și proporția de arsenic ce aceasta conține, variațiunile însușirilor medicamentoase și toxice fiind foarte probabil sub dependența directă a unor particularități de constituție a moleculei încă greu de precizat.

Ehrlich a constatat că foarte mici modificări în constituția chimică a atoxilului și derivatelor sale au și ele o influență însemnată asupra acțiunii tripanicide a acelor produse. Astfel tripanosomi cari au devenit rezistenți la atoxil, pot fi distruși ușor cu ajutorul unor derivate ce conțin un radical acetilic, de exemplu arsacetina



De aci Ehrlich deduce că în celula tripanosomă, protoplasma posedă probabil numeroși receptori, în tot cazul afară de arsenoceptor există și un aceticoceptor care fixând mai întâiu radicalul acetilic, prin el însuș netoxic, mijlocește acțiunea radicalului arsinic. Afinitatea între substanța chimică și celula parazitara nu exclude însă firește acțiunea toxică a celei dintâi, cum este cazul și pentru arsacetină.

E de presupus că s'ar putea dovedi grupările laterale cele mai parazitotrope pentru fiecare agent infecțios, astfel ca să se asigure o fixare cât mai repede pe celula sa a elementului activ toxic, înălăturându-se cu totul sau în mare parte legătura ce acesta ar putea contracta cu celulele organelor, față de cari aceleași grupe laterale ar trebui să nu prezente nici o afinitate. Ele n'ar fi deci organotrope, ci exclusiv parazitotrope, cu tot organotropismul pronunțat al elementului toxic. Pentru spirili s'a dovedit că ei posedă un iodoceptor, care atrăgând molecula compușilor arsenicali iodați, sunt uciși de conținutul ei de arsenic, fără ca pentru acest element să aibă vreo afinitate specială.

Tot spirili mai au și un amidooxiceptor care explică acțiunea energetică a dioxidiamidoarsenobenzolului asupra lor.

Observația acestor fenomene este de sigur partea cea mai importantă a cercetărilor lui Ehrlich, fiind, cred, și baza cea mai solidă pentru o chemoterapie cu sorți de succes. Premisele acesteia le va da studiul amănunțit al receptorilor celulelor organice și al celor ai protoplasmei parazitilor cu afinitățile lor respective, până la oarecare punct, de bună seamă deosebite. Se vor putea astfel de-

termină compuși de arsenic sau chiar alte substanțe paraziticide, cu grupări laterale a căror parazitotropie să fie extraordinar de intensă și totdeodată unită cu o organotropie nulă, sau cel puțin redusă la cea mai simplă expresie.

Se vor putea încă mijloci poate oarecari combinații între unele molecule medicamentoase sau părți din ele cu grupuri din substanța unor elemente organice, dând naștere la anticorpi specifici de o activitate superioară celei directe a substanței antiseptice.

Odată însă ce experimentația intră pe această cale, se înțelege că devine inutil ca să se caute a se da elementului parazitoid forma cea mai activă, deci cea mai toxică, a se ști dacă este oxidant sau reductor și chiar dacă este mai apt sau mai inapt el însuși de a fi legat de un receptor al moleculei parazitare. Încât este inexplicabil că Ehrlich, care admite că iodoceptorii spirililor pot fixa molecula unor arsine iodate, fără ca, pentru arsenic, acei paraziți să aibă o afinitate specială, a căutat totuși a da și grupului arsenical o formă mai parazitotropă, dând preferința celei trivalente, cea mai toxică. Ar fi fost fără îndoială mai rațional a căuta în seria derivatelor prin substituție ale atoxilului produse ale căror grupuri laterale să posedă un parazitotropism sigur și suficient pentru a asigura efectul exclusiv parazitoid al substanței medicamentoase, cu o formă de arsenic mai inofensivă.

Mai rămâne acum să ating un punct pe care nu l-au considerat deloc nici Ehrlich nici colaboratorii săi, anume fenomenul căruia i se poate atribui, înainte de oricărui altul, diferența de valoare a compuşilor organici de arsenic. Acest fenomen este cu siguranță disociația moleculară la care sunt supuse toate acele substanțe, într'un grad diferit, când sunt disolvate, grad care de altfel pentru fiecare din ele este cu atât mai înalt, cu cât soluția este mai întinsă. Dar și coeficientul de disociație variază dela un compus la altul și este, probabil, cu atât mai mare cu cât molecula este mai complexă, conținând grupuri mai numeroase. Cu atâta, bine înțeles, va spori și presiunea osmotică și prin urmare acțiunea nocivă asupra țesuturilor, ale căror coloide au o presiune cu totul redusă.

În ceea ce privește salvansanul față de celelalte arsenicale, acțiunea sa vătămătoare prin excelență pentru sistemul nervos, diferită (mă unesc aci cu Ehrlich)(1) de aceea a arsenicului cum se observă

(1) Nu însă în privința cauzelor ce invocă.

în intoxicații cu săruri anorganice, se poate tocmai atribui unei anizotonii nemăsurate.

Interes mare are chestiunea aceasta mai cu seamă pentru toxicologie. Pentru terapeutică este mai important a cunoaște efectele ionice ale diferitelor fragmente de moleculă ce produce disociația, căci este cert în definitiv că o moleculă complexă ca a salvarsanului nu lucrează în organism ca moleculă de dioxidiamidoarsenobenzol clorhidric, ci că acțiunea sa însumează pe acelea a mai multor fragmente, din cari cel arsinic poate, în unele privințe, să nu fie cel mai activ. În tot cazul, în sprijinul acestui fel de a vedea avem faptul că accidentele locale mai ușoare sau mai grave, produse de injecțiunile subcutane și intramusculare, se înlătură cu desăvârșire, dacă se întrebuintează ca vehicul al salvarsanului un corp gras sau glicerina, în cari nu se disociază, soluții saline în acele corpuri neconstituind electroliți.

Apoi comparând salvarsanul cu un corp a cărui moleculă are o constituție mult mai simplă decât a sa, oxidul de amidoxifenilarsină

$\left(\begin{array}{l} \text{AzH}^2 \\ \text{OH} \end{array} \right) \text{C}^6\text{H}^3 - \text{AsO}$, oare nu apare neîndoios că activitatea su-

perioară a celui dintâiu, cu toată proporția mai slabă de arsenic, trebuie să atârne de un coeficient de disociație superior, în condițiuni egale, și prin urmare de o concentrație mai mare a ionului arsinic al soluțiilor de salvarsan? Știm însă că variațiile acțiunii microbicide a sărurilor sunt în raport direct cu concentrația ionilor activi (Paul și Krönig).

*
* * *

Revenind la valoarea practică a salvarsanului și pentru a rezumă acest studiu, voiu repetă că nu poate fi vorba de sterilizația cea mare, aceasta fiind încă o utopie. Problema arsenicului organic ca leac radical unic al sifilisului, pe care a urmărit-o Ehrlich, rămâne dar astăzi încă propusă.

Arsenobenzolul păstrează însă un loc de frunte în terapeutică multor manifestații ale boalei, ca mijloc extrem și în adevăr eroic, până ce se va găsi un produs care, având aceleași calități uimitoare, să fie mai puțin periculos, dacă nu cu totul inofensiv.

Modificările ce se vor aduce tehnicei tratamentului cu arsenobenzol vor înlătură de sigur o bună parte din dezagrementele și accidentele la cari expune — personal mă declar mulțumit de solu-

țiunea glicerinată pentru injecțiuni fracționate și repetate intramusculare —, dar toate tehnicile sunt incapabile de a înlătura defectele de constituție și de a face din salvarsan medicamentul anodin, sigur și definitiv al sifilisului, produsul optimum cum îl consideră Ehrlich.

Stăruind pe calea cercetărilor metodice pe care a urmat-o până acum, savantul german ar reuși de sigur a găsi prbdusul ideal care să satisfacă toate condițiunile cerute și al cărui număr, după cum spune Prof. Zaroubine, va fi, poate, nu 606 ci 806 sau mai sus.

Până atunci sifilisul se va trata cu mercur, cu iod, și *la rigoare* cu salvarsan, căci «a proclamă că 606 vindecă sifilisul, nici un medic onest n'are dreptul s'o facă» (Andry).

1 Decembrie 1911.

Materiale pentru sismografia României. XII. Seismele din anul 1905 st. n., de <i>St. C. Hepites</i>	—,20
Bolidul dela 1 Ianuarie 1906, st. n. în România, de <i>St. C. Hepites</i>	—,20
Materiale pentru climatologia României. XXIV. Clima anului 1905 st. n. la București-Filaret, de <i>St. C. Hepites</i>	—,20
Asupra microbilor patogeni ai seriei intermediare între bacilul lui Eberth și coli communis, de <i>Dr. V. Babeș</i>	—,50
Despre prezența bartonianului în județul Prahova, de <i>L. Mrazec</i>	—,20
Asupra Microfaunei terțiarului regiunii Cămpina-Buștenari, de <i>V. Aradi jun.</i>	—,20
Plantele vasculare ale Ceahlăului până acum cunoscute, expuse sub raportul geografico-botanic și sistematic, de <i>Dr. Dim. Grecescu</i>	1.—
Comunicare preliminară asupra structurii geologice a regiunii Cămpina-Buștenari (județul Prahova), de <i>L. Mrazec</i> și <i>W. Teisseyre</i>	1.—
Tom. XXIX. — Desbaterile Academiei în 1906—7	6.—
» XXXIX. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i>	5.—
Câteva rezultate obținute prin metoda română în tratamentul turbării, de <i>Dr. V. Babeș</i>	—,20
Corpusculele lui Negri și parazitul turbării, de <i>Dr. V. Babeș</i>	—,20
Plante macedonice din Vilaieturile Monastir și Salonic, examinate, studiate și determinate, de <i>Dr. Dim. Grecescu</i>	1,50
Materiale pentru climatologia României. XXV. Clima anului 1906 st. n. la București-Filaret, de <i>St. C. Hepites</i>	—,50
Separarea electrostatică a minereurilor, de <i>D. Negreanu</i>	—,20
Materiale pentru sismografia României. XIII. Sismele din anul 1906 st. n. și lucrările primei întruniri a Comisiunii permanente a Asociațiunii internaționale de sismologie la Roma în 1960, de <i>St. C. Hepites</i>	—,50
Influența pădurii asupra iușelii vânturilor, de <i>I. St. Murat</i>	1.—
Nevroza traumatică și accidentele muncii, de <i>Dr. Gh. Marinescu</i>	—,30
Contribuțiune la Flora Bucegilor, de <i>Zach. C. Panțu</i>	1.—
» XXX. — Desbaterile Academiei în 1907—8	5.—
» XXX. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i>	5.—
Slăbiciunea inimii, de <i>Dr. V. Babeș</i>	—,30
Studii critice asupra actualei organizațiuni sanitare. I. Vasile Lascar și măsurile sanitare din comunele rurale, de <i>Dr. V. Babeș</i>	—,20
Contribuțiuni la Climatografia României. I. Studiu comparativ al Climei iernii 1906/1907 la București, de <i>I. St. Murat</i>	—,80
Din aplicațiunile mecanice raționale în teoria generală a suprafețelor, de <i>G. C. Iuga</i>	—,40
Fapte nouă asupra originii și combaterii febrei tifoide, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—,20
Contribuțiuni la fizica globului. VII. Hărțile magnetice ale României la 1 Ianuarie 1906, de <i>St. C. Hepites</i> și <i>I. St. Murat</i>	1,50
Cercetări asupra genezei unor boale de rinichi, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—,20
Observațiuni asupra capsulelor suprarenale, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—,50
Materiale pentru climatologia României. XXVI. Elemente climatologice ale lustrului 1901—1905, de <i>St. C. Hepites</i>	1.—
Baritina din Binnenthal [Valais, Elveția], de <i>D. Rotman</i>	—,20
Indice alfabetic al volumelor din <i>Anale</i> pentru 1898—1908	2.—
Tom. XXXI. — Desbaterile Academiei în 1908—9.	5.—
» XXXI. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i>	6.—
Contribuțiuni la flora Bucureștilor și a împrejurimilor sale, partea I, de <i>Zach. C. Panțu</i>	1.—
Contribuțiuni la Climatografia României. II. Studiu comparativ al Climei primăverii la București, de <i>I. St. Murat</i>	1.—
Starea actuală a luptei înotriva cancerului, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—,50
Cămila fosilă din România, de <i>Gr. Ștefănescu</i>	—,50
Problemele turbării, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—,20
Radioactivitatea apelor minerale din România, de <i>Dr. Hurmuzescu</i>	—,20
Contribuțiuni la climatografia României. III. Studiu comparativ al climei verii la București, de <i>I. St. Murat</i>	1.—
Contribuțiuni la studiul glandelor cefalice (mandibulare și maxilare) dela larvele de Trichoptere, de <i>Dr. E. L. Rtus</i>	—,50
» XXXVII. — Desbaterile Academiei în 1909—10.	5.—
» XXXVII. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i>	3.—
Contribuțiuni la flora Bucureștilor și a împrejurimilor sale, partea II, de <i>Zach. C. Panțu</i>	1.—

	L. B.
Observațiuni critice. asupra Fagocitozei, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i> .	—40
Contribuțiuni la flora Bucureștilor și a împrejurimilor sale, partea III, de <i>Zach. C. Panțu</i>	1,50
A doua conferință internațională pentru studiul și combaterea leprei, ținută la Bergen (Norvegia) în 16—19 August 1909 și participarea României la această conferință, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—30
Tom. XXXIII. — Desbaterile Academiei în 1910—1911	4.—
XXXIII. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i>	7.—
Acțiunea apei de Slănic (Moldova) asupra secreției stomacale, de <i>Prof. Dr. A. Theohari și Dr. A. Babeș</i>	—80
Asupra dezvoltării insulelor lui Langerhans la embrionul de om, de <i>Dr. Th. Mironescu</i>	—20
Plantele vasculare din Buceci până acum cunoscute, de <i>Dr. D. Grecescu</i> . — Scriere postumă publicată sub îngrijirea d-lui <i>Em. C. Teodorescu</i>	1.—
Contribuțiuni la dezvoltarea prostatei la om înainte de naștere, de <i>Dr. Th. Mironescu</i>	—50
Studii asupra Pelagrei, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	1.—
Despre chimioterapie și tratamentul lui Ehrlich aplicat la boalele sistemului nervos, de <i>Dr. Gh. Marinescu</i>	—50
Studii asupra Cestoizilor din România, de <i>Prof. Dr. N. Leon</i>	—60
Contribuțiuni nouă la flora Ceahlăului, de <i>Zach. C. Panțu</i>	—60
Călătorie la Români din Macedonia (Aprilie 1911), de <i>Prof. Dr. C. I. Istrati</i>	—50
Despre mecanica socială, de <i>Spiru C. Haret</i>	—20
Studii asupra audițiunii colorate, de <i>Dr. Gh. Marinescu</i>	1.—
Studii critice asupra actualei organizațiuni-sanitare. II. Dispozițiunile legale în vederea combaterii boalelor infecțioase, de <i>Prof. Dr. V. Babeș</i>	—20
XXXIV. — Desbaterile Academiei în 1911—1912 (Sub presă).	
XXXIV. — <i>Memoriile Secțiunii Științifice</i> (Sub presă).	
Contribuțiuni la Studiul petrografic al Carpaților meridionali. — I. Incluziuni de Corneenă cordieritică cu Andaluzită din Granitul de Șușița, de <i>Dr. D. Ionescu-Bujor</i>	—20
Insectele sugătoare de sânge din România (cu privire la aparatul lor bucal), de <i>Prof. Dr. N. Leon</i>	1,—
Câteva date relative la dizolvarea cuprului metalic în diferitele fracțiuni obținute prin distilarea petrolului brut, de <i>Dr. C. I. Istrati și C. Teodorescu</i>	—20
Despre acțiunea acidului azotos asupra ciclohexadienului 2,5-on parafeniminic di-fenamin 2,5 (dianilido chinon anil), de <i>Dr. C. I. Istrati și Dr. M. A. Mihailescu</i>	—20
Albanita. Descrierea și primele date obținute în studiul ei, de <i>Dr. C. I. Istrati și Dr. M. A. Mihailescu</i>	—20
Acțiunea Anilinei asupra fenului tribomo-triiodat (1.3.5, 2.4.6), de <i>Dr. C. I. Istrati și Dr. M. A. Mihailescu</i>	—20
O metodă pentru purificarea parafinei și modificarea cu ajutorul ei a procedului lui Marcusson & Meyerheim pentru caracterizarea diferitelor parafine prin cifra iodului (Jodzähl), de <i>Dr. C. I. Istrati și Dr. M. A. Mihailescu</i>	—20
O carte puțin cunoscută despre apele minerale ale Valahiei, de <i>Dr. C. I. Istrati</i>	—20