

7663
55 Temp. 15
Prof. PAUL EHRLICH și S. HATA

CHEMOTERAPIA EXPERIMENTALA

A

SPIRILOSELOR

(Sifilis, Febră recurentă, Spirilosa găinilor, Frambösia)

Cu comunicări din partea d-lor d-ri **H. I. Nichols**, (New-York),
J. Iversen (St. Petersburg), **Bitter** (Cairo) și **Dreyer** (Cairo).

Precedată de o prefață a Domnului

Prof. Dr. G. MARINESCU

Membru al Academiei Române

Traducere autorizată, făcută de
Dr. GEORGE D. FISCHER

Medic Comunal.

Atelierele ziarului „Ade-
vărul”. — Strada Sărindar
No. 11. — București. —

Depoul general la Librăria
Leon Alcalay, Calea Victo-
riei No. 37. — București.

1910



Prof. PAUL EHRLICH și S. HATA



PREFATA

Nu mi s'a părut nimic mai interesant ca desfășurarea cercelărilor făcute de Ehrlich, la descoperirea medicamentului, care a stârnit un atât de mare entusiasm în Germania și a produs o senzație atât de mare nu numai în lumea medicală, dar a găsit un răsunet fără seamăn și în publicul cel mare. Numele lui Ehrlich, necunoscut până acum câteva luni de zile, de acest public, se află în gura tuturor, iar învățații din diferite țări discută valoarea tratamentului descoperit de Ehrlich. Și cu toate acestea, să nu se creadă că această descoperire atât de însemnată ar fi datorită întâmplării. Nu, din contra, ea este încoronarea unei opere, pe care Ehrlich a început-o acum mai mult de 25 de ani, și care l'a condus în mod logic la crearea chimioterapiei, adică științei, care are de scop de a găsi substanțe chimice obținute în laborator, care să distrugă paraziții diferitelor boale, fără ca să sufere organismul unde se află acești paraziți. Trebuie dar, ca aceste substanțe să fie parazitotrope și nu organotrope.

În adevăr, substanțe antiseptice sau sterilizatoare, se cunosc de mult timp, și printre acestea sublimatul și acidul fenic joacă un rol foarte însemnat, dar acești agenți antiseptici sunt periculoși pentru organism, dând naștere la tot felul de intoxicațiuni. Cine n'a auzit de acțiunea otrăvitoare a sublimatului corosiv sau a acidului fenic. Chiar mercurul, — acest medicament specific în contra sifilisului — dat în doză mare e otrăvitor, și de aceea în terapeutică se recurge la doze mici și repetate.

Tot pentru acest motiv tratamentul trebuie repetat în curs de mai mulți ani; pe când din contra Ehrlich, în ceea ce a numit el Magna therapia sterilisans, urmărește scopul de a distruge dela început toți paraziții sifilisului, pentru că altminterea acei cari au rezistat sau

s'au imunizat, fie în contra mercurului, fie în contra preparațiunilor arsenicale se vor înmulți din nou și vor produce recidive.

Inspirat de cercetările lui Claude Bernard și ale lui Pflüger asupra proprietăților fundamentale ale substanțelor vii și ajutat de cunoștințele sale chimice foarte solide și de geniul său intuitiv, Ehrlich a formulat încă de mai mult timp ipoteza catenelor laterale după care molecula materiei organizate posedă ca și molecula substanțelor aromatice un nucleu central, care este sediul caracterelor specifice ale acestei materii și numeroase catene laterale sau receptori de importanță mai mică în comparație ca nucleul central.

Aceste lanțuri sau catene sunt destinate a interveni în mod activ în procesele generale ale vieții precum oxidația, asimilația etc. (receptori nutritivi).

Teoria lui Ehrlich, combătută de oameni eminenți ca Bordet, unul din fundatorii cunoștințelor moderne asupra imunității, și mai de curând de Bang și Forsmann pare a primi confirmațiune solidă prin descoperirea lui „606”. Într'adevăr, prin substituțiuni repetate în catenele laterale ale nucleului benzolului, prin modul aranjării acestor substituțiuni, Ehrlich găsește o substanță „606” cu afinități electice pentru grupurile corespundente din materia vie a spirocheților, pe care-i omoară într'un timp foarte scurt, după cum cercetările autorilor germani și ale noastre făcute cu ultramicroscopul o probează.

Într'adevăr, parazitul sifilisului, mai întâi paralizat, e distrus repede după câte-va ceasuri de la introducțiunea arsenobenzolului în organismul animal. Este dovida cea mai strălucită de acțiunea specifică a medicamentului în contra treponemei palide. Pe de altă parte tratamentul lui Ehrlich face să intre într'o nouă fază cheștiunea seroterapiei sifilitice crezută imposibilă la un moment dat de Neisser, însă dovedită ca posibilă de cercetările simultanee ale mele, ale lui Scholtz și Meirowsky, după cum a arătat-o Ehrlich la congresul de la Königsberg.

Cercetările lui Ehrlich au o bază experimentală solidă, ele au fost făcute pe o scară foarte întinsă, după

cum rezultă chiar din numărul „606”, dat acestui medicament, care indică deja numărul însemnat de substanțe chimice, care au precedat dioxidiamidoarsenobenzolul.

D-l doctor George D. Fischer s'a însărcinat să traducă pe cât se poate de precis și clar cartea lui Ehrlich—Hata : „Die experimentelle Chemotherapie der Spririllosen”.

Succesul, pe care l'a avut această operă în străinătate, ne face să credem că va avea aceiași soartă și la noi, de oare-ce cunoștințele noastre de Chimioterapie, deși cu desăvârșire la începutul lor, totuși deschid căi noi, nu numai terapeutice experimentale, dar și aceleia aplicată la om. Cu toată importanța considerabilă a descoperirii lui Ehrlich, suntem însă totuși, la începutul acestor cercetări, căci „606” nu este încă idealul marei terapii sterilizante, așa cum considerase Ehrlich la început, și cercetări în această direcțiune vor fi și trebuiesc continuate. Dar spre a avea o noțiune exactă de aceea ce s'a făcut în această direcțiune, se impune să cunoaștem cât se poate mai bine aceia ce Ehrlich, întemeietorul Chimioterapiei, a făcut în acest domeniu, ceea ce lectorul va găsi cu siguranță în opera de față.

Dr. G. Marinescu

1910, Noembre 3.



5472

PREFAȚA

DE

DR. PAUL EHRLICH

De 25 ani mă preocupă ideea de a transpune în practică principiul, că un agent medicamentos nu acționează decât asupra acelor sisteme de corpuri, cari îl pot absorbi, și după o muncă lungă și anevoioasă am putut realiza în fine un rezultat terapeutic pe această cale. Mult timp vederile și tendințele mele n'au fost împărtășite de nimeni; unul singur mă îndemna să nu mă las învins de nesuccesele mele acesta era vărul meu Carol Weiger.

Rezultatele obținute nu sunt de sigur meritul meu exclusiv.

Pentru acela ce experimentează într'un domeniu vast, reușita este condiționată de colaborarea armonică a multor oameni

Dificultatea cercetărilor mele consta mai ales în faptul, că ele cuprind 3 lărămuri cu totul diferite, ce se completează și se ating și anume: acela al chimiei, al biologiei și al terapiei experimentale. Pe cînd nu puteam lucra în primii timpi de cît în mic, și nu-mi puteam procura, compușii chimici necesari, decât grație generozității prietenului meu Arthur v. Weinberg, care mi-a dat un asistent valoros în Dr. L. Benda, condițiile de experimentare s'au schimbat pentru mine în mod cu totul favorabil, odată cu înființarea institutului G. Speyer, de către Doamna Franziska Speyer, în urma propunerii profesorului Darmstädter.

S'a creat astfel, pentru prima oară, tipul unui institut terapeutic, în care s'a realizat ideia mea favorită: aplicarea sintezii chimice în serviciul medicinei.

Pe cînd înainte chimistul furniza medicului substanțele, ale căror efecte terapeutice trebuiau să le cerceteze, acum ordinea se intervertise și chemoterapeutul arată chimistului indicii în sintetizarea agenților medicamentoși.

Reușita se datorește însă exclusiv terapiei experimentale, care a permis de a stabili în mod sigur activitatea substan-

țelor, prin cercelarea unui mare număr din ele, posibilitate cu totul exclusă în patologia omului.

Tendința acestor cercetări era realizarea unui tip curativ special, care să se perfecționeze ulterior prin diferite substituiri și modificări.

Și aici însă nu s'ar fi alins țelul, prin simple încercări accidentale, ci numai stabilind principiile medicale pe baza terapeutică, studiind ceea ce am denumit eu biologia terapeutică a paraziților.

Noțiunea de chemoceptor specific, dobândită în decursul acestor cercetări constituie baza succeselor obținute.

Am avut fericirea de a găsi pentru numeroasele cercetări experimentale un mare număr de colaboratori care au întreprins cu cea mai mare abnegație și multă îndemânare rezolvirea problemei propusă. Menționez aici cu recunoștință pe d-l dr. Shiga, dr. Franke, dr. Röhl, dr. Browning, d-șoara Gulbransen, d-șoara Leupold, dr. Neven, dr. Werbitzky, dr. Kudicke, dr. Marks și dr. Tery.

Paralel cu biologiile au lucrat în mod eminent chimiștii. Între aceștia menționez pe dr. Kahn, dr. Bertheim și dr. Schmitz.

De asemenea mulțumesc fabricelor de materii colorante din Höchst, (Meister, Lucius & Brüning), precum și Firmei Leopold Cassella & Co. pentru concursul lor.

Menționez de asemenea pe prietenul meu Flexner, prin intermediul căruia mi s'a pus la dispoziție o sumă considerabilă pentru cercetări, de către John D. Rockefeller.

Astfel puteam să iau din plin din toate părțile, mărturisesc însă că am fost foarte risipitor și în primii timpi, când subvențiile nu mi s'au acordat în mod atât de generos, și când eram cu totul redus la propriile forțe și mijloace.

Când lucrările preliminare erau destul de avansate, am putut fixa studiile mele asupra unei ramuri terapeutice determinate, începând cu studiul tripanosomelor și a spirililor.

Succesele dobândite în domeniul sifilisului se datoresc lui Schandinn, Roux-Metschnikoff și Wassermann.

Căci numai grație cunoașterii agentului patogen și posibilității transmisiunii lui la animale s'au creat cercetările chemoterapeutice experimentale, pe când reacția specifică a sângelui este un indicator prețios în aprecierea efectului medicamentos a remediilor.

O privesc ca o întâmplare cu totul fericită, ca tocmai atunci

*dr. Hala își începuse lucrările la mine în urma recomandă-
ției prietenului meu Kitasato.*

*El mi-a acordat cu multă pricepere, cu zel neobosit și cu
desăvârșită conștiinciozitate concursul său la lucrări, pentru
care îi exprim aici în mod special mulțumirile mele. Îi sunt
cu atât mai recunoscător, cu cât fără executarea strălucită,
precisă și riguroasă a cercetărilor lui, cari sunt pe larg de-
scrise în această lucrare, succesul nu ar fi fost atins.*

*Mulțumesc de asemenea d-șoarei Marquardt pentru colabo-
rarea inteligentă și neobosită. De asemenea aduc mulțumirile
mele d-lui Julius Springer, editorul cărții căruia îi sunt foarte
recunoscător pentru deosebita răbdare care a avut-o în tim-
pul executării lucrării de față.*







Baza experimentală a chemoterapiei spirilozelor

DE

S. HATA (Tokio)

În puținul timp ce a trecut de la întemeierea chemoterapiei de către Ehrlich, studiul acestui domeniu științific a devenit una din problemele fundamentale ale medicinei, la a cărei soluție participă mulți autori cu cercetări minuțioase.

Studiul boalelor tripanosomice, înregistrează aici mai cu seamă unele succese atât din punct de vedere teoretic cât și experimental.

Chemoterapia boalelor spirilice se afla încă la începuturile ei, cu toată analogia agenților patogeni ce le produc, și cu toate că din ei se recrulează boli importante la om.

Acest fapt m'a determinat, de a întreprinde, sub conducerea profesorului Ehrlich, cercetări minuțioase în căutarea unui remediu specific contra spirilozelor.

Am cercetat în această direcție o serie de compuși in vitro și în organism.

De oarece s'a putut găsi, în urma unor lungi cercetări, un asemenea remediu, ași dori să comunic aici rezultatele obținute până în prezent.

Cum însă o descriere amănunțită a experiențelor nu intră în cadrul acestei cărți, mă voiu mărgini de a cita numai acele exemple ce au dat rezultate pozitive, sau care ofera oare-care interese teoretice.

În experiențele mele m'am servit de germenii următori : spirillii febrei recurente, a spirilozei gănilor și ai sifilisului.

I. Experiențele făcute asupra febrei recurente

Contra febrei recurente au întrebuințat atoxilul, Glaubermann în Moscova și Breinl în Liverpool, iar Iversen din St.-Petersburg s'a folosit de arsacetina.

Glauberman susține a fi obținut oarecare rezultate; Iversen înregistrează succese și mai frumoase cu arsacetina.

Breinl declară însă acțiunea atoxilului nulă în experiențele sale.

Uhlenhuth și Manteufel au experimentat cu arsanilatul de mercur, Manteufel singur cu mercur coloidal, asupra animalelor și au observat un efect terapeutic oare care la aceste substanțe.

Dintre materiile colorante benzidinice, exercită acțiune remediantă asupra febrei recurente roșu de Tripan și Alpha (acidul amidonafoldisulfonic 2, 7, 3, 6, + benzidină), Vassel și Manteufel au observat o activitate oarecare a materiei colorante benzidinice, când au aplicat animalelor supuse experienței, tratamentul simultan cu infecția.

Acțiunea tuturor substanțelor enumerate mai sus pare în orice caz neglijabilă.

Eu am examinat acțiunea sterilizantă a diferitelor compuși în eprubetă și în organism.

Experiențele in vitro s'au efectuat în modul următor:

Substanța cercetată se solvă în apă sau în alcool, și se diluiază diferit cu o soluție fiziologică de clorură de sodiu sau izotonică de zahăr.

Sângele ce conține spirili prealabil diluat de 30--40 ori cu soluții fiziologice de clorură de sodiu, se amestecă cu un volum egal al soluției precedente, și se examinează după o oră motilitatea spirililor la microscop. În experiențele mele am stabilit, că e preferabil să se efectueze diluțiunea cu zahăr, căci atunci limita de activitate a remediei, este fixă, pe când în întrebuințarea clorurei de sodiu ea variază adesea. Activitatea unor materii colorante, a albastrului de metilen de exemplu, scade însă prin adăugire de soluții zaharate, de aceia trebuie încercate în mod preliminar ambele feluri de diluări, la substanțele ce se reduc ușor. Lama și lamelele trebuiesc cu îngrijire curățite în cercetările microscopice, mai cu seamă lamelele

noi. Spirili fiind foarte sensibili față de alcalii, ei ar putea fi influențați, în afară de compuşii chimici întrebuințați și de urmele alcaline aderente sticlei.

În cele mai multe cazuri imobilitatea spirililor echivalează cu distrugerea lor.

Căci injectând soluțiile de spiriti imobili în organism, sau nu se produce de loc infecția sau se ivește după o incubatie îndelungată, cu o formă foarte ușoară.

Din rezultatele obținute în vitro, nu se poate deduce analogia acțiunii remediilor întrebuințate în organism, căci pe când unii agenți chimici nu exercită nici o acțiune asupra spirililor în eprubetă, ei au totuși acțiune parazitocidă în organism, și invers, există substanțe ce reacționează energic asupra spirililor în afară din organism, și care sunt inactice asupra acelorora conținuți în el.

În experiențele mele m'am servit de-o cultură europeană de spirili ai febrei recurente care mi-a fost transmisă de consilierul intim Fränkel (Halle) și de una africană datorită d-lui prof. Uhlenhuth, cărora le exprim aici viile mele mulțumiri.

Ambele spețe s'au cultivat mai departe în institutul Speyer și anume injectând, în fiecare zi, sângele animalului infectat în organismul celui sănătos.

În experiențele mele m'am servit de șoareci. În modul acesta am realizat 230 transmisiuni de la animal la animal. O dată cu transmisiunea, crește și virulența spirochetelor. În mod analog am cultivat și o speță asupra șobolanilor, care a devenit de asemenea mai virulentă.

Tratamentul l'am aplicat în modul următor asupra organismului animal:

Am inoculat sânge cu spirili unei serii de animale, am cercetat a doua zi sângele lor la microscop și am injectat în urmă remediul respectiv.

Sângele se cerceta apoi zilnic la microscop în ce privește numărul spirilelor.

Ca la toate bolile infecțioase, simptomele și decursul febrei recurente, la șoareci și șobolani, depind de virulența agentului patogen și de numărul spirililor injectați. Alt factor important este senzibilitatea individuală a animalelor. Când infecția e intensă, numărul spirililor este mare în timpul primului acces, el crește repede și accesul e de lungă du-

rată. Când animalul rezistă primului acces, se ivește după scurt timp recidiva foarte intensă. Câte odată însă nu se observă intermitența între acces și recidivă, mai cu seamă în infecțiile șobolanilor. În infecțiile slabe însă spirili se ivesc numai în număr mic, primul acces și recidiva sunt de durată mai scurtă, și intervalul între ei mai lung. Pe urmă se ivesc însă, spre deosebire de infecțiile puternice, câte-va recidive, la diferite intervale și de scurtă durată. Mortalitatea depinde de intensitatea infecției, virusul tare virulent e întotdeauna urmat de boli mortale, cel mai slab determină forme mai ușoare, ce se vindecă adesea spontan.

Naște întrebarea: cu ce grad de infecție să se experimenteze, când se pot realiza atât de lesne, boli de diferite intensități? Este cert că vindecarea e în strânsă legătură cu intensitatea boalei, și mai cu seamă în aplicarea chemoterapiei doza curativă este proporțională numărului paraziților.

În genere este indiferent dacă operăm cu infecții intense sau slabe; numai când facem experiențe comparative asupra activității diferitelor remedii este absolut necesar să producem infecții identice.

Ast-fel am pus mare preț pe faptul de a experimenta întotdeauna asupra infecțiilor aproape identice ca intensitate evitând însă de a apropia această intensitate, aceleia ce se manifestă în organismul omului.

Ar fi de sigur avantajos de a crea condiții similare febrei recurente la oameni, la animale, și a studia ulterior acțiunea diferitelor remedii asupra ei.

Acest fapt se poate chiar realiza inoculând virusul foarte diluat (sânge cu foarte puțini spirili). În aceste diluțiuni însă virusul determină îmbolnăviri foarte neuniforme, pentru că individualitatea survine aici ca factor foarte important. Ast-fel accesul se ivește la unele animale după 2, la altele după 3 zile, ca și la om. Cu aceste infecțiuni variabile nu se pot însă realiza cercetările propuse, de aceea am extins experiențele mele asupra infecțiunilor produse cu virus foarte diluat, la care se putea însă constata spirilii o zi după inoculare, și care dădeau un coeficient aproape identic de spirili la diferitele animale.

Pentru cultivarea ulterioară a spețelor de paraziți, se inocula șoarecilor intraperitoneal 0,2 cm. c. dintr'un sânge ce conținea 20—30 spirili într'un câmp microscopic proaspăt preparat.

În sângele animalelor ast-fel inoculate se poate constata 3—5 spirili într-un câmp, după două zile cantități enorme. Pentru a menține numărul de spirili întrebuințat în prima inoculare, se diluează sângele de 7—10 ori înaintea celei de a 60-a transmisiuni, de 10—15 ori după aceasta. Pentru inocularea șobolanilor li se injecta 1 cm. c. la 100 gr. greutate de animal, pe cale intraperitonată din sângele lor în aceeași diluțiune și se proceda în genere ca la șoareci.

Pentru inocularea șoarecilor de control, soluțiile precedente se mai diluau odată de 50 ori, așa că diluțiunea totală era de 300 ori; conținutul în spirocheți corespunde aici raportului 1: 1—2

După ce cultura trecuse prin multe transmisiuni, trebuia să se dilueze în întrebuințarea ulterioară nu de 50 ci de 60—70 ori, sau, calculând cu diluțiunea generală de 800—1000 ori, pentru că înmulțirea generațiilor de spirili în organism, crește proporțional cu numărul transmisiunilor.

Numărul spirilelor corespundea atuncea raportului 1: 2—3.

Diluările se pot efectua cu soluții fiziologice de clorură de sodiu; mai prielnice sunt însă soluțiile diluate de sânge, în care spirili rezistă mai mult timp, decât în soluțiile de clorură de sodiu, în care mor succesiv, astfel că injectând un număr mai mare de animale, infecția variază dela primul la ultimul.

Din aceste diluări se injecta 0,2 cm. c. intraperitoneal.

Șobolanii se injectau cu 0,5 cm. c. a soluțiilor diluate de 100 ori cu sânge, ce conținea 3—4 spirili la 100 g. pe cale intraperitoneală.

În urma acestui procedeu spirili apărea o zi¹/₂ după inoculare în număr de 1 la 5—10 în câmpul microscopic. Acest număr crește continuu, astfel ca a 2 a zi se găsesc 3—10 spirili într'un câmp, a 3-a zi 10—50.

În ziua 4-a sau a 5-a spirili dispar complet din sânge, pentru a reapare după un interval de 3 zile.

Prima recidivă durează de obicei 3 zile. Dela a 3-a recidivă, accesul devine mai puțin intens. Simptomele variază individual la fiecare animal.

În inoculările ulterioare, numărul spirililor crește, cu toate că luăm precauțiunea de a injecta în acest cas un număr mai mic de germeni.

În afară de aceasta primul acces și prima recidivă du-

rează mai mult; recidivele următoare sunt însă mai slabe și mai puțin frecvente ca în inoculările prime. Faptul se explică, căci unui acces mai puternic îi succeda în totdeauna o imunizare mai intensă.

Aceste diferențieri între fenomenele ce se produc în inoculările făcute cu culturile prime și cu cele ulterioare, sunt datorite creșterii virulenței lor în timpul transmisiunii. În acelaș sens vorbește și mortalitatea animalelor.

Comparând mersul febrei recurente la oamenii cu acea ce am produs-o experimental la șoareci, se vede că intensitatea ultimei e destul de apreciabilă.

Tratamentul l'am aplicat de obicei, injectând animalelor supuse experienței, diferite cantități a remediului respectiv, a cărui doză tolerată a fost prealabil stabilită la animale sănătoase, o zi după inoculare.

Injectia o facem subcutan, câte odată aplicam tratamentul și intra stomachal. Injectările se repetau de două până la trei ori la nevoie.

După injecție sângele se examinează zilnic la microscop.

Când substanța întrebuințată e activă, spirilii dispar din sânge după o zi sau două, când activitatea ei e insuficientă, ei reapar însă mai curând sau mai târziu.

Cercetările s'au continuat până la 60 zile, căci animalele supuse tratamentului, acuzau uneori recidive după 50 zile. Rezultatele microscopice negative, nu sunt un indice sigur a dispariției spirililor din sânge, ci numai că ei n'au putut fi constatați în picătură cercetată, sau că numărul spirililor e foarte mic. Sângele astfel cercetat poate fi în genere lipsit de paraziți, el mai poate conține însă un număr minim de spirili, ce determină adesea recidivă. Cu câtă rezervă trebuiesc apreciate rezultatele cercetărilor microscopice, rezultă din faptul, că scurt timp după acces n'au putut fi constatați spirili nici în sânge, nici în măduvă, splină, ficat, testicule, creier, la un animal supus experienței. Injectând însă aceste organe la șoareci, am putut constata după 3—5 zile în urmă spirili în sânge. Că transmisiunea sângelui în timpul lipsei de spirili, da rezultate pozitive, au arătat și Breinl și Kinghorn. Nu s'a stabilit însă dacă în acest caz infecția era datorită unei forme granulare rezistente, sau unor cantități minimale de spirili ce nu se mai pot constata pe cale microscopică.

Este însă cert ca rezultatul microscopic negativ nu e o dovadă a sterilității sângelui cercetat. Prin aceasta studiul acțiunii sterilizante a unei remedii devine foarte anevoios. O să mai reviu asupra concluziilor false, ce survin când se pleacă numai de la cercetările microscopice, și asupra mijloacelor de a evita aceste greșeli diagnostice.

În toate cercetările făcute acțiunea diferitelor remedii a fost studiată asupra spirililor febrei recurente.

Numai în urma rezultatelor obținute la acestea, se aplică tratamentul și animalelor infectate cu celelalte 2 spețe de spirili.

Agenții medicamentoși întrebuițați sunt: materii colorante, compuși arsenicali, precum și diferite combinațiuni anorganice și organice.

A) Materii colorante

Pără acum s'a cercetat eficacitatea a 200 de materii colorante din diferite grupe din care menționăm următoarele:

1. Materii colorante din seria Thiiazinică

Albastru de metilenă și materiile colorante analoage au în genere o acțiune parazitoidă intensă în eprubetă.

Diluând soluțiile materiei colorante cu soluții zaharoase activitatea ei scade. Spirili imobilizați în eprubetă, sau nu mai produc infecții, sau produc infecțiuni foarte slabe după o lungă incubatie, când sunt injectate în organism. Spre deosebire de această acțiune parazitoidă intensă ce-o manifestă în eprubetă, materiile colorante din această serie sunt inactive când se injectează chiar în doze mai mari ca in vitro, în organism.

Se pare că acțiunea acestor coloranți, a albastrului de metilena de exemplu, e mai mult organotropă de cât parazitotropă. Astfel, o zi după injecție, numărul spirililor e mai mic, la animalele supuse tratamentului, de cât la acele de control. În ziua următoare se intervertește însă ordinea: numărul spirililor prevalează la primele.

Fenomenul se explică prin faptul, ca, totalitatea sub-

stanței injectate, nu se fixează imediat în organe, ci o parte rămâne liberă un timp oarecare. În acest timp se poate manifesta acțiunea substanței asupra paraziților, și de aceea se găsește în prima zi mai puțini spirili, în sângele animalelor supuse tratamentului, decât în acela al animalelor de control.

Înainte însă ca remediul să-și poată exercita în întregime acțiunea asupra paraziților, el e fixat de organe, și devine în consecință inactiv. Această acțiune parazitocidă redusă servește acum de stimulent paraziților; tratamentul nu exercită deci acțiunea favorabilă asupra boalei, care se agravează în urma aplicării.

Ehrlich a denumit acest fenomen curios „effectus contrarius“.

În raport cu materiile colorante tiazinice, cele oxazinice au acțiune de 1000 ori mai slabă, în eprubete, și nule în organism,

2. *Materii colorante benzidinice.*

Această serie a fost minuțios cercetată, de oarece acțiunea ei sterilizantă asupra tripanosomului e de mult cunoscută, și că unii autori reclamă a fi obținut cu ele rezultate pozitive în tratamentul febrei recurente.

Acțiunea maximă o exercita roșu de Naga și Cl. in vitro. Modul de a acționa a roșului de Naga este cu totul special: spirili dispar cu desăvârșire din amestec, lucrând cu soluții concentrate, Substanța este însă foarte toxică pentru globulele sângelui.

Injectând aceste materii colorante șoarecilor, se poate observa o acțiune sterilizantă numai la roșu de Naga și roșu de Tripa.

Chiar în infecțiuni slabe, unde nu se pot constata decât foarte puțini spirili în ziua 2-a după inocularea virusului, și în ziua a 3-a ceva mai mult, roșu de Naga și roșu de Tripa nu exercită acțiune sterilizantă decât 3-4 zile. Recidivele sunt deci aici inevitabile. Aceste substanțe exercita deci o acțiune oarecare, după cum au arătat Vassel și Manteufel, care e însă atât de slabă, că ele nu pot servi nici în combinațiune cu alte substanțe mai eficace.

B) Compuși arsenicali.

1. Atoxilul.

Glaubermann și Iversen semnalează oarecare vindecări obținute cu atoxil în tratamentul bolnavilor. Întrebuințând însă atoxilul în formă de injecții subcutanate la șoareci, n'am observat o asemenea acțiune favorabilă.

Administrând atoxilul pe cale stomacală am realizat o acțiune însă numai când tratamentul a început 7 zile înaintea inoculării și a fost continuat 7 zile în urma acesteia.

Dacă se administrează atoxilul înaintea infecțiunii, primul acces e mai slab ca la animalele de control, în recidivă însă nu se observă această diferență. Administrând atoxilul după infecție, primul acces are aceiași intensitate la animalele tratate și cele de control, numai că recidiva apare ceva mai târziu la primele.

2. Arsacetina.

După Iversen tratamentul arsacetinic e mai avantajos ca acela atoxilic.

Aplicat șoarecilor, dispariția spirililor nu se realiza decât în urma a două injecții cu doze mari de arsacetina și încă atunci efectul nu era decât temporar.

În orice caz însă, și în aceste experiențe arsacetina se manifesta superioră atoxilului.

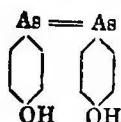
3. Arsenofenilglicina.

Aplicând acest remediu o zi după infecție, el nu exercita nici o acțiune în febra recurentă la șoareci. Numai o singură dată am realizat sterilizarea, întrebuințând doze maxime și făcând injecția simultan cu infecția. Și în combinație cu sublimat arsenofenilglicina n'a dat rezultate mai favorabile.

Am menționat aci acești 3 compuși arsenicali pentru că ei sunt cunoscuți ca foarte activi contra tripanosomului.

Mult mai bune sunt rezultatele obținute cu compușii arsenicali jos menționați, care au fost preparați în institutul Speyer de către dr. Bertheim și care mi s'au oferit pentru cercetările mele.

4. Arsenofenolul



Această substanță se oxidează ușor și trebuie păstrată în tubulețe cu vid pneumatic. Cu toate acestea este indicată reducerea prealabilă a substanței cu hidrosulfid înainte de întrebuințare.

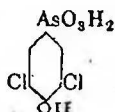
Injectând această substanță în doze mari (1:2000) de două ori, se poate obține vindecarea completă. O singură injecție făcută chiar cu doza maximă (1:1500) e inactivă.

5. Tetraclorarsenofenol și tetrabromarsenofenol



Aceste două substanțe au acțiune mai slabă ca arsenofenolul. Vindecarea nu se realizează de cât întrebuințând de câteva ori doze maxime, și atunci numai în tratamentul infecțiunelor slabe.

6. Acidul diclorofenolarsinic

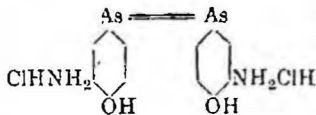
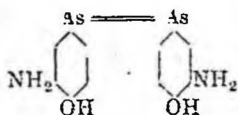


Acest corp se dizolvă ușor în apă. Soluțiile apoase se pot neutraliza cu sodă. Doza tolerată la șoarecii sănătoși este 1:75. Doza de 1:100 este suficientă sterilizării permanente. Raportul dozei curative către doza tolerată este deci mult mai favorabilă la această substanță de cât la cele precedente.

Din nenorocire acest remediu are acțiuni secundare foarte funeste. Astfel două săptămâni după aplicarea tratamentului, șoarecii supuși acestui tratament acuză perturbări a sistemului nervos, ce se manifesta prin tremurătura cronică a capului și a cefei. Acest fenomen persistă timp de săptămâni și în cele din urmă animalele capătă mișcări ritmice de dans.

Din acest punct de vedere acidul diclorofenolarsinic trebuie cu totul exclus din aplicarea practică.

7) Dioxidiamidoarsenobenzen și dictorhidratul său

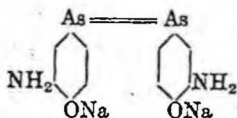


Dintre toate substanțele acesse două au dat rezultatele optime maxime, din care cauză voi relata ceva mai detaliat aceste experiențe.

Dioxidiamidoarsenobenzenul (592) este un praf galben care se oxidează ușor și trebuie păstrat din această cauză în tuburi fără aer. E insolubil în apă se solvă însă în soluții apoase de sodă.

Diclorhidratul său (No 606) se solva încet însă complet în apă. Această soluție reacționează acid și se resoarbe greu, nu poate deci fi întrebuințată în cercetări.

Neutralizată cu sodă se formează în prima fază monoclorhidratul, în a doua sarea neutră care se precipită imediat. Adăugând din nou soda ce se redizolva, s'a format deci din nou sare alcalină. Soluția reacționează bazic. Ori se dizolvă compusul 592 în sodă, ori se alcalinizează compusul 606, rezultatul obținut este același, căci în ambele cazuri se formează sarea de sodiu a dioxidiamidoarsenobenzenului:



De fapt ambele soluții au aceeași toxicitate și eficacitate precum s'a stabilit prin numeroase cercetări.

Clorhidratul este însă preferabil compusului 592, în aplicarea tratamentului, căci precipitatul ce se formează în timpul neutralizării necesită mai puțină sodă la dizolvare decât substanța 592 uscată, așa ca soluția finală e mai puțin alcalină.

Cantitatea de sodă necesară dizolvării produsului 606 se poate determina titrometric.

1 g substanța se dizolvă în 10 cm. c. alcool metilic și 90 cm. c. apă și se titrează cu soluție de sodă normală. Adăugând 2,2 cm. c. soluția nu e limpede; la 5.4 cm. c. precipitatul e dizolvat.

Cel mai favorabil mod de dizolvare e următorul:

Se cântărește 0,2 g. substanța și se introduce într'o eprubetă sterilizată. Se adaugă apoi 0.5 cm. c. alcool metilic și 5 cm. c. apă amestecând totul cu o baghetă. Partea dizolvată se toarnă într'un cilindru gradat, și se adaugă rezidului 0,4 cm. c. soda normală agitând până la dizolvare completă. Amestecând ambele soluțiuni în cilindrul gradat, apare o turbureală. Se adaugă din nou 0.8 g. sodă normală. Agitând acum cu bagheta precipitatul se solva complet. Soda am luat-o în mic exces pentru a grăbi dizolvarea, ceea ce e foarte important dată fiind aviditatea substanței pentru oxigen. Se adaugă apoi acid acetic foarte diluat picătură cu picătură până când precipitatul format se dizolvă greu și se limpezește soluția cu o picătură de sodă.

Pe urmă se diluează cu apă până la un volum anumit. Pentru a evita oxidația pe cât posibil, trebuie să se opereze foarte repede. De asemenea să nu se agite prea tare pentru ca să nu se absoarba bule de aer în soluție. Din aceleași motive soluțiile nu trebuiesc filtrate, apa, soda și acidul acetic întrebuințați trebuie deci să fie prealabil transparente.

In vitro dioxidiamidoarsenobenzenul nu exercită nici o acțiune asupra spirililor.

Intrebnițând soluții mai concentrate spirilii devin imobili. Acest fapt se datorește însă alcalinității soluțiilor și nu conținutului lor în dioxidiamidoarsenobenzen.

Injectând însă soluțiile ce mai conțin spirili mobili în organism, se poate constata imediat diferențierea felului de a se comporta între animalele inoculate și acele de control.

Astfel cu cât soluțiile sunt mai concentrate cu atât in-

fecția se ivește mai târziu. Soluțiile foarte concentrate nici nu produc infecții. Când concentrația este de 1:100.000 infecția se produce în aceeași zi ca la animalele de control. În concentrații dela 1:10.000 până la 1:40.000 spirili și mai mențin motilitatea, pierd însă puterea de reproducere în organism și numai unii spirili mai rezistenți se mai pot înmulți în aceste condițiuni

Toxicitatea dioxidiamidoarsenobenzenului la diferitele spețe animale este următoarea :

Speța animală	Modul de întrebuințare	Doza tolerată
Șoareci	Subcutan . . .	1 : 300 la 20 g
Șoareci	intravenos . . .	1 : 350 " "
Șobolani	subcutan . . .	0,2 la 1 kgr
Găini	intramuscular .	0,25 " "
Găini	intravenos . . .	0,08 " "
Epuri	" . . .	0,1 " "
Epuri	subcutan . . .	0,15 " "

Din numeroasele experiențe făcute cu substanțele precedente voi descrie întâi cele făcute asupra șoarecilor.

După ce stabilisem prin experiențe preliminare că o doză de 1:700 a substanței 592 e suficientă pentru a steriliza în mod permanent, printr'o singură injecție, șoarecii infectați o zi după aplicarea tratamentului, că doza de 1:1000 este insuficientă pentru a produce această sterilizare, încercasem să micșorez această doză prin repetarea injecției. Prin această cale am reușit să obțin rezultate satisfăcătoare.

Incurajat de aceste rezultate, am întreprins o serie întreagă de experiențe pentru a putea stabili astfel doza limită, care întrebuințată o dată sau de mai multe ori, mai poate determina sterilizarea permanentă.

Stabilirea acestei limite este anevoioasă pentru că nu toate animalele reacționează la fel față de agentul patogen și de remediul introdus în organism. Din această cauză rezultatele obținute la animalele supuse aceluiaș tratament și cărora li se administrează aceleaș doze nu sunt concordante.

Când aceste doze se apropie de doza limită, o parte din animale se sterilizează complet. pe când o altă parte nu e sterilizată prin aceiaș doză sau chiar prin doze mai mari. În afară de această rezultatul negativ al examenului mi-

croscopic, anevoios și lung, (60 zile) nu e întotdeauna decisiv, din motivele arătate.

De obicei posibilitatea greșelilor diagnostice de ordin microscopic—e foarte restrânsă și se poate stabili după 2 luni printr'o reinfecțiune veracitatea primei diagnoze.

E de observat însă ca la toate animalele care au trecut printr'o infecție prealabile exista o imunizare oare-care.

Reinfecțarea trebuie deci produsă cu doze mai mari de virus de cât prima infecțiune. La animalele ce s'au tratat ca succes prima zi după infecție, și la care spirili au dispărut în mod permanent, imunitatea existentă e prea slabă pentru a servi ca mijloc preventiv la o nouă reinfecțare; la animalele ce au trecut însă în răstimp printr'o recidivă, imunitatea exercită o acțiune preventivă destul de puternică. După ce mă convinsesem prin experiențe prealabile de exactitatea acestor condițiuni, am aplicat în cercetările mele principale, reinfecțiunea și cred de fi putut evita astfel erori diagnostice. Nu există mijloace de a înlătura dificultățile datorite individualității animalelor; valoarea medie a dozei limită, se poate deci numai stabili în urma rezultatelor obținute într'o serie de experiențe, deseori repetate.

Astfel un șoarece tratat o singură dată cu doza de 1:1500, a fost permanent sterilizat, rezultat ce nu concorda cu ce se obține în genere. Repetarea injectiei a avut de asemenea rezultate pozitive.

Doza de 1: 2000 n'a putut înlătura însă recidiva, aplicată fiind de 4 ori unui șoarece, pe când animalele tratate de 2—3 ori erau lipsite de ea.

Repetarea frecventă a injectiilor nu e deci prielnică tratamentului; ea produce chiar adeseori ipersenzibilitatea animalelor ceia ce concorda cu rezultatele obținute în aceeași direcție cu alte substanțe.

În aceste cercetări rezultatele examenului microscopic au fost pe deplin confirmate prin reinfecțarea ulterioară.

Un animal neacuzând infecțiunea de cât după 7 zile, spre deosebire de celelalte la care apărea la 2—3 zile după inoculare, face să se bănuiască să s'a trecut cu vederea o mică recidivă, care a exercitat aici o acțiune preventivă.

Toate cercetările în care animalele au fost inoculate cu culturi cu virulență mărită și tratate cu remediu precedent,

au dat în genere rezultate identice, neputându-se evita însă variațiunea dozei limite în ordine crescândă sau descrescândă.

Cert este, că această doză nu se poate nici o dată stabili în urma unei singure experiențe, și că este necesar de a aduna rezultatele diferitelor experiențe și a stabili în urma acestora o normă generală.

Cercetările făcute în această direcție au arătat, că limitele dozelor necesare sterilizării permanente sunt următoarele:

administrând substanța o singură dată :	1 : 800
" " de două ori :	1 : 1000
" " " trei " :	1 : 1500

Injectiile făcute în număr mai mare de cât trei, nu măresc eficacitatea substanței, și nu sunt deci recomandabile.

Un factor important în aplicarea terapeutică a unui remediu, este pe lângă doza curativă, adică doza necesară remedierii și doza tolerată, adică doza ce-o poate suporta animalul fără a fi expus intoxicării. Raportul acestor doze

$\frac{c}{t}$ pentru dioxidiamidoarsenobenzen este următoarele :

pentru o singură injecție	$\frac{300}{800} = \frac{1}{2,7}$
" două injecții	$\frac{300}{1000} = \frac{1}{3,3}$
" trei "	$\frac{300}{1500} = \frac{1}{5} = \frac{1}{5}$

Tendința ultimă a cercetărilor actuale este realizarea sterilizării permanente a organismului în sensul unei Therapie sterilisans magna. Animalele la care survenea recidiva, nu se considerau deci ca vindecate. Recidiva nu determina însă nici o dată moartea animalelor supuse tratamentului. La animalele netratate (de control), se înregistra însă adeseori decese. E probabil, că ar fi suficientă și o doză mult mai mică decât cea necesară sterilizării permanente, pentru a ameliora boala și a menține animalele de experiență în viață.

Din acest punct de vedere cercetările s'au făcut întotdeauna asupra cazurilor infecțioase mortale, nu atât pen-

tru a evita recidiva, ci pentru a menține animalele în viață.

Pentru a crea asemenea cazuri, trebuie să se plece de la infecții foarte intense.

Am stabilit prin câte-va experiențe prealabile că realizarea acestor condițiuni necesită o doză infectantă de 40 ori mai mare, de cât cea întrebuințată în cazurile precedente, la cari mortalitatea se evalua la 30—40%. În consecință injectam șoareciilor intraperitoneal 0,2 cm. c. a unei soluții de sânge ce conținea 15—20 spirili într'un câmp microscopic proaspăt preparat.

În sângele animalelor astfel inoculate apăreau chiar a doua zi după injecție spirili în număr de 3—5 pe diviziunea microscopică, acest număr se evalua la 50 în ziua treia și în a 4-a era nelimitat.

Toate animalele nesupuse tratamentului mureau în timpul crizei, unele mai rezistente în prima recidivă.

Tratamentul îl aplicam ca de obicei în prima zi după inocularea infecțiunii.

Doza varia în limite foarte largi : 1 : 500 — 1 : 10000. Am întrebuințat dozele mai mari de câte-va ori, pentru a vedea dacă nu se poate realiza grație acestei repetiri sterilizarea permanentă.

Rezultatele au fost negative, căci esceptând puține cazuri, la toate celelalte survenea recidiva. Mortalitatea animalelor supuse tratamentului, era însă mult mai redusă ca cea a animalelor de control.

Rezultatele obținute variază în orice caz proporțional cu dozele întrebuințate.

Astfel n'a murit aproape nici unul din animale, cărora li s'a aplicat doze coprinsse între 1 : 500 până la 1 : 3000. A survenit un singur deces în urma unei recidive și alte trei a căror cauze nu poate fi pusă în seama infecției.

Din animalele tratate cu doze de 1 : 4.500 până la 1 : 10.000 au murit 6 în timpul crizei sau cu puțin în urma ei, și un animal în urma unei agravări îndelungate a boalei. În aceste cazuri mortalitatea era de $\frac{7}{16}$ sau 44% pe când la animalele netratate ea se urca la 100%.

Rezultatele obținute confirmă deci, ca o doză relativ mică menține animalele în majoritatea cazurilor în viață, și ca

doze chiar foarte mici, reduc în mod considerabil mortalitatea.

Din punct de vedere practic, era de mare importanță și stabilirea acțiunei preventive a noului remediu. În acest scop s'a administrat la trei șoareci doze de 1 : 400 și au fost infectați după câteva zile, simultan cu trei șoareci de control, cu doza obicinuită.

Doza de 1 : 400 care este de două ori mai mare ca doza curativă n'a putut înlătura o infecție ce apărea după 24 ore.

Din trei șoareci, inoculați 24 ore, după administrarea remedului, 2 erau complet refractari infecției ; la unul însă spirilii au apărut în sânge 25 zile după inoculare, revenind apoi în 4 recidive.

Dintre 3 șoareci inoculați două zile după aplicarea tratamentului, unul a murit a 22-a zi după infecție în urma unei recidive intense. Ceilalți doi nu prezentau spirili la microscop ; unul însă a fost imun pentru reinfecțiuni ulterioare. El a trecut deci printr'o infecție slabă, care nu s'a observat în cercetările microscopice. După 3 zile acțiunea preventivă era mult mai puțin intensă.

La toate animalele s'au constatat spirili în sânge, o zi după inocularea virusului. Boala animalelor supuse tratamentului se prezenta însă sub o formă mult mai ușoară ca cea a animalelor de control. Acțiunea preventivă a remedului este mult mai intensă la șobolani și la găini ca la șoareci.

Experiențele făcute cu șobolani au dat în genere aceleași rezultate ca la șoareci.

Determinarea dozei maxime este însă mult mai anevoioasă, rezultatele variând adesea.

Doza de 0,04 pare a fi suficientă într'o singură infecție.

Aceasta nu se poate confirma însă în mod pozitiv, căci adeseori doze de 0,05 nu înlătură recidiva. E surprinzător chiar, că din doi șobolani, tratați cu dozele maxime de 0,1, unul a acuzat în mod cert recidive, altul în mod trecător.

Aceasta trebuie să se semnaleze însă ca excepție, faptul ne-repetându-se la alte cazuri.

Reinfectiunea aplicata după 2 luni tuturor șobolanilor, cu sânge microscopicește steril, a dat rezultate pozitive, exceptând 2 cazuri.

Un caz a arătat o recidivă atât de ușoară, că nu s'au pu-

tut constata decît 2 spirili în urmă cercetărei minuțioase a 6 preparate; totuși animalul s'a arătat refractar unei reinfecțiuni.

Se poate ca să se treacă cu vederea asemenea recidive ușoare, care le-aș numi submicroscopice. S'a confirmat și de către alți autori (Manteufel) ca asemenea infecțiuni ușoare sunt urmate de imunizare.

Cazurile refractare de mai sus, pot deci fi considerate ca recidive.

Trebue să mai menționez o experiență, în care șobolanii au fost inoculați cu specii ulterioare și mai virulente și supuși de asemenea tratamentului dioxidiamidoarsenobenzenic.

În determinarea dozei limite la șoareci, se manifestă și mai mult diferențierea individuală ca la șobolani, și în fiecare cercelare specială se obțin rezultate neuniforme. Totuși pot indica, în urma unor cercelări numeroase, doza 0,06—0,08 suficiente sterilizării permanente.

Raportul $\frac{C}{T}$ este deci mai favorabil la șobolani ca la șoareci.

Întrebuințând doze suficiente de dioxidiamidoarsenobenzen în tratamentul preventiv, se poate înlătura în majoritatea cazurilor, infecția. Pentru a stabili durată acestei acțiuni preventive, s'a injectat remediul unei serii întregi de șobolani, cărora li s'a inoculat virusul în spații de timp diferite.

Cercetările acestea au arătat ca 48 ore după administrarea preparatului, acesta mai e reținut în cantități eficace în organism, asupra căruia exercită o acțiune preventivă, înlăturând cu totul infecția. Această acțiune descrește cu timpul; astfel, inoculând virusul 3—5 zile după administrarea remediului, se produce o infecție slabă fără recidivă. După 7 zile se ivește o recidivă în formă slabă. Chiar după 10 zile se mai resimte efectul acțiunii preventive a remediului față de animalele de control; e deci cert ca însăși după acest timp, remediul e complet eliminat din organism.

Rezumând rezultatele precedente, vedem că, dioxidiamidoarsenobenzenul exercită o acțiune preventivă și remediantă sigură, în tratamentul febrei recurențe la șoareci și șobolani. Rezultatele ce le-am obținut ulterior cu această

substanță sunt uimitoare. E de remarcat însă, ca complicațiile ce se ivesc în urma aplicărei altor compuși arsenicali în organism, ca perturbațiile sistemului nervos: tremurături, mișcări coreice, și amauroze lipsesc cu desăvârșire la animalele tratate cu dioxidiamidoarsenobenzen.

Soluțiile alcaline, injectate subcutan, determină însă infiltrațiuni mai mult sau mai puțin intense, dureroase și care trebuie să dea naștere la necroze în aplicarea dozelor mari. Condițiile de solubilizare a remediei, prezintă deci oarecare dificultăți practice.

Tendința de a realiza un compus, în care raportul dozei curative către doza tolerată să fie mai avantajos de cât al dioxidiamidoarsenobenzenului, a determinat sintetizarea diferiților derivați și a diferitelor combinațiuni a acestei substanțe, cu care s'au făcut apoi numeroase experiențe comparative.

Dintre derivații cercetați până acum citez următorii cinci:

8. Iodarsenoamidofenolul

Această substanță exercită o acțiune remediantă permanentă în doză de 1: 1200, doza tolerată este însă de 1: 1000,

ca raportul $\frac{C}{T}$ este mai puțin favorabil ca la dioxidiamidoarsenobenzen.

9. Arsenooxifenilurea

Șoarecii suporta această substanță în doze de 1 cm. c. în diluțiune de 1 % la 20 g. greutate. Doza de 1 cm. c. de obicei e suficientă vindecării radicale la șoarecii infectați.

În diluțiuni de 1: 300 această substanță nu distruge complet spirochetii după 24 ore. Recidiva se ivea însă rareori la animalele tratate cu aceste doze.

Aceste rezultate se deosebesc de acele obținute cu dioxidiamidoarsenobenzen prin faptul ca animalele ce mai conțineau paraziți o zi după aplicarea acestuia, treceau de obicei ulterior prin una sau mai multe recidive.

Urmează deci ca arsenooxifenilurea se resoarbe mai greu ca dioxidiamidoarsenobenzenul și că are o acțiune mai lentă însă mai durabilă ca ultimul.

Derivatul acesta e mai puțin toxic ca materia prima, raportul $\frac{C}{T}$ fiind însă mai puțin favorabil ca la aceasta, cercetarea lui n'a fost urmărită mai departe.

10. *Acetaminoarsenofenol.*

Substanța ofera oarecare avantaje de solubilitate, necesitând puțină sodă la dizolvare. Injecțiile subcutane la șoareci, sunt mai puțin toxice ca la dioxiamdoarsenobenzen.

Doza tolerată este 1:100, doze curative 1:600; raportul $\frac{C}{T}$ este deci mult mai favorabil ca la dioxidiamidoarsenobenzen.

Substanța a fost cercetată în consecință în diferite direcțiuni. Incercările făcute asupra epurilor au arătat însă, că din nenorocire substanța nu este mai puțin toxică de cât dioxidiamidoarsenobenzenul, ci chiar mai toxică de cât acesta. Acțiunea lui remediantă este însă mai puțin intensă în tratamentul sifilisului la epuri și mult inferioară chiar în acela al spirilozei găinilor. Singurul avantaj ce-l oferă substanța este deci solubilitatea ei ușoară. Experiențele ulterioare ne arată însă, că dioxidiamidoarsenobenzenul exercită aceeași acțiune când se injectează în stare neutră pacienților, ca și în soluțiuni alcaline. Injecțiile făcute cu emulsiuni neutre sunt și mai puțin dureroase ca acelea făcute cu soluțiuni alcaline.

Din aceste cauze s'a renunțat pentru moment la aplicarea practică a dioxiacetoaminoarsenofenolului.

11. *Combinăția dioxidiamidoarsenobenzenului cu aldehida floroglucinică*

Șoarecii suportă 1 cm. c. în diluțiune de 100 cm. c. din acest compus. Activitatea acestei substanțe este cu totul specială.

Astfel ea exercită o acțiune remediantă mai slabă și mai lentă de cât dioxidiamidoarsenobenzenul, acțiunea ei preventivă este însă mult mai persistentă.

Această acțiune crește până în ziua 3-a după aplicarea tratamentului, scăzând apoi succesiv din ziua 5-a. Șoarecii,

căroră li s'a inoculat virusul o zi după aplicarea tratamentului, acuza o infecțiune slabă, cei inoculați după 2 zile una și mai puțin intensă, și cei inoculați în ziua treia sunt cu totul lipsiți de ea. În ziua 5-a se observă însă o ușoară infecțiune și începînd din ziua 7-a acțiunea preventivă a remediului scade mereu; infecțiile cresc în aceeași proporție. Chiar acele animale erau însă lipsite de recidivă, căroră li s'a inoculat virusul 15 zile după aplicarea tratamentului, paraziții dispărînd în urma acțiunei preventive a remediului.

Recidive s'au semnalat numai în cazurile inoculate 21 zile după infecție. Faptul că acțiunea preventivă atinge maximum după 3 zile, face să credem că această acțiune e precedată de disocierea substanței în compusii ei constitutivi. Prin aceasta se explică și acțiunea ei remediantă minimă.

Neajunsul acestei substanțe eminentement preventivă, sunt infiltrațiile ce le produce în injecțiile subcutane, și care degenerază apoi în necroze în locurile injectate.

12. *Combinăția dioxidiamidoarsenobenzenului cu aldehida resorcinică.*

Substanța se comportă aproape la fel cu precedentă. Numai ca durata acțiunei preventive este aici de 5 zile și acțiunea remedianta este mai accentuată (doza curative este 1:500)

Toxicitatea redusă a acestor substanțe în raport cu dioxidiamidoarsenobenzenul pare a fi datorită resorbției lor anevoioase. Injectînd compusul resorcinaldehidic pe cale intravenoasă, se constată proprietăți toxice superioare dioxidiamidoarsenobenzenului. Acțiunea preventivă a acestor substanțe, se datorește probabil de asemenea resorbției lor lente în organism.

Un mic depozit de substanță, s'a putut de fapt constata 10 zile după injecție.

Totalitatea experiențelor făcute cu dioxidiamidoarsenobenzen și derivații lui, arată, că încercările făcute de a realiza compusi de acțiune mai favorabilă decât materia primă, au fost zadarnice pînă acum. Dioxidiamidoarsenobenzenul e superior derivaților săi atît prin toxicitatea sa relativ minimă, ca și prin raportul favorabil a dozei sale curative către doza tolerată.

Măi adaug aici încercările făcute cu unii compuși arsenicali, ce oferă, din cauza analogiei lor cu materia precedentă, oare care interese teoretice.

13. Oxidul amidofenolarsenic

Este compusul arsenooxidic corespunzător dioxidiamidoarsenobenzenului. E ușor solubil în apă și foarte toxic. Doza tolerată este următoarea:

Șoareci subcutan 1: 3000 la 20 g.
 Șobolani „ 0,035 „ 1 kgr.
 Iepuri intravenos 0,015 „ 1 „

Acțiunea lui parazitică este deci foarte intensă. Doza curativă este 1: 4000 aplicată la șoareci o singură dată.

Cu toată activitatea lui accentuată raportul $\frac{C}{T}$ este mult mai puțin optim ca la dioxidiamidoarsenobenzen.

14. Acidul amidofenolarsinic.

Acidul amidofenolarsinic este mult mai puțin toxic ca oxidul precedent.

Doza tolerată la șoareci este 1: 40.

Doza de 1: 60 sau chiar 1: 80 determină însă vindecarea completă. Raportul $\frac{C}{T}$ este deci aproape identic ca acela al dioxidiamidoarsenobenzenului. Acest remediu are însă aceleași acțiuni secundare ca și oxidul dicloroarsenarsinic, din care cauză e cu totul exclusă aplicarea lui practică.

15. Arsanilatul de mercur

În concordanță cu cercetările lui Uhlenhuth, am stabilit și eu o acțiune foarte redusă a acestui remediu asupra febrei recurente la șoareci, spirilii perzistând și după administrarea lui. Remedierea permanentă este deci cu totul exclusă în urma aplicării sale.

C. Alți compuși diferiți

Am mai cercetat în încercările mele asupra febrei recurente diferiți compuși ai mercurului, bismutului, antimoniului, precum și chinina, acid salicilic etc., obținând însă cu toți rezultate negative. Experiențele precedente au fost făcute cu culturi de spirili de *recurrens* europenesc, și numai experiențe comparative cu culturile din Africa. Rezultatele obținute cu ambele culturi sunt însă atât de concordante, că trec peste relatarea detaliilor lor.

II. Experiențele făcute asupra spirilozei găinilor

Spiriloza se vindecă mult mai ușor decât febra recurentă la șoareci și șobolani.

Astfel Levaditi și Mc. Intosh au arătat că atoxilul exercită o acțiune remediantă și preventivă în tratamentul acestei boli.

Acțiunea acestei substanțe asupra spirililor n'am putut-o însă stabili in vitro, căci amestecați în eprubetă cu atoxilul spirilii rămăneau mobili.

Injectând însă amestecul acesta în organism, spirilii își perdeau mobilitatea, dispărând apoi cu desăvârșire.

Autorii de mai sus au emis deci părerea, că în organism, atoxilul, exercită numai o acțiune indirectă asupra spirocheților.

O acțiune oarecare a atoxilului au stabilit și Uhlenhuth și Gross.

După cercetările lor 3 injecții cu 0,05 g. atoxil înăbușeau în cele mai multe cazuri izbucnirea spirilozei la găini.

Organismul animalelor astfel tratate nu era lipsit de paraziți, simptomele boalei nu apăreau însă.

După părerea autorilor, existența unui număr atât de redus de spirili, nu scade valoarea tratamentului atoxilic, ci pare a fi din contra de o importanță capitală, putându-se produce astfel o imunitate apreciabilă. Ei au găsit doza de 0,05 suficientă remediarei. Spirilii ar dispărea după dânsii 34 ore după aplicarea tratamentului. Această doză pare însă a fi prea mare pentru aplicarea practică, căci doza de 0,08

e periculoasă și uneori chiar otrăvitoare la animalele bolnave, precum reese din cercetările sus zișilor autori.

Mai târziu Uhlenhuth și Manteufel au găsit un remediu și mai eficace în arsanilatul de mercur, cercetat întâi de dânsli.

Injectând 0.1 g. din această substanță, ei au vindecat o găină tare infectată, la care sângele — cercetat în preparatul proaspăt — a arătat a doua zi după aplicarea tratamentului, lipsa desăvârșită de paraziți.

Incepând tratamentul din primele faze ale boalei, doza de 0,04 g. până la 0,06 g. era suficientă remediarei; întrebuințat simultan cu infecția 0,04—0,08 împiedicau izbucnirea boalei.

Speța de spirili necesară cercetărilor mele mi-a fost transmisă de către institutul pentru boli marine și tropice din Hamburg, s'a cultivat mai departe pe canarii din institutul Speyer în modul următor: 3 zile după inoculare se extrăgea păsărilor bolnave ceva sânge, se dilua de 5—10 ori și se injecta 0,2 cm. c. din această soluție diluată păsărilor celorlalte în muschii toracelui.

În ziua următoare nu se găsesc în sângele animalelor infectate decât foarte puțini spirili, sau aproape de loc. Ei apar în cantitate mică în ziua a doua, și foarte abundent în ziua a treia în circulație.

Infecția găinilor supuse experienței se producea în modul următor: se extrăgea canarilor infectați 3 zile după inocularea virusului, ceva sânge, se dilua de 15—20 ori cu o soluție fiziologică de clorură de sodiu, astfel că în această soluție diluată se constata 20 spirili într'un câmp microscopic proaspăt preparat, și se injecta din această diluțiune 0,5 g. la kgr. pe cale intramusculară.

Am întrebuințat aceste doze mici de sânge diluat, pentru a evita în vindecarea ulterioară, acțiunea simultană a imunizării.

Imunizarea se produce foarte lesne în spiriloza găinilor.

Injectând deci sânge nediluat, adică cantități mai mari de spirili, boala izbucnește mai curând, dar imunizarea se produce și ea mai repede.

În cercetarea acțiunii sterilizante a unui remediu trebuie însă evitată pe cât posibil imunizarea, pentru a putea aprecia just puterea lui parasiticidă.

Uhlenhuth și colaboratorii săi s'au servit în experiențele lor de un cm. c. sânge nediluat, de aceea erau acumulați mulți paraziți în sânge în timpul când se aplica tratamentul.

La animalele tratate cu succes de dinșii se producea o imunizare tot atât de intensă ca la animalele de control.

Combinăția chemoterapiei și a imunizării, factor foarte important în tratamentul atoxic, după autorii sus-ziși, mi se pare și mie valoareasă din punct de vedere practic, ea nu este însă decisivă în aprecierea acțiunii pur paraziticide a unui remediu.

Combinăția precedentă se poate ușor realiza la un remediu eficace în sine, chiar fără intervenția imunizării ș. a. sau injectând cantități mai mici de substanță de cât acelea necesare distrugerii paraziților, sau începând tratamentul mai târziu.

Constatarea spirililor în sângele găinilor supuse experienței, am efectuat-o cu ajutorul preparatelor cu tuș a lui Burri, de oare-ce mă convinsesem prin frecvente cercetări că aceste preparate dau rezultate mai precise decât preparatele făcute cu sânge proaspăt, când e vorba de cercetarea unui număr redus de spirili.

Preparatele uscate se prepară foarte lesne și curînd în tuș. În acest scop se aduce o mică picătură de sânge precum și una de tuș (Pelikan) de 3—4 ori diluată, pe lamă prealabil curățită, și se amestecă bine cu muchia unei alte lame. Se usucă apoi în aer. Pe această lamă sângele este diluat și stratul secțiunii este mult mai subțire decât în preparatul proaspăt.

De aceea trebuie cercetat un număr mai mare de lamele a preparatului, în mod amănunțit. Cercetarea se face ușor, necesitează însă mult timp. Astfel adeseori nu se descoperă de cât un singur spiril după o cercetare de 10—15 minute. Aceasta este singurul neajuns a preparatelor făcute în tuș; el este însă compensat prin faptul că aceste secțiuni se pot păstra mult timp, astfel că cercetarea se poate face și mai târziu.

Demersul boalei în urma procedului de infecție precedent era următorul:

În prima zi după inocularea virusului nu se găseau spirili în sânge și animalele erau bine. A doua zi apăreau spirili în număr redus, precum și primele simptome ale boalei: diaree ușoară etc. A treia zi spirili abundau și animalele

erau grav bolnave. A patra sau a cincea zi se ivea criza, căreia succeda vindecarea în urma dispariției spontanee a paraziților. Unele animale mureau în timpul crizei. În cazurile tratate de mine mortalitatea era de 35%, la animalele nesupuse tratamentului. Mortalitatea depinde de virulența agentului patogen. Astfel ea era mai mică în primele mele încercări, mai accentuată în cele următoare (50%) în care întrebuițam spirili mai virulenți.

Tratamentul îl aplicam a doua zi, adică în prima fază a boalei, când sângele nu conținea de cât puțini spirili. Injecția o făceam întotdeauna în mușchii toracici. Injecția trebuie efectuată adânc în musculatură căci dacă o parte din lichidul injectat pătrunde în *tesutul conjunctiv al dermului* se produce o infiltrație edemático-gelatinosă. Această precauție trebuie în deosebi luată în injecțiile atoxilice și a arsanilatului de mercur, care se întrebuițează în doze mari. După aplicarea tratamentului spirilii se cercetau zilnic minuțios în sânge, după procedeul sus menționat.

Cercetările microscopice se efectuau timp de 10 zile, căci în spiriloza gănilor spirilii nu apar de cât foarte rar sau aproape de loc odată dispăruți. Din această cauză examenul microscopic e mult mai scurt, de cât în febra recurentă.

La animalele tratate cu doze suficiente, spirilii dispar chiar a doua zi complet din sânge. Și aici are loc imunizarea însă cu intensitate mult mai redusă ca la animalele de control. Astfel infectând din nou animalele după 2—3 săptămâni, infecția apare la primele, de și în formă foarte slabă, când însă doza e insuficientă sterilizării în primul caz, spirilii mai perzista 1, 2 sau 3 zile în sânge — după mărimea dozei întrebuițate. Numărul spirililor este însă mult mai mic de cât la animalele de control.

Vindecarea este atunci datorită imunizării ce survine în răstimp. La aceste animale reinfecțiunea e tot atât de imposibilă ca și la animalele de control.

A) Materii colorante

Asupra spirililor gănelor acționează multe materii colorante ca și asupra acelor a febrei recurente însă numai in vitro; aplicate animalelor ele nu dau de cât rezultate minime.

B) Compusi arsenicali

1. Atoxilul

Doza tolerată a atoxilului este la găini 0,1 g. la kgr.

La animalele infectate doza tolerată este 0,08 cea curativă 0,03. Aceste rezultate corespund rezultatelor găsite de Uhlenhuth, numai că în cercetările mele doza curativă era mai mică, pentru că am aplicat tratamentul într-o fază mai puțin înaintată a boalei, când numărul spiriților era încă mic.

2. Arsacetina

Doza tolerată pentru animalele sănătoase este 0,125 gr. de kgr. Doza curativă e cuprinsă între 0,03—0,04.

3. Arsenofenilglicina

Doza tolerată este 0,4 g. pentru animalele sănătoase. Arsenofenilglicina nu produce sterilizarea de cât în doze relativ mari (0,1—0,2 g. la kgr.) În doze mai mici se mai observa a doua zi spirili în sânge, a 3-a zi dispar însă cu desăvârșire.

4. Arsanilatul de mercur

Acest compus l-am comandat dela fabricile de materti colorante din Höchst și dela fabricile unite din Charlottenburg.

Ambii produși au solubilitatea, toxicitatea și eficacitatea identică. Arsanilatul mercuric e insolubil în apă. Uhlenhuth îl întrebuința în formă de emulzie în ulei și atribue, tocmai acestei insolubilități, mare importanță în acțiunea remediantă a compusului.

Soluția de clorure de sodiu îl dizolva ușor. Am întrebuințat deci soluții de 10%. Na. Cl. pentru dizolvarea lui. Am realizat prin acest procedeu aceleași rezultate ca și Uhlenhuth. Soluțiile sunt chiar mult mai indicate pentru determinările cantitative și aprecierea eficacității, de cât emulziile ce se resorb neuniform. Doza tolerată este 0,1 g. la Kgr. pentru animalele sănătoase.

5. Dioxidiamidoarsenobenzen

Doza tolerată este 0,25 g. la kgr. pentru găina sănătoasă.

Animalele bolnave nu suporta 0,25 g. suporta însă destul de bine 0,2 g.

Doza curativă este 0,0035 la kgr. În doze atât de mici nu se produc alterări în locurile injectate și nu se manifestă reacțiuni secundare. Dacă se aplică tratamentul în ziua treia după infecție, când exista deci mulți spirili în sânge, vindecarea necesita doze ceva mai mari: 0,01 adică tot 1/20 parte din doza tolerată. Când se aplică însă tratamentul simultan cu infecția, 0,0025 g. se împiedica izbucnirea boalei în mod sigur.

S'a încercat și acțiunea preventivă a remediei și în aceste cercetări s'a semnalat un rezultat interesant.

În prima experiență s'a injectat 0,05 g. la kgr. pe cale intramusculară. Animalul astfel tratat era refractar unei infecții timp de 20 zile. După ce acest rezultat a fost confirmat printr-o a doua încercare, s'a injectat la două găini în diferite zile 0,07 g. supunându-le apoi infecției, simultan cu două animale de control netratate prealabil.

Acțiunea preventivă persistă timp de 30 zile, după 35 zile se producea o infecție ușoară, și de abia după 50 zile dispărea această acțiune. Comparajul acestui rezultat cu încercările profilactice supuse febrei recurente la șoarecii și șobolani, arată o diferențiere apreciabilă în această acțiune preventivă ca durată.

Cauza acestei acțiuni prelungite este localizarea substanței în locurile injectate. Prin această localizare mușchiul se necrotizează și substanța injectată se fixează mult timp de către substanța musculară coagulată.

În această substanță coagulată se constată substanța injectată printr'un reactiv, alcătuit din paradimetilamidobenzaldehida, sublimat și acid clorhidric, care dă o colorațiune galbenă cu această substanță. Probabil că substanța nu se resoarbe decât foarte încet, trecând astfel succesiv în sânge. Depozitul se poate observa însă chiar 50 zile după injecție în mușchiul respectiv.

Din experiențele precedente reiese, că cantități minimale de substanță, exercită acțiune spirilucidă asupra spirililor.

Cantitățile ce se resorb deci succesiv din depozitul format în locul injectat, sunt incontestabil suficiente pentru a împiedica dezvoltarea spirililor.

Această interpretare e justă, căci injectând remediul de mai sus pe cale intravenoasă, adică împiedicând localizarea lui, acțiunea preventivă nu se manifestă decât 4 și 6 zile după tratament, animalele comportându-se în mod normal față de infecție.

Găinile, cari nu aratau spirocheți în aceste experiențe preventive, la microscop, conțineau totuși acești paraziți în sânge, care se puteau pune în evidență, transmitând sângele lor asupra unor păsări sănătoase. În acelaș sens se pot interpreta rezultatele negative obținute în reinfectarea animalelor.

6. Amidofenilarsenoxid (oxidul de amidofenilarsen).

Doza tolerată: 0,03 g. la kgr. și această substanță dă rezultate optime. Animalele sănătoase suport aceleași doze cu cele bolnave.

Raportul dozei curative către doza tolerată este următorul după experiențele următoare:

$\frac{C}{T}$ = Atoxil	0,03	1
	0,06	2
" = Arsacetina	0,03	1
	0,1	3,3
" = Arsenofenilglicina	0,12	1
	0,4	3,3
" = Arsanilatul de mercur	0,04	1
	0,1	2,5
" = Dioxidiamidoarsenobenzen.	0,0035	1
	0,2	58
" = Oxidul de amidofenilarsen	0,0015	1
	0,03	20

Rezultă deci ca primele 4 substanțe au acțiuni mult mai puțin eficace ca ultimele două, și că între aceste două substanțe dioxidiamidoarsenobenzenul este superior oxidului amidofenilarsenic. Acest fapt s'a confirmat și în experiențele făcute în febra recurentă.

Făcând deci abstracție de doza curativă ce variază mult

la febra recurență și spiriloza găinelor, eficacitatea acestor substanțe este identică în tratamentul ambelor boli, căci substanțele puțin active în tratamentul febrei recurente n'au de cât un efect redus și în spiriloza găinilor, pe când remediile energice în prima boală exercită aceleaș efecte și în ultima.

III. Incercările făcute ca tratament antisifilitic la iepuri

Mercurul e precum se știe de secole un remediu antisifilitic specific. Un mare neajuns a compusilor lui constă însă în toxicitatea lor intensă în raport cu efectul lor medicamentos.

De aceea tratamentul mercurial trebuie aplicat cu intermitențe apreciahile ca durată și nu se poate administra doza necesară remedierii într'un timp scurt.

Cu toate precauțiunile luate nu se pot totuși evita intoxicații la unii bolnavi.

Problema de a prepara compusi mercuriali relativ inofensivi, ca să se bucure totuși de acțiunea sterilizantă a mercurului, precum și cea a substituției acestor compusi prin alții, preocupă în consecință un mare număr de savanți.

Rezolvirea acestor chestiuni este însă cu totul încă la începuturile ei.

După ce atoxilul atrăsese atenția generală prin proprietățile lui tripanocide, aplicarea lui a fost încercată și în tratamentul antisifilitic.

După cercetările făcute de Metschnikoff și Salmon asupra maimuțelor, de Uhlenhuth, Hoffmann și Weidanz, de Levaditi și Yamanouchi în Keratita epurilor, de Uhlenhuth, Hoffmann și Roscher asupra maimuțelor, atoxilul pare a exercita o acțiune evidentă cel puțin preventivă.

Stimulați oarecum de încercările clinice a lui Salmon și Hallopeau, mai mulți autori, ca Lesser, Lassar Zwange și v. Zeissl au introdus atoxilul în terapia sifilitică la oameni, și cea mai mare parte din ei confirmă a fi observat uneori o acțiune remediantă imediată, fără a se putea realiza însă vindecarea permanentă și sigură.

Atoxilul nu poate deci servi ca substituent mercurului în tratamentul antisifilitic, și cu atât mai puțin că periclitează vederea prin acțiunile lui secundare.

Neisser, preferă atoxilului, arsacetina.

Uhlenhuth și Manteufel indica ca remediū suveran contra sifilisului compusul atoxil + mercur = arsanilatul de mercur.

Experiențele fundamentale făcute de ei asupra Keratitei epurilor nu sunt publicate în toate detaliile lor.

După acești autori, o singură injecție cu 0,06 g. determina dispariția unei Keratite complet dezvoltate în 5—6 zile.

Un animal tratat însă cu 0,08 a prezentat recidiva.

În baza acestor cercetări, Miekley a cercat o experiență clinică, care a avut rezultate în aparență favorabile.

În ultimii timpî Uhlenhuth și Menzel comunică rezultatele obținute de ei, prin aplicarea arsanilatului de mercur, în 4 cazuri de sifilis testicular la epuri.

În experiențele lor distrugerea completă a spirocheților necesita trei până la patru injecții în 7—14 zile.

La un animal se semna dispariția spirocheților după 4 zile, în urma unei singure injecții cu 0,05 g. *Animalul a murit din nenorocire înloxicat.*

Alt a observat la paralitici a căror sânge dădea reacția Wassermann, dispariția acestei reacțiuni în urma tratamentului arsenofenilglicinic. Nu se știe dacă acest fenomen interesant e datorit distrugerii agenților patogeni, sau inactivării substanței ce participa la reacția precedentă.

După ce mă convinsesem de efectul spirilicid a mai multor compuși arsenicali, în tratamentul febrei recurente și a spirilozei *galenice*, am inclus în cadrul acestor cercetări și tratamentul sifilisului.

Am experimentat asupra iepurilor.

La iepuri se pot produce în mod experimental 2 feluri de infecțiuni sifilitice:

- 1) Keratita sifilitică, cunoscută de mult, și
- 2) Sifilisul testicular care prezintă cea mai mare analogie cu șancrul omului, tratat de Ossola, și foarte amănunțit de Truffi și Mezincescu.

Cultura de Keratită mi s'a transmis de către oficiul sanitar imperial din Berlin, cea de sifilis testicular de către Dr. Truffi, care mi-a demonstrat în laboratorul profesorului Ascoli din Pavia, detaliile metodei sale de inoculare.

Ambele culturi s'au cultivat ulterior în institutul Speyer.

Keratita experimentală se produce prin introducerea unui fragment de corneie alterată, în camera anterioară a ochiului

animalului supus experienței. Eu am reușit să inoculez cu succes acest fragment de cornee pe epiderma testiculară, producând astfel un șancru identic cu acela datorit culturai testiculare însăși. Acest șancru produs prin inocularea fragmentelor de cornee, poate servi cu succes ca materie primă altor inoculări făcute pe testiculele iepurilor, fiind mai pur, adică conținând mai puține bacterii, decât culturile transmise dela animal la animal.

Inocularea se face în modul următor: se face o mică inciziune în partea inferioară a scrotului, a cărei epidermă este mai subțire și mai moale ca în partea superioară, producând astfel un fund de sac turtit destul de lung, în care se introduc câteva fragmente din substanța de inoculat, pe cât posibil de adânc cu ajutorul unei pincete.

Plaga se lasă să cicatrizeze dela sine.

Inocularea se efectuează cu succes la iepurii cu un scrot destul de dezvoltat. La animalele mai mici inocularea e mai anevoioasă, pielea scrotului nefiind suficient de moale.

Plaga se cicatrizează a doua zi dela sine și fragmentele inoculate rămân sub piele.

Dezvoltarea sifilomului nu e uniformă la toate animalele.

De obicei apare după 10—14 zile în locul unde se află inoculate fragmentele, o infiltrație albă sau roșietică, de mărimea unui grăunte de in, care crește până la mărimea unui bob de linte, de mazăre sau de fasole.

După 4—6 săptămâni pielea se necrotizează, în acest loc formând o crustă.

În modul acesta ia naștere o ulceratie cu marginea cartilaginoasă, și care se ridică mult asupra pielei ambiante intacte.

Ridicând această crustă, se pune în evidentă o plagă necrotică murdară, sângerândă care e uneori atât de adâncă, ca infiltrările ei conturale se diferențiază distinct de baza rănii. Aspectul e foarte asemănător șancrului primitiv la om.

Indurațiunea crește în mărime și grosime proporțional cu timpul, ajungând uneori de mărimea unei piese de 2 mărci, și de o grosime de 2 cm. Această stare persistă câteva luni. După 2—4 luni se observă uneori resorbțiune scleromelor, care trece însă adesea în fenomenul opus.

Nu se poate preciza durata șancrului, de oarece multe din

animalele infectate s'au supus în răstimp tratamentului, și unele au murit din diferite cauze după câteva luni.

La unele animale de control el persistă 5 luni.

Se întâmplă adesea ca șancru să se transmită la testicul, producând o orchită și chiar prinderea ganglionilor inguinali.

Am observat uneori indurațiuni, ce sunt mobile mult timp sub piele, ajungând de mărimea unei alune, lăsând însă pielea intactă. Aceste indurațiuni sunt de asemenea foarte dure. Făcând o incizie în ele, se observă o secrețiune vâscoasă, gumoasă și groasă ce conține cantități enorme de spirocheți.

Indurațiunea fuzionează adesea cu pielea care acuză atunci eroziuni locale sau ulcerații.

Infecțiuni uniforme ca la febra recurentă și la spiriloza găinilor nu se pot provoca cu sifilis la animalele supuse experienței.

Astfel la unii iepuri infecția nu se produce de loc sau numai parțial, la alții apare, însă numai pentru scurt timp, așa că în toate cazurile animalele nu pot fi supuse tratamentului.

O keratita caracterizată prin tulburare pronunțată și cu formațiuni de vase se poate vindeca spontan după o săptămână pentru a reapare mai târziu.

Și în sifilisul scrotului survin asemenea vindecări spontane, când eroziunea este slab dezvoltată și șancru relativ mic.

Trebue deci în totdeauna inoculați mai mulți iepuri, aplicând tratamentul numai acelor animale la care simptomele boalei sunt caracteristice și perzistente.

Orchita sifilitică descrisă recent de Uhlenhuth și Mulzer e foarte propice pentru menținerea culturai, fiind o cultură pură, cercetările chemoterapiei se fac însă cu greu cu ea, pentru că umflăturile testiculului variază adeseori de la sine și cercetarea frecventă a spirocheților se efectuează greu.

În tratamentul antisifilitic al iepurilor, am întrebuințat dintre compușii arsenicali dioxidiamidoarsenobenzenul, care s'a manifestat ca cel mai energic remediu în tratamentul febrei recurente și a spirilozei găinilor.

A. Tratamentul keratitei sifilitice la iepuri cu dioxidiamidoarsenobenzen.

Tratamentul s'a aplicat numai atunci cînd keratita era complet dezvoltată, acuzând turburare intensă, formație de vase și perzistând mult.

Efectul remediant nu se putea aprecia de cât după aspectul corneei, neputîndu-se efectua la keratita cercetări frecvente de spirocheți. Descriu mai jos rezultatele obținute prin infectarea corneei la iepuri cu sifilis, punînd întai experiențele la animale de control adică netratate, și apoi la animale tratate.

1. Animalele nesupuse tratamentului.

- I. 8/VI. 909 Infecția produsă în cornea dreaptă a produs opacitate intensă, formare de vase.
30/XII. „ Pierdere vederii.
- II. 8/VI. „ Infectat în cornea dreaptă; opacitatea corneei, formare de vase, pupila invizibilă.
30/XII. „ pierdere ochiului.
- III. 23/VIII. „ Infectat în cornea dreaptă; opacitatea corneei, formare de vase, pierdere ochiului.
30/XII. „ Cachexie urmată de moarte.
- IV. 23/VII. „ Infectat în cornea dreaptă: Cornea opacă, galbenă-cenușie ca colorațiune, formare de vase.
30/XII. „ Pierdere ochiului.
- V. 23/VIII. „ Infecția produsă în cornea dreaptă; turburarea corneei, formare de vase.
17/XI. „ Cornea clară.
30/XII. „ Cornea complet transparentă.

2. Animalele supuse tratamentului.

- VI. 8/VI. 909 Infectat în cornea dreaptă; opacitatea corneei, formare de vase.
21/VIII. „ Greutate 2100 g. Injecție cu 0,04 g. dioxidamidobenzen la kgr, pe cale intravenoasă.
30/XII. „ Cornea transparentă cu mici cicatrice.

- VII. 8/VI. „ Infectat în cornea dreaptă; opacificarea corneei.
 6/IX. „ Greutate 2500 g. Injecție cu 0,04 g. dioxidiamidobenzen la kgr., intravenos.
 30/XII. „ Cornea cu desăvârșire transparentă.
- VIII. 8/VI. „ Infectat în cornea dreaptă; opacitatea corneei, formare de vase.
 6/IX. „ Greutate 1900 g. Injecția făcută cu 0,02 g dioxidiam. la kgr., intravenos.
 30/XII. „ Cornea cu totul clară.
- IX. 24/VIII. „ Infectat în cornea dreaptă; opacificarea corneei, formare de vase.
 28/X. „ Greutate 2610 g. Injecat cu 0,02 g. la kgr. intravenos.
 30/XII. „ Cornea cu totul limpede.
- X. 23/VIII. „ Infectat în cornea dreaptă; opacitatea corneei și formare de vase.
 28/X. „ Cornea complet opacă; greutate 3050 g. Injecat cu 0,01 g. la kgr., intravenos.
 30/XII. „ Cornea cu desăvârșire clară.
- XI. 23/VIII. „ Infectat în cornea dreaptă.
 28/X. „ Opacitate intensă și formațiune de vase. Greutate 3100 g. Injecat cu 0,006 la kgr., intravenos.
 30/XII. „ Cornea cu desăvârșire limpede.

La animalele astfel tratate nu s'a manifestat recidivă. După aceste experiențe se poate deci vindeca complet keratita pronunțată cu 0,006 g. la kgr. Nu s'a cercat aplicarea unor doze și mai mici de substanță.

Nici o dată însă n'am realizat o vindecare atât de promptă cum o indică Uhlenhuth în încercările făcute cu arsanilatul de mercur. Chiar întrebuițând doze maxime transparența corneei nu devenea evidentă de cât după 2—3 săptămâni.

Numai iepurii de la cazurile X și XI au avut cornea transparentă după 2 săptămâni. Keratita lor era însă puțin avansată când au fost supuși tratamentului.

După mine keratita la iepuri nu e materialul indicat cercetărilor chemoterapeutice experimentale, pentru că nu se poate efectua frecvent examenul spirochetic, fără a periclita cornea prin dese extrageri de substanță.

Efectul vindecărei trebuie deci apreciat după aspectul boalei.

Keratita neluînd însă întotdeauna demers progresiv, se întîmplă adeseori remisiuni ca la cazurile I și IV sau vindecări spontane ca la cazul V.

Din această cauză n'am urmărit mai departe tratamentul antisifilitic al keratitei.

La aceste cercetări am fost ajutat de d-nu Dr. Röhl, asistentul secției biologice, căruia 'i exprim aici viile mele mulțumiri.

B. Tratamentul dioxidiamidoarsenobenzenic în sifilisul scrotului la iepuri.

Sifilisul scrotului e mai prielnic cercetărilor, de cât keratita, de oarece se poate efectua frecvent examenul spirocheților. Procedul de urmat e simplu.

Se face o înțepătură, cu un ac sterilizat, în șancru, apăsându-l ușor. Picătura serosanguinolentă se prinde pe o lamă acoperită cu o lamelă, prealabil curățite. În preparatul proaspăt, se pot lesne observa spirocheții la microscop.

Tratamentul s'a aplicat numai atunci când șancrul era complet format și perzistent, și când se putea constata în el numeroși spirili.

După aplicarea dioxidiamidoarsenobenzenului, se continuă cercetarea spirocheților la microscop, până la dispariția lor completă.

1. *Experiențe de control.*

- I. 28/VI. 909. Infectarea ambelor testicule.
- 21/VII. „ Formarea unei indurații în dreapta ; în stînga crustă cu indurațiune.
- 4/X. „ Formarea unei ulcerații în stînga, de 2 1/2 cm.: în dreapta de asemeni ulceratie,
- 5/X. „ Exciziunea ulcerației stîngi, în care s'a găsit nenumărați spirocheți.
- 4/XI. „ Vindecarea inciziei stîngi ; rămîne indurația sub piele. Animalul a fost trimis la Berlin și nu s'a mai urmărit

- II. 5/X. „ Infectate ambele testicule.
 31/X. „ Formare de şancre pe ambele testicule;
 1/XI. „ La o lună s'au mai micşorat. Vindecate;
 în stânga rămâne un nodul mobil.
 13/I. 910. 2 şancre a $1\frac{1}{2}$ cm. cu înduraţiuni pe tes-
 ticule. Adenopatie inguinală în stânga
 slab pronunţată. Multe spirile.
- III. 30/X. 909. Infectate ambele testicule.
 1/XII. „ Şancre caracteristice pe ambele părţi, fără
 puroi, mulţi spirili.
 7/I. 910. Testicul necrolizat în stânga. S'a sacrificat
 animalul; mulţi spirocheţi.
- IV. 30/X. 909. Infectate ambele testicule.
 16/XII. „ 2 noduli (boabe de fasole) pe ambele părţi.
 22/XII. „ Înduraţii subcutanate mai mari; mulţi spi-
 rocheţi.
 13/I. 910. Şancru îndurat pe ambele părţi, de câte
 $2\frac{1}{3}$ cm.
 14/II. „ Şancrele persistă cu supuraţie.
 22/II. „ Devin mai mici.
 7/VI. „ Vindecare completă.

2. Animalele supuse tratamentului.

- V. 20/VI. 909. Infectate ambele testicule.
 21/VII. „ Şancre cu cruste pe fiecare testicul.
 31/VIII. „ În stânga vindecat, în dreapta şancru cu
 $2\frac{1}{2}$ cm. diametru: mulţi spirocheţi. Greu-
 tate: 2150 g. Injecţie cu 0,04 dioxidiami-
 doarsenobenzen la kgr., intravenos.
 30/XII. „ Vindecat.
- VI. 28/VI. „ Infectate ambele testicule.
 21/VII. „ 2 mici ulcerăriuni indurate.
 31/VIII. „ 2 şancre mari pronunţate; mulţi spirocheţi.
 Greutate 2300 g. Injecţie cu 0,04 g. la
 kgr. intravenos.
 30/XII. „ Vindecat complet.
- VII. 2/VIII. „ Infectate ambele testicule; se formează
 şancru numai în stânga.

- 20/IX. „ Ulcerația stângă 1 1/2 cm. diametru. Greutate: 1920 g. Injecție cu 0,03 g. la kgr, intravenos.
- VIII. 30/XII. „ Vindecat.
- 22/II. 910. Infectate ambele testicule.
- 22/IV. „ In ambele părți indurațiuni cu cruste relativ mici, de: 3,0 × 3,0 × 1,0 mărime.
- 10/V. „ Greutate: 2200 g. Injecție cu 0,025 la kgr. intravenos.
- 12/V. „ Indurațiile înmuiate și micșorate; spirocheți mai puțini.
Greutate: 2150 g. A doua injecție cu 0,01 la kgr. intravenos.
- 2/VII. „ Vindecat.
- IX. 5/X. 909. Infectate ambele testicule.
- 31/X. „ Pe ambele părți ulcerații îndurate cu cruste; nu supurează.
- 4/XII. „ Ulcerațiile neschimbate cu foarte mulți spirili. Greutate: 2200 gr. Injecție cu 0,025 g. la kgr. intravenos.
- 14/IV. 910. Vindecare completă.
- X. 2/VIII. 909. Infectate ambele testicule.
- 14/IX. „ Pe ambele părți șancre și infiltrație tare; mulți spirili.
- 20/XI. „ Greutate: 2400 g. Injecție cu 0,015 g. la kgr. intravenos,
- 10/XI. „ Mort de peritonită.
- XI. 30/X. „ Infectate ambele testicule.
- 16/XII. „ In amândouă părțile șancre mari cu mulți spirili (diametrul 2 cm.).
Greutate: 2360 g. Injecție cu 0,015 g. la kgr. intravenos.
- 16/III. 910. Vindecat.
- XII. 18/XII. 909. Infectat testiculul stâng.
- 16/XII. „ Șancru 2 cm. diametru. Infiltrația de grosimea 2 cm.: foarte mulți spirili.
Greutate: 2040 g. Injecție cu 0,01 la kgr. intravenos.
- 14/II. 910. Vindecare completă.

- XIII. 6/XI. 909. Infectat testiculul stâng.
 16/XII. „ Șancru de 1 1/2 cm. cu mulți spirili.
 Greutate: 1880 g. Injecție cu 0,0075 g. la
 kgr. intravenos.
 14/II. 910. Vindecat.
- XIV. 24/I. „ Infectate ambele testicule.
 17/II. „ Șancre (a 1 cm.) pe ambele părți; indu-
 rațiuni.
 4/III. „ Greutate 2930 g. Injecție cu 0,0075 g. la
 kgr., intravenos.
 26/IV. „ Vindecat.
- XV. 24/I. „ Infectate ambele testicule.
 17/II. „ Pe ambele părți șancre de câte 1 cm, cu
 indurațiuni puternice.
 4/III. „ Greutate 2880 g. Injecție cu 0,005 g. la kgr.
 intravenos.
 26/III. „ Vindecat.
- XVI. 8/IV. „ Mort de enterită acută.
 24/I. 910. Infectat pe ambele testicule.
 17/II. „ Pe ambele părți șancre a 1—5 cm.
 30/III. „ În dreapta ulceratie, în stânga indurație
 subcutană. S'au găsit spirocheți în șan-
 cru, în indurațiunea stângă însă nu mai e.
 Greutate: 1640 g. Injecția cu 0,005 g la
 kgr. intravenos.
 5/IV. „ Crusta groasă a căzut, se formează o crustă
 subțire. Umflătura testiculelor se în-
 moaie.
 18/IV. „ Ulceratia aproape vindecată, dar umflarea
 testiculelor aceeași. Din nou foarte mulți
 spirocheți în țesuturi. Așa dar *recidivă*.
- XVII. 24/I. „ Infectate ambele testicule.
 30/III. „ Glandele inguinale umflate, șancre pe-
 amândouă părțile. Foarte mulți spiro-
 cheți în șancre.
 Greutate: 2260 g. Injecția cu 0,004 g. la
 kgr. intravenos,
 18/IV. „ Șancre și mai groase, mulți spirili.
- XVIII—XIX. Au fost tratați cu doze și mai mici (0,003 și
 0,002 g. la kgr.). Spirili, întâi diminuați,
 se înmulțesc din nou. Șancrul rămâne
 aproape neschimbat.

53.295

Din aceste experiențe reese că, injectând o doză suficientă, se produce distrugerea imediată și completă a spirocheților printr'o singură injecție, așa că șancru se vindecă total în 2—3 săptămâni.

Aplicând doze de 0,015 spirocheții au dispărut a doua zi după injecție; la doze de 0,01—0,005 spirocheții mai persistă două zile în număr redus. Intrebuințând doze și mai scăzute, spirocheții dispar parțial fără a fi însă complet eliminați.

Și aspectul clinic al șancrului variază în proporție cu dozele administrate; în ultimul caz el scădea fără a fi vindecat. No. IX tratat cu 0,035 g. mai acuza existența spirocheților o zi după injecție, șancrul era însă enorm la acest animal și rana foarte purulentă.

Cicatrizarea durează de obicei 2—3 săptămâni. Ea variază după mărimea șancrului și purulența ranei.

Disparația spirocheților este un indice mult mai pozitiv al vindecării decât cicatrizarea ranei.

Limita dozei imediat sterilizante este deci cuprinsă între 0,015—0,01 la kgr.

Doza suportabilă în injecțiile intravenoase fiind 0,1 la kgr. rap. $\frac{C}{T} = \frac{1}{7} - \frac{1}{10}$.

În experiențele făcute nu se observă recidiva nici chiar la animalele tratate cu doze mai mici (până la 0,0075), și la care se mai pot constata spirocheți câteva zile în urma tratamentului.

Se pot deci realiza vindecări și cu doze ce nu distrug imediat totalitatea spirocheților XIII—XV.

Limita inferioară a dozei ce distruge în câteva zile spirilii producând simultan vindecarea completă este deci 0,05.

Când modificările sifilitice sunt însă excepțional de intense, doza precedentă e insuficientă și apare recidiva.

În afară de dioxidiamidoarsenobenzen s'au mai întrebuințat și alți compuși arsenicali la tratarea sifilisului scrotului la iepuri, din care citez pe scurt următorii:

C. Cercetările făcute cu arsenofenilglicina

Ca și în tratamentul spirilozei găinilor acțiunea arsenofenilglicinei e și aici mult mai lentă ca aceea a dioxidiamidoarsenobenzenului.

Chiar doze relativ mari (0,05—0,1 g. la kgr.) nu produc decât imobilitatea spirocheților în ziua a doua și deabia după câteva zile dispariția lor completă.

Distrugerea imediată a spirililor n'am realizat-o decât cu doze de 0,15 g. la kgr.

Doze de 0,03 produc imobilitatea spirocheților după 3 zile, dispariția lor însă uneori după 13 zile.

Cu toată sterilizarea lentă s'a putut totuși realiza vindecarea unui caz astfel tratat. În orice caz acțiunea remediantă a arsenofenilglicinei este mult inferioară acelei a dioxidiamidoarsenobenzenului.

D. Cercetări cu oxidul de amidofenilarsen

Spre deosebire de arsenofenilglicină efectul acestei substanțe este imediat, însă de scurtă durată.

Cu doze mici se semnalează însă descori recidiva.

Într'un caz însă doza de 0,003 g. la kgr. a distrus imediat spirocheții, realizând simultan vindecarea completă.

Pe cât e însă de activă această substanță pe atât e de toxică.

Raportul „dozei curative“ către „doza tolerată“ este :

$$\frac{C}{T} = \frac{0,003}{0,005} = \frac{1}{5}$$

El e deci și mai puțin favorabil ca la dioxidiamidoarsenobenzen.

Aceste rezultate sunt identice cu acelea obținute în spiriloza galenică.

Nu menționez aici rezultatele obținute cu alți compuși arsenicali.

Dintre toate substanțele aplicate însă dioxidiamidoarsenobenzenul a dat rezultatele cele mai bune.



INCHIEIERE

După cum reiese din experiențele făcute „in vitro“ și pe animale, spirocheții probabil posedă un șir întreg de chemoceptori. In chemoterapie se ia în considerațiune numai acei receptori a căror aviditate către grupul atomic al chimicalilor este mai puternică decât al receptorilor similari din organismul în care se adăpostesc spirocheții.

Din acest punct de vedere sunt la spirocheți (întru cât permit experiențele făcute până acuma) de constatat mai important :

1) Arsenoceptorul,

2) Oxiamidoceptorul,

la care se mai poate adăoga și Halogenoceptorul.

Nu este însă exclus ca cercetările viitoare să pună în evidență și alți chemoceptori importanți pentru diferitele specii de spirocheți.

Din experiențele făcute rezultă că dioxidiamidoarsenobenzenul ne oferă mijlocul de a ataca astfel cele 2 chemoceptoare ale spirocheților, ca să se producă ușor distrugerea paraziților din organism, fără a-l periclita simultan pe acesta. El permite deci vindecarea radicală a animalelor infectate cu spirocheți.

Sunt însă conștient de faptul că prin aceasta nu e dovedită eficacitatea remediei la bolnavi.

Cert este însă că experiențele precedente sunt indicii prețioase în calea ce va trebui urmată pentru realizarea unei terapii specifice a boalelor spirochetice.

Profesorului Ehrlich ccre a stimulat și a susținut această lucrare îi exprim aci viile mele mulțumiri.



Din „The Laboratories of The Rockefeller Institut for Medical
Research New-York“

COMUNICARE PRELIMINARĂ
DESPRE
ACȚIUNEA PREPARATULUI LUI EHRLICH „606“
ASUPRA
SPIROCHETEI PERTENUIS
IN
ORGANISMUL ANIMAL
DE
Dr. HENRY I. NICHOLS
Din corpul medical al armatei Statelor-Unite

Tratamentul obicinuit al Framboesiei cu iodura de potasiu și mercur e atât de anevoios, ca rezultatele optime obținute cu o singură injecție 606 în tratamentul boalelor spirochetice ca sifilisul, febra recurentă și spiriloza galeenică, au condus la aplicarea principiului Ehrlich „Therapia sterilisans magna“ și în cazuri de Framboesie.

Introducerea unui remediu în terapia omului, necesitează din diferite motive, experimentarea lui prealabilă pe cât posibil de extensă asupra animalelor.

Până acum virusul Framboesiei a putut fi inoculat numai maimuțelor. S'au inoculat până acum cu succes diferite spețe ale acestor animale de către Castellani în Ceylon, Ashburn și Craig în Filipine, Neisser, Halberstädter și Bauermann în Iava.

De fapt inocularea produce îmbolnăvirea animalelor, reacția aceasta este însă mai mult superficială, de oarece reacția complementară nu apare de cât târziu, cu constatare de foarte puțin spirocheți.

Inoculând virusul în testicule, am reușit să infectez cu spirocheții Framboesiei pe iepuri.

Boala astfel provocată constituie un material prim exce-

lent pentru încercările de vindecare, alcătuind o cultură pură și abundentă de spirocheți, reacția serului producând-o repede și intens, și organul putând ușor fi excizat și examinat.

De altfel iepurii rezistă mai bine și sunt mai puțin refractari tratamentului ca maimuțele.

Spirocheții utilizați în cercetările mele derivă dela un soldat negru din Filipine, care a suferit de 3 ori de Framboesie caracteristică, cu erupțiuni generale.

Virusul l'am inoculat mai întâi unei maimuțe în sprânceană și l'am transmis apoi asupra testiculelor iepurilor.

Trei iepuri din prima generație acuză infecția după o incubajie de 41 zile. Inocularea s'a efectuat apoi succesiv asupra diferitelor animale.

Am realizat astfel a 7-a generație de iepuri, reducând durata incubajiei la 12 zile.

O dare de seamă detaliată în această direcție, va apare curând în „The Journal of Experimental Medicine”.

Modificarea patologică pare a se deosebi de cea a sifilomului testiculului iepurelui numai în intensitate, ea consta într'o tumoare edematică a testiculelor de mărimea unui bob de fasole până la cea a unei măsline.

Extragând o picătură cu pipeta capilară și cercetând-o la microscop, se obține o imagine perfectă.

Secțiunile preparate de Levaditi sunt de asemenea uimitoare.

Boala durează 4—6 săptămâni, reacția Wassermann apare în săptămâna întâia sau a doua.

Starea generală e satisfăcătoare.

Preparatul 606 este clorhidratul de dioxidiamidoarsenobenzen. El constituie o pulbere galbenă care se păstrează în tubulețe închise în care s'a făcut prealabil vid.

Pentru fiecare injecție se prepară o soluție proaspătă în formă de sare sodică.

Următoarele încercări s'au efectuat în scopul de a cerceta acțiunea acestei substanțe asupra spirocheților Framboesiei.

Animale supuse tratamentului.

No. I. Infectat testiculul stâng. La 6 zile se simte un nodul dur și la examenul făcut se găsește spirocheți. Injectat : 0,0045 g. la kgr. pe cale intravenoasă. Testiculul extirpat. Nici o modificare. Spirocheții au dispărut, reacția serului negativă.

No. XV. Infectat testiculul drept. Tratamentul identic cu precedentul pe cale intravenoasă. Mort cu testiculul nemodificat.

No. XVII. Infectat testiculul stâng, cu virusul numărului IV generația două, la examinarea microscopică se constată spirocheți. Tratamentul ca mai sus, însă subcutanat. Castrat, testiculul nemodificat. Reacția serului negativă.

No. XXI. Infectat testiculul drept, cu virusul animalului (generația treia) se constată spirocheți. Tratamentul identic cu precedentul însă intravenos. Castrat. Nu se constată alterări patologice a testiculului. Reacția serului negativă.

Unele animale dau serodiagnostic câte-va zile după extirparea testiculului infectat.

24 ore după aplicarea tratamentului nu se mai puteau constata spirocheți. Modificările în testicule dispar după 2—3 zile și exceptând ultimul caz, nu mai apărea în nici unul reacția complimentului.

La animalele nesupuse însă tratamentului, modificările patologice persistă câte-va săptămâni și reacția serului apare după 2—3 din ele.

Animalele tratate au putut deci fi vindecate radical printr-o singură injecție.

Doza tolerată este 20—25 ori mai mare ca cea întrebuințată în tratamentul precedent la iepuri.

De asemenea s'a inoculat 3 maimuțe în sprincene și s'au supus unui tratament analog. Alterările patologice dispăreau complet după 21 zile.

Ar fi de dorit să se aplice acest tratament în coloniile noastre trupelor, unde indigenii și adeseori chiar Europeanii sunt frecvent expuși infecțiilor.



Chemoterapia febrei recurente

DE

JULIUS IVERSEN (St.-Petersburg)

Anul trecut am reușit să stabilesc în mod evident acțiunea spirolocidă a atoxilului și în special a arsacetinei asupra spirocheților febrei recurente, servindu-mă de un material experimental destul de mare.

Am putut demonstra astfel că aplicarea ultimului compus înlătura în majoritatea cazurilor recidiva, adică prin una sau mai multe injecțiuni făcute cu el se determină distrugerea paraziților din organism.

Acest fapt face foarte probabilă ipoteza, că ideia Therapiei „sterilisans magna” a organismului infectat, în sensul concepției lui Ehrlich, e realizabilă în febra recurentă.

Cercetările ce le-am făcut în această direcție mi-au arătat că dela 15 % din bolnavi a dispărut infecția fără recidivă în urma tratamentului atoxilic, în 52 % în urma aceluia arsacetinic.

În mod evident reese aceasta din rezultatul examenului care ne-a dat grafica temperaturilor luate după tratamentul făcut simptomatic, cu atoxil și cu 606. Mai decisivă era însă impresia ce o face în mod subiectiv tratamentul la patul bolnavilor,

Acest tratament n'a demonstrat numai efectul medicamentos al compușilor arsenicali întrebuințați, ci a pus simultan în evidență detalii, care au arătat analogic acțiunea lor asupra tripanosomului, și a spirocheților febrei recurente.

Astfel acele cazuri în care se ivea un al doilea acces, chiar în urma unui tratament energic cu arsacetina, nu mai erau influențate de arsacetina.

Probabil că generația spirocheților recidivi devenise sta-

bilă față de arsacetină, pierzând aviditatea arsenoceptorilor lor, în mod analog cum o demonstrase Ehrlich pentru Tripanosome.

Se prevedea în baza acestor observații că întreaga teorie a chemoterapiei moderne, datorită cercetărilor tripanosomice, va fi aplicabilă și febrei recurente.

Eram deci încântat de propunerea profesorului Ehrlich de a aplica noul său preparat, diclorhidratul dioxidiamidoarsenobenzenului în terapia febrei recurente.

Acest remediu a dat rezultate excelente aplicat fiind șoarecilor și șobolanilor infectați cu recurrens, la care, precum a arătat-o dr. Hata, o singură injecție producea vindecarea completă.

Am putut deci imediat aplica tratamentul la bolnavii febrei recurente, grație gentileței profesorului Ehrlich, care m'a inițiat cât se poate de minuțios asupra modului de întrebuințare a acestui compus și a dozei sale toxice, lucru pentru care îi exprim aci vtile mele mulțumiri.

La început nu dispuneam de cât de un număr restrâns de bolnavi, epidemia începând de abia iarna; n'am putut trata în consecință de cât 58 cazuri în spitalul Bolkin.

Epidemia din anul acesta nu poate fi considerată gravă, prevalând cazurile ușoare sau medii. S'au observat însă 5—6 cazuri grele cu icter.

S'au supus observațiilor numai pacienți, în sângele căroro s'au putut constata sigur spirocheți și care n'au fost tratați prealabil.

Diclorhidratul dioxidiamidoarsenobenzenului, e un praf gălbui, ce se păstrează în tub închis. El trebuie transformat în sare sodică înainte de întrebuințare. Procedeu acestuia necesită o îndemânare oarecare.

Datorită indicațiilor profesorului Ehrlich, încercările mi-au reușit însă bine.

Substanța se injecta întâi în soluții de $\frac{1}{2}$ —2%. Soluțiile de 1% par însă preferabile. Primele cazuri le-am tratat subcutan făcând injecția sub omoplate.

Din cauza proprietăților indurative ale substanței, am trecut însă la injecțiile intramusculare în fessă, mai lesne suportate de pacienți.

În afară de dureri ce variază individual 36—48 ore după

injecție, se manifestă îndurațiuni în fessă ce împedecă șederea timp 4—6 zile.

Experiențele ulterioare vor reduce probabil aceste desavantaje la un minimum, prin îndemânarea câștigată în răs-timp în prepararea soluțiilor.

Prin băi și comprese s'a activat resorbția infiltratelor, abcese nu s'au observat.

Doza injectată era de 0,05—0,04 g. substanță solidă, bolnavii se injectau deci simultan în ambele fesse cu 10—20 cm. c. ale soluției respective.

De obicei făceam injecție în a 4-a sau 5-a zi a boalei, într'un caz am putut-o efectua a doua zi, în altele a treia zi.

Din când în când sustrăgeam un pacient tratamentului, pentru a putea controla astfel numărul și intensitatea paroxismelor.

Din cei 8 bolnavi supuși acestui control, toți au avut câte două accese, unii însă chiar trei și patru.

Durata observațiunei era în genere de 24 zile, unele cazuri le-am urmărit însă 3 luni.

De oarece acest remediu nu se administrase încă omului, era firesc să încep cu doze mici.

Primele 3 cazuri s'au injectat cu 0,05 g. și 0,1 g.

Aceste doze minimale n'au produs vindecarea boalei, din contra: toate 3 cazurile au avut câte 2 până la 3 accese, ce au durat la unul 120 de ore, cu spirocheji abundenți în sânge.

În două din aceste cazuri s'a observat însă o apirexie prelungită, de 14 zile spre deosebire de cazurile netratate unde durează de obicei 7—8 zile.

Faptul că numărul spirochejilor crește cu toată aplicarea tratamentului, corespunde fenomenului observat de Browning, care a confirmat o asemenea creștere a tripanosomilor, în cazul întrebuițării dozelor subterapeutice.

Am trecut apoi succesiv la doze mai mari și restul pacienților au fost injectați cu doze de 0,25—0,3 g. arsenobenzen. La 4 bolnavi am aplicat chiar 0,4 g.

Grație acestor doze mărite am vindecat până acum 55 cazuri de febră recurentă, dintre care 37 au fost infectate în timpul primului acces, și 11 în timpul accesului al doilea, toți intramuscular în fessă. În 7 cazuri însă am efectuat injecția în timpul accesului, intravenos.

Scăderea critică a temperaturii și dispariția spirochejilor

din sânge s'a manifestat la toți 55 bolnavi după o singură injecție cu arsenobenzen.

Scăderea de temperatură se produce 7—14 cel târziu 20 ore după injecție, simultan cu o transpirație abundentă fără colaps, și spirocheții care existau în mare număr în sânge nu mai pot fi constatați în el.

Pentru a putea stabili exact timpul dispariției spirocheților, am cercetat la unele cazuri, în fiecare oră temperatura, pulsul și sângele, 24 ore după injecție.

Din aceste observații rezultă că spirocheții dispar patru, șapte sau cel târziu 10 ore după injecție, total din sânge, în care nu mai pot fi constatați.

Puterea colorantă a spirocheților scade scurt timp înaintea dispariției lor.

În primele ore apar intens colorate, după 5—7 ore palide și indistincte.

3—4 ore după injecție mai toți bolnavii sunt supuși unui fior de $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ oră, temperatura crește puțin, apoi se produce un fel de perturbație critică, în urma căreia temperatura scade sub cea normală, scăderea fiind însoțită de transpirații abundente.

În această criză dispar toate simptomele subiective ale boalei, durerile de cap și ale extremităților și bolnavii dorm în decursul nopții.

Dimineața mai toți se simt bine, unii se plâng însă de amețeli, care sunt de obicei frecvente în urma unor asemenea scăderi de temperatură.

În urină nu se găsește nici zahăr, nici albumină.

După 2—3 zile cei mai mulți dintre bolnavi se plâng însă de dureri în locurile injectate și temperatura variază între $37,5^{\circ}$ — 38° în decursul a 1—2 zile în 15% din cazuri.

Nu s'au observat spirocheți în timpul acestor mici creșteri de temperatură.

Decursul ulterior al boalei nu prezintă nimic extraordinar, temperatura e normală și, punct foarte important al observațiilor noastre, în 92% din cazuri nu s'a ivit o singură recidivă, bolnavii fiind definitiv scăpați de infecție în urma unei singure injecțiuni.

La 55 de cazuri am semnalat 4 de recidivă, adică aproape 8% .

Numai în unul din aceste 4 cazuri s-au găsit spirocheți în:

timpul recidivei, în celelalte 3 n-au putut fi constatați chiar în urma unor minuțioase cercetări.

Recidiva era de scurtă durată la 2 din aceste 3 cazuri, 24—48 ore, cazul al treilea a acuzat însă febra timp de 144 ore fără spirocheți în sânge.

În două din ultimele cazuri s-a observat o mică creștere de temperatură, în urma unei apirexii de 10 zile, de 6—12 ore durată, fără neajunsuri subiective.

Aceste două cazuri au fost injectate cu arsenobenzen în prima zi a accesului al doilea, când s-au putut constata cu greu numai puțini spirocheți.

Observația din urma mi se pare în deosebi interesantă, ea constituind oare-cum un exemplu contradictoriu principiului „Ictus immunisatorius” emis de Ehrlich, căci în ambele cazuri agentul sterilizant fiind injectat în prima fază a accesului, găsea cantități insuficiente de paraziți în sânge.

Pentru a determina dacă arsenobenzenul înlătură recidiva, când se injectează în prima apirexie, am injectat unui pacient în ziua 3-a a primei apirexii 0,3 g. arsenobenzen. Recidiva n-a apărut în acest caz.

Intr'un caz am observat o reinfecțiune.

Pacienta, căreia i se injectase, în timpul primului acces 0,3 g. arsenobenzen, intramuscular, s'a eliberat complet restabilită, după o apirexie de 26 zile.

14 zile în urmă, adică în a 40-a zi a boalei, ea s-a prezentat din nou.

De astă dată sângele conținea mulți spirocheți și pacienta a avut un acces de 5 zile.

Eu cred că e vorba de o reinfecțiune în cazul de față. O dovadă o constituie cantitatea mare de spirocheți găsiți în sânge.

Injecțiile nu exercită, în afară de durerile provocate în fessă, mai cu seamă la alcoolici, alte acțiuni secundare nefaste de exemplu asupra ochilor sau rinichilor.

Intr'un caz s'au observat fenomene, datorite probabil unei idiosincrazii.

Cazul e foarte complicat, fiind vorba de o alcoolică, ce fusese supusă unui tratament hidrargiric cu 10 ani în urmă; 14 ore după injecția făcută cu 0,3 g. arsenobenzen, s'a ivit criza și spirocheții foarte numeroși la început, dispăruseră.

A patra zi temperatura se urcase la $38,2^{\circ}$ și cazul făcea impresia unei infecțiuni secundare cu dublă bronchopneumonie. Eritemul nehemoragic, se putea considera ca exantem de scarlatină. Decursul ulterior al boalei însă cu nefrita acută, edemul corpului, umflarea ficatului și hemoragii ale pielii, caracterizează cazul ca idiosincrazie, asemenea fenomene neputând fi observate prin aplicarea acestui tratament în alte cazuri. De oarece autopsia a arătat arterioscleroza, miocardită, degenerescență grasoasă a ficatului și alte alterări intense ale organelor principale, trebuie să admitem că desnodământul fatal era consecința multor momente nefericite anterioare.

Mortalitatea medie în febra recurentă (5%) făcea să se prevadă la numărul bolnavilor tratați de noi 2—3 decese.

Grație noului tratament nu s'a semnalat nici un deces, exceptând cazul ultim de idiosincrazie.

Pentru a evita durerile ce se manifestau în urma injecțiilor intramusculare de arsenobenzen, și cari nu s'au putut ameliora prin anestezie sau narcoză, am trecut la injecțiile intravenoase.

În acest scop dizolv doza întreagă în 15 cm. c. apă, ca și la injecțiile intramusculare, adaug sodă picătură cu picătură, până la dizolvarea precipitatului și neutralizez excesul de sodă cu acid acetic 1% .

Această soluție o adaug la $\frac{1}{2}$ litru soluție fiziologică de clorură de sodiu încălzită la 40° .

Agit energic sticla (aparat de infuziune), și injectez cu siringa direct în vîna cubitală, în mod analog cum se injectează clorura de sodiu în cazurile de holeră. Aceste injecțiuni nu sunt dureroase și n'au acțiuni secundare grave. Bolnavii nici nu simt injecția.

În modul acesta am tratat 7 pacienți cu rezultate strălucite,

La 6 din ei am făcut injecția cu 0,22—0,24 g. arsenobenzen. La al șaptelea, unui băiat de 12 ani, i-am administrat 0,17 g. în formă de soluție de clorură de sodiu, ($\frac{1}{2}$ litru) intravenos.

Acțiunea se manifestă în ultimele cazuri cu 4 ore înainte ca la cei cărora s'a făcut injecții intramusculare în fessă. Fiorul începe $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ oră după prima injecție. Unul din bolnavi nici nu l'a avut.

Temperatura scade după $5\frac{1}{2}$, 7 și 10 ore.

Nici unul din bolnavi n'a avut albumină în urină.

De asemenea nu se observă creștere de temperatură, recidivă etc. Bolnavii sunt deci complet restabiliți după criză.

Aplicarea injecțiilor intravenoase, constituie după mine, un procedeu ideal, în febra recurentă, ea fiind lipsită de acțiuni secundare displăcute și manifestând efectul înainte cu 4 ore decât cele subcutanate.

Deduc următoarele din observațiile precedente:

1. Sarea de sodiu a dioxidiamidoarsenobenzenului, administrată, în orice zi la oricare acces al bolnavilor de febră recurentă, determină dispariția accesului după 7,14 sau cel târziu 20 ore, evitând recidiva în 92 % din cazuri, adică o singură injecție e suficientă sterilizării sângelui unui om, infectat cu spirochetii febrei recurente.

2. Doza terapeutică a febrei recurente e de 0,2—0,3 g.

3. 4—10 ore după injecția unor asemenea cantități spirochetei dispar complet din sânge și nu mai pot fi constatate.

4. Temperatura scade succesiv după injecție în decursul de 7—14 ore, cel mai târziu 20 ore sub cea normală. Simultan se observă transpirații abundente fără collaps.

5. Dioxidiamidoarsenobenzenul exercită în majoritatea cazurilor acțiuni locale, ale locurilor injectate, ce să manifestau prin dureri și infiltrații, care variază cu individualitatea pacientului, perzistând uneori multă vreme.

6. Injecțiile intravenoase se efectuează fără dureri, nu au acțiuni secundare neplăcute, și își manifestă efectul cu 3—4 ore înaintea celor intramusculare.

Numărul observațiilor pentru acest studiu au fost relativ puține.

De asemenea comparația curbelor aratau acțiunea intensă a dioxidiamidoarsenobenzenului în raport cu atoxilul și arsacetina.

Din această scurtă dare de seamă rezultă, că abstracție făcând de acțiunea chininei în tratamentul malariei, terapia boalelor infecțioase acute, înregistrează acum pentru prima oară dovada strălucită a unui remediu de acțiune specific-parazitică, ce poate fi demonstrată, a oculos.

Scăderea critică a temperaturii n'ar fi datorită acțiunei antipiretice, căci arsenobenzenul injectat în două cazuri de pneumonie crupoasă nu exercită o acțiune apreciabilă asupra temperaturii, nici asupra mersului ulterior al boalei.

Mai decisivă e în această direcție dispariția spirocheților însăși.

Întâi sunt distruși spirocheții, pe urmă se manifestă cu precizie matematică criza, și simptomele patologice dispar deodată.

În tratamentul arsacetinic al febrei recurente, se constată adesea albumină în urină.

Atribuiam anul trecut acest fenomen acțiunii dăunătoare ce o exercită toxinele secretate de spirocheți asupra rinichilor.

Revin acum asupra acestei interpretări, de oarece acțiunea arsenobenzenului ne arată, că cu toate că se distrug miliarde de spirocheți în puține ore după injecție, nu se constată albumina în urină, nici alte simptome ce ar indica acțiunea endotoxinelor, care sau nu există la febra recurentă ca atari, sau dacă există sunt inofensive.

De oarece am reușit să înlătur, grație injecțiilor intravenoase, neajunsurile modului de întrebuințare a noului remediu, pot confirma, că dioxidiamidoarsenobenzenul e un remediu ce distruge cu siguranță matematică spirocheții din sânge, fără a periclita organismul în care se introduce, și care demonstrează prin efectul său strălucit, posibilitatea, terapiei, „sterilisans magna” în febra recurentă, promițând astfel chemoterapiei moderne evoluția cuvenită. Urmează apoi 30 observațiuni pe scurt a bolnavilor tratați dintre cari 3 cu doză subterapeutică, 30 cu doză terapeutică, dintre care 22 cazuri, tratate a 3-a zi după primul acces și 8 cazuri tratate a 2-a și a 3-a zi după al doilea acces.

O scurtă comunicare asupra cazurilor de febră recurentă tratate în „Cairo Infectious Hospital“

de

Dr. Blüter și Dr. Dreyer (Cairo)

De la întâi Ianuarie până la începutul lui Iulie, s'au tratat în „Cairo Infectious Hospital“ 85 de cazuri de febră recurentă.

Din acestea s'au tratat 31 simptomatic, 41 cu atoxil, 13 cu dioxidiamidoarsenobenzen.

Rezultatele obținute sunt următoarele:

În cele 31 cazuri tratate simptomatic se înregistrează 18 recidive, 12 fără recidivă, și unul mortal. Moartea a survenit o oră după primirea în spital.

În tratamentul atoxilic numărul recidivelor a fost de 50%. Nu s'a înregistrat nici un deces, în patru cazuri s'a observat o slăbire a vederii.

Tratamentul atoxilic e anevoios, atât pentru pacienți cât și pentru medic, pentru că necesită o serie de mai multe injecțiuni. El nici nu scurtează nici nu slăbește accesul, și nu servește ca mijloc preventiv contra recidivei.

Ast-fel am observat numeroase cazuri, cari, tratate în timpul primei recidive, au trecut totuși și prin a doua; în altele s'a făcut injecția în timpul primului acces, ceea ce n'a înlăturat apariția a două recidive.

Din cauza acestor manifestări, precum și din aceia a alterărilor vederii, ce survine în urma întrebuințării acestui remediu, credem că el trebuie să fie supus unor cercetări minuțioase prealabile, înainte de a expune pacienții pericolului unui asemenea tratament, mai ales în cazul unei boli atât de grave ca febra recurentă.

Numărul pacienților tratați cu dioxidiamidoarsenobenzenul (606) este foarte mic.

Când am fost în situațiunea de a încerca acest nou medicament, numărul bolnavilor de febră recurentă a început să scadă în spital, astfel am putut să tratăm numai 13 cazuri cu acest medicament. Nouă bolnavi au fost injectați în primul acces intramuscular.

Dintre aceștia 5 au părăsit spitalul fără a mai fi avut

vre-o recidivă, pe când 4 au rămas încă în tratament având temperatura normală.

În 3 cazuri s'a injectat intramuscular în timpul primei recidive. Unul dintre bolnavi a fost vindecat și concediat fără recidivă, ceilalți 2 au rămas în spital cu temperatura normală.

Un bolnav a fost tratat în a 4-a zi a primului acces cu injecție intravenoasă și se află încă în spital.

Dioxidiamidoarsenobenzolul are o acțiune foarte rapidă. Prin injecțiunile intramusculare el determină o scădere a temperaturii (sub cea normală) după 24, rareori după 36 ore.

Acțiunea lui pare a fi sigură, cu toate că numărul cazurilor tratate până acum e mic, rezultatele optime obținute la toate, garantează totuși eficacitatea lui.

Neajunsul lui este aplicarea lui intramusculară, care cauzează dureri ce durează 7—14 zile și cari sunt foarte intense în primele 5—6 zile.

Pacienții suferă atât de mult că le e adesea ori imposibil de a sta culcați pe spate, de a ședea sau de a umbla.

În unele cazuri, am încercat a ameliora această stare, administrând bolnavilor morfină. De oarce n'am dispus de Eusomina, al cărei amestec cu 606 e recomandat de profesorul Ehrlich, am căutat s'o înlocuim cu cocaină. Adăugând 0,03 din această substanță n'am înregistrat rezultate satisfăcătoare. Durerile încetau 12—14 ore după injecție, reapăreau însă imediat după dispariția cocainei.

Pentru a înlătura acest neajuns al injecțiilor intramusculare, am trecut la cele intravenoase recomandate de profesorul Ehrlich. Primul caz căruia i-am aplicat acest procedeu, era un deținut, adus la spital în ziua 4-a a accesului. Înaintea aplicării tratamentului, temperatura lui era de 40° c. și sângele cercetat la microscop acuza un număr foarte mare de spirocheți. Injecțiunea a fost nedureroasă și temperatura scăzuse după 3 ore la cea normală. Pe urmă s'a cercetat minuțios sângele, din care spirocheții dispăruseră cu desăvârșire. Dimineata temperatura era normală și bolnavul complet restabilit. El a declarat a fi dormit bine și a nu fi simțit de loc dureri.

În urma acestui caz unic nu putem conchide bine înțeles nimic decisiv, credem însă că noul remediu va da rezultate eminente dacă procedeul intravenos se va dovedi inofensiv.

CONCLUZIUNI FINALE

DE

Prof. PAUL EHRLICH

În prezenta lucrare sunt sintetizate rezultatele obținute în decursul mai multor ani, în urmărirea unui țel determinat, care m-a preocupat din primele faze ale vieții mele medicale.

În semestrul al treilea studiul lucrării lui Heubel asupra intoxicărilor saturnine, îmi sugeră într-o câlva idee, că cercetarea modului cum se repartizează agenții medicamentoși în organism, ar fi de o importanță capitală în evoluția terapiei. Această idee mă fascinase într-atâta că mă făcu să deviez de la norma obicinuită a studiilor, consacrandu-mi timpul exclusiv aprofundării ei.

Aveam însă chiar atunci convingerea că repartizarea agenților medicamentoși în organism constituie faza intermediară a corelațiunii ce există între compoziția lor chimică și acțiunea lor fiziologică.

Problema era foarte aridă, nefiind vorba numai de identificarea substanțelor localizate în diferite organe, — lucru ce se putea ușor realiza grație analizei chimice — ci de cercetarea acestor substanțe în ultimele și cele mai fine particule, arătând astfel „de sedibus et causis morborum” în celulă.

În întregul domeniu al acestor cercetări domnește un principiu simplu aproape evident. Legea chimică ; *corpora non agunt nisi liquida*, își are antiteza și în chemoterapie : *corpora non agunt nisi fixata*. Sau aplicând acest principiu general, cazului nostru special : paraziții nu sunt distruși decât de acele substanțe pe care le pot incorpora grație unei afinități oarecare.

Aceste corpuri se numesc *parazitotrope*. Paralel cu această acțiune microbicidă corpurile parazitotrope mai exercită și una distructivă asupra unor anumite organe, în virtutea naturei lor toxice : ele sunt deci simultan și *organotrope*.

Este deci evident, că numai acele substanțe pot fi întrebuințate ca agenți medicamentoși, în care acțiunea organotropă nu prevalează asupra celei parazitotrope.

Indicii prețioși a dat în această direcție, cercetarea mecanismului fixării agenților medicamentoși în țesuturi.

Rezultate concordante s'a obținut mai cu seamă în studiile făcute asupra diferitelor specii de tripanosome și în special asupra speciilor stabile față de substanțele parazitotrope.

Din cele câteva mii de substanțe chimice utilizate în acest scop, numai o parte s'a arătat propice anihilării infecțiilor cauzate de tripanosome. Acest număr minimal se poate sistematiza în următoarele 3 grupe :

1. *Compușii arsenicali* în următoarea ordine cronologică : acid arsenios, atoxil, produșii de substituție ai acidului fenil-arsinic, arsacetina, arsenofenilglicina și 606.

2, *Coloranți azoici* : roșu de tripan obținut de Dr. v. Weinberg și cercetat de către Schiga și mine, albastrul de tripan și violetul de tripan, preparat de Mesnil.

3. *Coloranții din seria trifenilmetanului* : parafuxină, violetul de metil, pironina și alte substanțe preparate de dr. Benda.

Față de fiecare din aceste grupe s'au obținut culturi de o stabilitate (rezistență) specifică.

Astfel, o speță stabilă, față de fuxina și materiile colorante similare, reacționează cu coloranții azoici și compușii arsenicali.

Acest fel de a se comporta a tripanosomului, și în special a speciei stabile față de atoxil și arsacetină, îndreptățește întru cîtva ipoteza, că în protoplazma lui celulară, ar exista niște grupări funcționale, denumite *chemoceptoare*, care avînd o afinitate specială pentru anumiții compuși chimici, servesc acestora ca fixatori în celulă. Astfel compușii arsenicului sunt fixați de un *chemoceptor* special, a cărui afinitate se manifestă numai față de arsenicul trivalent. El a fost denumit *arsenoceptor*.

Stabilitatea unor anumite specii de tripanosome, față de anumiți compuși chimici, nu se datorește dis-

poziției chemoceptorului din masa lor celulară, ci numai unei scăderi de afinitate către radicalul chimic respectiv.

Așa se explică de ce spețele stabile de tripanosome necesită un exces de compus arsenical la desinfectare, căci afinitatea chemoceptoarelor lor, nu poate fi stimulată decât printr'un exces de reactiv.

Între substanțele parazitotrope pentru tripanosome, sunt de o importanță capitală derivații acidului fenilarsinic.

În 1903 *Laveran* arată că acidul arsenios exercită acțiunea microbicidă asupra tripanosomului, dar că această acțiune nu e destul de energică pentru a determina vindecarea boalei. În 1905, *Thomas* și *Breinl* demonstrează însă, că atoxilul exercita o acțiune vădită asupra tripanosomului în urma experiențelor făcute asupra diferitelor animale. Atoxilul a fost preparat în Germania de către fabricile unite din Charlottenburg. Acțiunea lui toxică a fost studiată de *Blumenthal*, (cea terapeutică de *Lassar*).

Și eu am întrebuințat, în colaborare cu Dr. *Schiga*, atoxilul, în primele studii asupra tripanosomului, l'am părăsit însă în urma rezultatelor negative obținute cu el in vitro.

Rezultatele obținute de *Thomas* și *Breinl* m'au determinat a relua studiu atoxilului, propunându-mi de a cerceta care din produșii lui de substituție realizează efectul minim de toxicitate și maxim terapeutic.

Admițând însă compoziția anilidică a atoxilului șansele de a realiza aceste condițiuni favorabile erau foarte dubioase, căci substituirea hidrogenului aminic printr-un radical acid, micșorează sau anihilează aproape reacțiunile caracteristice ale amidogenului, iar pe de altă parte sciziunea grupărei anilidice se efectuează foarte ușor.

Era deci surprinzător, că acidul azotos să producă diazotarea acestei presupuse anilide, dând un compus diazoic, care s'a identificat prin trecerea lui în materii colorante azoice din seria galben-roșu — orange, și care mai conținea totuși în complexul lui molecular, radicalul acidului arsenic.

De oare-ce însă și o altă anilidă anorganică, anilida acidului sulfuric sau acidul fenil sulfaminic, se comportă la fel, adică trece prin diazotare în acidul diazobenzeusulfonic, se putea admite ca aceasta ar fi o reacție generală a acestor corpuri, la care diazotarea se efectuează în urma unei prealabile transpoziții moleculare a radicalului acid în poziția *para* față de amidogen. (Transpozițiile moleculare în *para* sunt de alt-fel foarte frecvente la aminele substituie arilice).

O cercetare amănunțită ce-am făcut-o împreună cu Dr. Bertheim asupra atoxilului — descoperit acum 30 ani de Bechamp — a arătat însă că constituția lui nu corespunde acelei unei anilide anorganice, ci că el este *sarea de sodiu a acidului p. aminofenilarșinic*.

Acest acid ia naștere prin încălzirea arseniatului de fenil, în mod analog cum se formează acidul *p. aminobenzensulfonic* prin încălzirea sulfatului de anilină. Prin analogie cu ultimul (acidul sulfanilic) compusul arsenical a fost denumit *acid arsanilic*.

Recunoașterea faptului că atoxilul nu este o anilidă instabilă și indiferentă, ci un derivat aminic a acidului fenilarșinic, deci un compus stabil și activ, a deschis orizonturi cu totul noi cercetărilor chimice și biologice.

Căci grație transformărilor efectuate asupra grăurei aminice, s'a putut prepara o întreagă serie de corpi, al căror nucleu fundamental este acidul fenilarșinic.

Încercările empirice au fost, astfel, înlocuite prin sinteza chimică.

Principiul meu terapeutic constă în a produce, plecând dela substanțe terapeutic-actieve, cât mai mulți omologi și derivați, de a cerca efectul fiecărui în parte, căutând a realiza, în baza rezultatelor obținute, agenți medicamentoși de efect terapeutic maxim.

Eram atât de pătruns de importanța sintezei derivatelor acidului arsanilic, că am stimulat pe cât posibil terminarea construcției institutului Speyer, unde speram să pot da extinderea cuvenită cercetărilor propuse. Sinteza diamino dioxiarșenobenzenului, rezultatul ultim al acestor lungi și anevoioase cercetări,

ni se datorește deci exclusiv nouă, lui Hata, Bertheim și mie.

Și dacă se susține de către unii că descoperirea acestui compus arsenical, care prezintă oarecare analogii chimice cu atoxilul, n'ar fi decât realizarea unui „mic progres sintetic“ al acestuia, e de remarcat că acest „mic progres“ nu e rezultatul brusc al unei întâmplări, ci al unor studii vaste și cu țel bine determinat, care au condus la un corp de o valoare medicamentoasă incontestabil superioară atoxilului.

Căci tocmai lacunele terapeutice ce le prezintă atoxilul, m'au determinat să cerc substituirea lui cu un remediu eficace și puțin vătămător.

Pentru a fi mai explicit mă voi servi de un exemplu.

Tratamentul mercurial antisifilitic este cunoscut de secole. Pentru a anihila efectul toxic ce-l manifestă simultan cu acțiunea lui terapeutică, s'au produs și se produc mereu derivați noi.

Acela care ar obține însă, în urma unor studii sistematice, similare aceloră făcute de mine, asupra acidului arsinic,—un compus mercurial, care, administrat în doze inofensive, să determine vindecarea sifilisului, acela ar realiza incontestabil o descoperire științifică de mare valoare.

Sau : acela i s'ar cuveni fără discuție prioritatea în descoperirea chininei, care, plecând dela acest alcaloid, ar ajunge la derivați care să producă vindecarea sigură și eficace a malariei, și nu indienilor care au observat întâi acțiunea antifebrilă a coajei de china, nici contesei del Cinchon care a importat-o în Germania, nici lui Caventon și Pelletier care au realizat sinteza ei (1820).

Insist asupra acestor fapte, pentru a replica astfel susținerilor, că descoperirea lui 606 nu e decât o consecință a cercetărilor făcute prealabil asupra atoxilului.

Luminarea însă a constituției atoxilului, dată de mine, constituie pârgăhia conducătoare în realizarea întregului progres.

a) Note chimice asupra dioxidiamido-arsenobenzenului

În efectuarea sintetică a acestor studii, am realizat produsul 606. La aceste cercelări au colaborat în partea chimică Dr. Berthheim, în partea biologică-terapeutică Dr. Hata.

Ca punct de plecare poate servi atoxilul, drumul de urmat însă în acest caz este anevoios și lung.

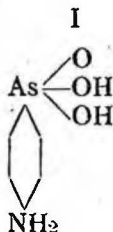
În prima fază se obține acidul p. oxifenilarsinic, diazotând atoxilul și fierbând acidul p. diazofenilarsinic astfel obținut. (Trecerea obicinuită dela amine la fenol).

Prin acțiunea directă a acidului arsenic asupra fenolului, se efectuează însă în mod mai expeditiv sinteza acestui acid, precum au arătat-o uzinele fabricelor din Höchst.

Supunând acest acid, acțiunii acidului azotic, se pot introduce, după condițiile în care se experimentează, una sau două grupări nitrice în moleculă.

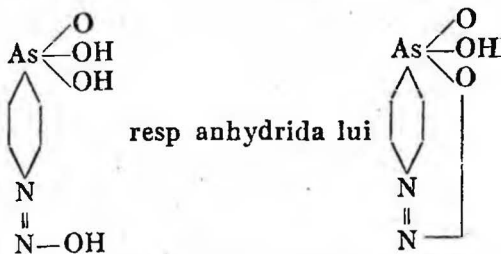
Pentru prepararea compusului 606 a servit mononitroderivatul, sau acidul metanitro paraoxifenilarsinic, în care nitroilul ocupă poziția orto față de hidroxil.

Prin reduceri succesive acest corp trece în dioxidiamidoarsenobenzen sau 606. În decursul acestei reduceri s'au putut izola diferite faze intermediare. Prima din aceste faze o constituie acidul p. oxi m. amino-fenilarsinic, care formează săruri ușor solubile, mai conține radicalul arsenului pentavalent și e relativ inofensiv. A doua fază e oxidul m. amido p. oxifenilarsinic, care trece într-o ultimă fază reductoare în 606.



Acidul paramidofenilarsinic.

II



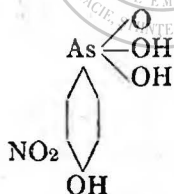
Acidul p-diazofenilarsinic.

III



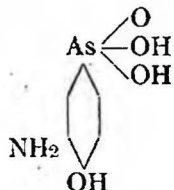
Acidul paraoxyfenilarsinic.

IV

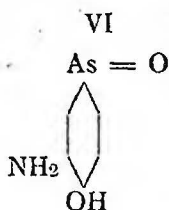


Acidul Metanitro-p-oxyfenilarsinic.

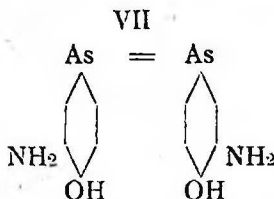
V



Acidul Metamido-p-oxyfenilarsinic.



Metamida-p-oxifenilarsinioxid.



Dioxydiamidoarsenobenzen = 606.

Din toate aceste date rezultă, că nu există de cît o analogie foarte redusă între atoxil și 606. Tot atît de puțin argumentată ar fi susținerea că fucsina e un compus similar anilinei, pentru că ultima servește ca materie primă la prepararea ei, e și aceea a unei asemenea analogii între atoxil și 606.

Relevez acest fapt, pentrucă această presupusă analogie între atoxil și 606., a sugerat întru cîtva și analogia proprietăților lor terapeutice, din care ar decurge și pentru 606 proprietatea de a provoca, ca și atoxilul și omologii lui monometilici arsacetina și orsudanul-amauroze.

Faptul că 606 nu prezintă acest neajuns al atoxilului și ale compușilor lui, dovedește însă diferențierea între acești corpi, din punct de vedere constituțional.

E de sigur oportun, de a insista aici asupra proprietăților spirolicide ale noului compus.

Din cercetările făcute cu compuși arsenicali, rezultă că gruparea parazitotropă a acestora, o constituie radicalul arsenului trivalent, conținut în ei.

E de remarcat că compusul VI, care prezintă proprietățile microbicide cu totul accentuate, e impropriu

tratamentului sifilisului și spirilozelor similare, din cauza toxicității sale.

Compusul analog V, care conține radicalul arsenului pentavalent, prezintă însă proprietăți opuse precedentului: e puțin toxic, dar și puțin activ în tratamentul antisifilitic.

Astfel sterilizarea încercată cu el la șoareci, n'a putut fi realizată, decât întrebuițând doze foarte mari de substanțe, ce determină adesea intoxicații cronice. Șoarecii injectați manifestă tremurături și alte fenomene curioase (mișcări circulare). Șobolanii n'au putut fi sterilizați nici după 2 injecțiuni.

Aceste proprietăți ale produsului V, exclud cu totul posibilitatea întrebuițării lui în patologia umană.

Ceea ce-l face însă cu desăvârșire impropriu aplicării terapeutice, în afară de dozele maxime în care trebuie să fie administrat pentru a produce sterilizări, este faptul că animalele injectate cu el prezintă acele convulsii caracteristice, care sunt indicii pozitive ale degenerării organelor nervoase centrale și în special ale nucleelor optice și acustice.

A administra deci compusul V omului, ar fi a-l expune la două din cele mai groaznice infirmități: orbire și surzenie.

Ar fi totuși posibil ca această substanță, improprie tratamentului general, să dea rezultate satisfăcătoare în unele cazuri, de exemplu în tratamentul local al acelor afecțiuni, unde administrarea compusului 606 prezintă inconvenientul de a nu putea fi adus în cantități suficiente de către aparatul circulator în locurile atectate. Așa se întâmplă bună oare în cazul de Keratitis parenchymatoza, unde spirocheții localizați în cornea modificată se sustrag acțiunii compusului arsenical injectat. Instilațiuni directe pe cornea cu produșii VI și VII sunt cu totul excluse, din cauza insolubilității și proprietăților lor iritante.

Produsul V fiind însă ușor solubil, se resoarbe lesne în corneea, unde trece, grație proprietăților reductoare ale țesuturilor, în compusul VI foarte activ.

A doua grupare funcțională importantă a compusului 606 este gruparea hidroxilică din para.

Ast-fel însăși arsenofenolul exercită acțiune spiro-licidă energetică, prezintă însă și multe inconveniente. El se purifică greu în cantități mai mari, e foarte toxic și se oxidează ușor în soluțiuni. Produsul lui de oxidație p. ori fenilarsenoxidul, în special, are proprietăți extrem de iritante.

Trebue deci introduși conform principiului enunțat de mult de mine, și anume a mări efectul toxic al radicalului arsenios, și a micșora efectul toxic al radicalului benzenic, acei substituenți în arsenobenzen care:

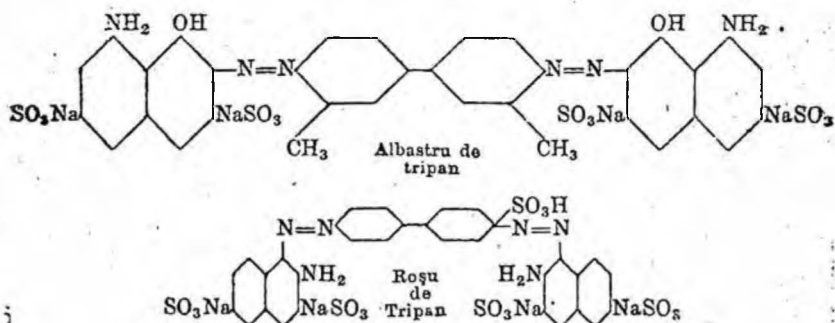
a) Să reducă toxicitatea generală a derivaților astfel obținuți.

b) Să mărească proprietățile lor spirilocide.

c) Să mărească stabilitatea lor.

Presimțeam de mult, ași putea zice instinctiv, că în derivații benzenici terapeutic-activi, ce conțin 2 substituenți farmacodinamici, din care unul e salificabil—hidroxil sau amidogen—introducerea unui al treilea substituent în orto față de ultimul, produce o creștere a efectului terapeutic.

Primele indicii asupra importanței poziției orto, au fost date de studiul coloranților azoici și anume a roșului de tripan și a omologilor săi, precum și a albastrului de tripan descoperit de Mesnil, primul conținând gruparea azoică în orto față de amidogenul naftenic, ultimul în aceiaș poziție față de hidroxilul radicalului hidrocarbonat.



În mod similar se accentuează acțiunea p. fuxinei ce conține substituenți halogenați în orto.

Acelorași principii m'am conformat și eu la prepararea derivaților acidului fenilarsenic p. substituit (acidul p. amidofenilarsenic, p. oxifenilarsenic etc.).

Rezultatele obținute au arătat, că gruparea metilică sau nitrică au acțiune disterapeutică, adică produc o scădere a efectului parazitotrop a acidului fenilarsenic, pe când halogenii au acțiune euterapeutică, adică produc o creștere a acestui efect, când figurează ca substituenți în orto.

De-o importanță capitală era faptul ca introducerea halogenilor, a iodului de exemplu, în complexul molecular al arsenofenolului, determină creșterea funcției lui spirilocidă și scăderea proprietăților lui tripanocide, pe când în arsenofenolul nesubstituit ambele funcțiuni au aceiaș intensitate.

Experiențele comparative s'au efectuat asupra aceluiaș animal (șoarece.)

Rezultatele obținute se pot interpreta astfel :

Introducerea halogenilor în radicalul arsenofenolic produce o scădere a afinității radicalului arsenios pentru chemoceptorul sau arsenoceptorul care nu-l mai înglobează în corpul celular, de cât în cantități foarte mici sau aproape de loc.

În schimb compusul halogenat e fixat de halogenoceptorul spirochetelor, ceea ce explică eficacitatea iodo-terapiei în tratamentul sifilisului.

Studiul derivatelor halogenați s'a părăsit însă de îndată ce s'a stabilit că amidogenul în orto exercită efectul terapeutic maxim.

Astfel a luat naștere produsul diamidodioxarsenobenzen a cărui sinteză n'a fost deci simplă. Trebuie să menționez, că în afară de arsenofenilglicina, care e compusul 418 în seria compuşilor arsenioși, s'a mai preparat aproape 200 de compuși ai acidului fenilarsenic, care au fost cercetate din punct de vedere biologic și terapeutic, până a se putea sintetiza produsul de activitate optimă No. 606.

b) Chemoterapia tripanosomului și consecințele ei. Aplicarea ei la tratamentul spirilozelor.

Obiectul studiilor, ce le-am făcut în această direcție împreună cu colaboratorii mei, îl constituie în special tripanosomul și aceasta din următoarele motive:

1) Acești paraziți favorizează condițiile de studiu grație proprietăților lor fiziologice;

2) Infecțiile lor se pot studia la diferite spețe animale și în special la unele — șoareci, șobolani — în proporții foarte mari.

Renunț aici la detaliile de experiență. Ele confirmă faptul că spre deosebire de atoxil se poate steriliza radical printr'o singură injecție chiar animale greu infectate (șoareci) întrebuintând derivați relativ simpli ai acidului arsinilic ca: derivatul acetilic al compusului p. oxibenzilidenic, derivatul ureic s. a.

În schimb acești compuși nu exercită nici o acțiune în infecțiile produse cu speciile stabile de tripanosome.

În această direcție realizează un vădit progres compusul arsenofenilglicinic, cu ajutorul căruia s'a efectuat terapia sterilisans magna, la diferite spețe animale: șoareci, șobolani, iepuri, etc.

Iată ce zice Rohl despre aceste încercări:

1. Arsenofenilglicina vindecă cu siguranță după o singură injecție în doze nevătămătoare, chiar cazuri grele de tripanosomiosă, la șoareci, iepuri, mai greu însă la cobai.

2. Acțiunea profilactică a arsenofenilglicinei încercată asupra șoarecilor e mai persistentă ca cea a celorlalte medicamente uzitate în tratamentul tripanosomului.

3. O speță stabilă față de arsenilatul de sodiu și arsacetină, a putut fi distrusă cu arsenofenilglicina, la șoareci și iepuri. Ultimii necesitează însă cantități mai mari de substanță la dezinfectare.

Breinl și alții au arătat că se obține o vindecare

radicală și la câinii infectați, care manifestau de obicei o sensibilitate mică pentru compuşii arsenioși.

Aceleași efecte optime s'au realizat și la maimuțele infectate cu *trypanosoma gambiense*, cărora li s'a aplicat tratamentul arsenical într'o fază foarte avansată a boalei. (Mesnil).

În virtutea acestor rezultate favorabile am dispus aplicarea tratamentului arsenofenilglicinic în mare, la epizootii.

Experiențele făcute în diferitele țări, au arătat că rezistența diferitelor specii de tripanosome față de arsenicale variază foarte mult și că există spețe de o stabilitate inerentă pentru acești agenți medicamentoși. Astfel *trypanosoma Lewisi* e atât de stabilă față de arsen, că nu se pot remedia infecțiile ce le produce cu arsenofenilglicină. E deci evident că șansele de vindecare sunt cu atât mai dubioase, cu cât această stabilitate naturală a speciilor de tripanosome e mai mare.

Astfel după comunicările lui Mesnil, vindecarea vițelilor infectați cu *trypanosoma Cazalboni* sau *Congolense* nu se realizează, nici chiar întrebuițând doza maximă de arsacetină, adică 0,05 g.

Rezultate analoage ne-a comunicat și Laveran.

Această varietate a raselor constituie o stavilă enormă în stabilirea unei terapii generale. Este deci imposibil de a formula o rețetă care să fie în genere aplicabilă în tratamentul boalelor tripanosomice la om și animal. Procedul terapeutic trebuie din contra să varieze după loc și împrejurări.

În această direcție pot să survie următoarele 3 cazuri mai generale

1. *Casus faustus* Adică vindecarea necesitează o singură injecție, făcută cu o doză ce constituie o jumătate sau o treime din doza tolerată. Asemenea cazuri s'au constatat frecvent în cercetările de laborator. Și în încercările lui Strong (Manila) o singură injecție efectuată cu 0, 10 până la 0, 12 adică cu jumătate din dosis letalis era suficientă pentru a produce vindecarea a 90₀/° din animalele infectate (*cynomolgus philippensis* infectate cu *Surra*.)

2. *Casus dubius*. Remediul poate produce vindecarea, însă în doze ce se apropie mult de cele toxice. O asemenea terapie se mai poate utiliza experimentând asupra animalelor; ea este cu totul exclusă la om, unde aplicarea ei poate avea consecințe foarte grave, datorite ipersenzibilității organismului, care variază cu natura individului. Un asemenea *casus gravis*, îl constituie experiențele lui Strong, făcute în timpul unei mici epidemii de Surra și care au dat rezultate favorabile la cai.

3. *Casus infaustus*, adică în care rezistența paraziților față de arsenicale e atât de mare, că acestea nu mai exercită nici o acțiune asupra lor.

În aplicarea practică a oricărei terapii trebuie deci prealabil stabilit în care din aceste 3 clase se poate atribui tratamentul, dispunând în urmă luarea mijloacelor preventive sau modificările necesare.

În special se recomandă în cazul II de a întrebuința un compus chimic, apt să favorizeze vindecarea, după experiențele precedente, pe lângă compușii arsenicali.

Aceleași condiții le prezintă oamenii infectați cu *tripanosoma gambiense*.

Din cercetările care mi-au fost comunicate prin intermediul oficiului colonial, rezultă, că tratamentul variază mult după împrejurările locale.

Ast-fel după comunicările Dr. v. Raven *tripanosomele* din Togo sunt foarte sensibile față de arsenofenilglicină. Același lucru îl confirmă și Ayres Kopke pentru insula Principe. Forma din Togo se poate deci mai ușor distruge ca cea din Africa orientală și Kongo studiată de profesorul Broden.

Din cercetările lui Raven, efectuate minuțios în Togo, rezultă că o sterilizare radicală se realizează numai administrând pacientului o doză constantă și relativ mare de arsenofenilglicină în forma unei duble injecțiuni. Extrag comunicării lui următoarele: Doze mai mici ca 40 mg. pentru 1 kgr. greutate a organismului nu produc sterilizarea lui permanentă și doze mai mari ca 60 mg. la un chilogram de greutate animală, produc intoxicații.

Doze de 50—58 mg. n'au avut în 7 cazuri efect toxic. Doza ce s'ar putea deci în genere aplica fără inconveniente e deci cuprinsă între 50—55 mg. la un chilogram.

Faptul că în anumite cazuri vindecarea se realizează și cu doze mai mici de substanță, nu modifică întru nimic generalitatea principiului de a aplica doza de 50—55 mg. la kgr., când e vorba de a obține numărul maxim de vindecări definitive.

Nu se poate nici odată prevedea că scăderea dozei precedente ar mai putea fi îngăduită pentru a produce sterilizări permanente.

Administrarea unor cantități mai mari de substanță, e de sigur mai favorabilă, pentru totalitatea bolnavilor și stârpirea epidemiei, în cazuri izolate. Succesele obținute cu doze mai mici sunt adesea datorite recentei infecțiuni. Observațiile ulterioare vor arăta dacă doza de 50—55 mg. la kgr. produce minimum cazurilor de recidivă și maximum de succese, sau dacă această doză va trebui mărită și apropiată și mai mult de doza toxică cu injecțiuni, chiar cu riscul intoxicațiilor în unele cazuri.

După mine ultimul procedeu nu e necesitat în cazurile din Togo.

Aceste observații sunt foarte importante, întru cât dovedesc că e posibilă o sterilizare totală și în boala somnului — în cazul unor specii favorabile de tripansome.

Mai puțin îmbucurătoare sunt știrile ce sosesc în această direcție din Africa și Kongo unde trebuie admisă o rezistență specială a varietăților locale de tripansome.

Rezultatele defavorabile sunt poate datorite și faptului că ele au fost observate la cazuri înaintate de stadiu al doilea sau al treilea.

Mai bine se prezintă cazurile din Leopoldville unde se practică în mod neobosit terapia fenilglicinică de către profesorul Broden, care a stabilit aici întâi doza maximă tolerată.

Se pare însă că această doză este insuficientă pentru sterilizări, chiar aplicată fiind cazurilor recente, adică

acelora în care sistemul nervos central și lichidul spinal sunt normale (nu prezintă limfocitoză sau tripanosome).

Astfel un misionar căruia i s'a injectat imediat după îmbolnăvire 3,0 gr., a arătat recidiva după 6 săptămâni. Mărirea acestei doze este imposibilă din cauza toxicității.

Broden a trecut deci, la o terapie combinată, care pare a fi foarte avantajoasă.

După ultimele lui comunicări, au dat rezultate strălucite în aceste situații dificile tripanosomul, o dicloroparaoșenilin preparată de Benda și cercetată în acțiunea ei asupra animalelor, întâi de Browning, apoi de Röhl.

Broden îmi comunică :

Procedez acum în modul următor :

Dau bolnavilor; îmbolnăviți recent de tripanosome și nesupuși încă unui tratament prealabil, 1—9 gr. triparozan pe cale bucală timp de 3 zile.

În timpul tratamentului triparozanic, sau ulterior, după 4—5 zile, se injectează 2 doze de arsenofenilglicină.

Injectiile se fac intramuscular sau în sânge. Unor bolnavi am administrat 2×1 gr. altora $2 \times 0,02$ gr. sau 0,03 gr. la kgr. Unii din bolnavi în primul stadiu se află, după 4, 5, 6 sau 7 luni într'o vindecare aparentă; adică starea generală perfectă, creșterea greutatei, sterilizare periferică și lichid cerebrospinal normal.

Unii din acești bolnavi pot relua lucrul, și cer permisiunea de a părăsi spitalul".

Sper deci că principiul ce l'am stabilit dela început în chemoterapie și anume de a provoca printr'o singură lovitură energetică, sterilizarea organismului, se va adeveri și aici.

Când această sterilizare nu se poate realiza prin aplicarea unui singur remediu, cum se întâmplă în unele cazuri refractare, se impune combinarea rațională a mai multor remedii.

A perzista în toate circumstanțele, în aplicarea unuia și aceluiaș agent terapeutic e tot atât de puțin propice țelului propus, ca și încercarea izbândeii într'un război cu un singur fel de trupe.

Atacarea paraziților trebuie să se efectueze simultan în toate direcțiile.

Principiul energetic al terapiei magna sterilisans, e de sigur în vădită contradicție cu axiomul terapeutic existent, ilustrat în tratamentul lung al boalelor infecțioase și anume tratamentul mercurial antisifilitic, tratamentul malariei, curele atoxilice la boala somnului, etc. și întâmpină de aceea mare rezistență în aplicarea ei.

Numai puțin medici au cercat în ultimele timpuri o terapie mai eroică. Citez între aceștia pe Guido Baccelli.

E, în orice caz, de mare importanță că s'au făcut încercări de a cerceta efectele unui procedeu mai puțin energetic în Africa, întrebându-se, în acest scop, și arsenofenilglicina.

Experiențele făcute în această direcție de către Kleine, Dr. Eckart, Dr. Ullrich și Dr. Scherschmidt, au arătat că arsenofenilglicina nu e proprie tratamentului parțial, căci întrebuițarea ei frecventă și în doze mici, determină ipersenzibilitatea organismului, ce conduce la apariția unor fenomene grave, între care cităm: afecțiuni periculoase ale pielii și ale ficatului.

Se observă aici fenomenul curios, că o doză minimală de substanțe, ce e cu totul inofensivă, fiind aplicată unui bolnav ce n'a fost supus unui tratament prealabil cu arsenofenilglicina, poate să aibă consecințele cele mai grave asupra aceluia supus acestui tratament.

Iată ce-mi comunică în această privințe Dr. v. Raven :

„Relativ la dozarea arsenofenilglicinei, conchid, în urma experiențelor făcute, că o singură injecție, cu doze pe cât posibil de mari, ce se poate eventual repeta la reapariția paraziților, este procedeul cel mai propice. Omul adult suportă, aproape fără excepție, 0,1 g. în două zile consecutive, sau cu intermitențe de o zi. Injecțiile frecvente, făcute în răstimpuri de 10, 20 sau 30 zile, produc adesea turburări grave. De asemenea trebuie evitată întrebuițarea dozelor mici. Supunând o serie de 20 de bolnavi unor injecții efectuate cu 0,30 g. din 3 în 3 zile, am trebuit să încetez după a treia, respectiv a patra sau a cincea injecție, în urma perturbărilor ce se iveau“.

Din aceste comunicări, rezultă că două injecții de câte un gram se suportă ușor, pe cât timp aplicarea frecventă în doze minimale 0,9—1,2 are urmări foarte grave.

Acest fenomen, datorit probabil individualității omului, și care nu s'a observat niciodată în numeroasele experiențe făcute asupra animalelor, își are poate origina în faptul că arsenofenilglicina și compușii similari ai arsenului se elimină mult mai greu în organism ca atoxilul, determinând prin această localizare alterări biologice. A doua injecție nu mai găsește deci țesuturi normale, ci organe afectate, accentuând astfel leziunile datorite primei injecții. Aceste efecte parțiale și nefaste, adunându-se, determină acumularea unor grave perturbări latente, a căror erupție poate însă fi provocată de o singură injecție făcută ulterior cu doze minimale.

Aceste considerațiuni amintesc brutalitatea corecțiunelor aplicate succesiv inculpaților, în decursul mai multor zile, și la care fie-care lovitură ce se succede în acelaș loc, găsește o piele din ce în ce mai alterată și inflamată.

Tratamentul în etape, efectuat cu doze mici de arsenofenilglicină trebuie părăsit din următoarele motive :

1. Când o singură doză energetică nu produce sterilizarea organismului, e de prisos aplicarea unui tratament lent, cu doze minimale, care dă aceleași rezultate negative.

2. Aplicarea unui asemenea tratament determină ipersenzibilitatea organismului, periclitolându-l nu numai în privința celor relatate mai sus, dar și din următoarele considerente :

- a. În această stare a organismului este imposibilă mărirea dozelor până la cantitatea necesară distrugerii tripanosomului.

- b. Organele ipersenzibile, prezentând aviditatea maximă pentru arsenofenilglicină, fac ca acțiunea ei organotropă să fie mai intensă ca cea parazitotropă, adică sustrag paraziții acestei acțiuni.

3. Posibilitatea de a determina pentru un asemenea

tratament stabilitatea tripanosomelor, în care caz acțiunea eficace a arsénului e mult scăzută sau aproape anihilată.

E de asemenea priincios de a supune tratamentului, mai cu seamă în cazuri refractare, stadii pe cât posibil de recente ale boalei. Această părere am emis-o și eu în conferința ținută la cercul medical al maladiilor tropicale din Berlin în 7 Aprilie 1909.

Am susținut acolo următoarele :

„Să nu ne îngreunăm zadarnic munca aplicând această terapie cazurilor prealabil tratate adesea recidivate, care sunt foarte refractare acestui procedeu terapeutic.

În experiențele făcute asupra animalelor m'am convins adeseori că tratamentul recidivei este foarte anevoios la anumite spețe.

Ast-fel pe când e posibilă remediarea boalei în fază primară la șoareci, chiar în stadiul ei ultim, recidiva chiar cu cantități minimale de tripanosome se tratează foarte greu.

Sterilizarea sistematică a boalei somnului să se aplice deci numai cazurilor recente nesupuse unui tratament prealabil. Numai când s'a obținut la acestea rezultate satisfăcătoare să se treacă la cazurile mai grele.

Exigențele prea mari către un remediu nou, dau loc adeseori decepțiilor.

Ast-fel aplicarea practică a tuberculinei ce s'a adevărit ulterior ca remediu suveran și mijloc diagnostic strălucit, a fost discreditată la început, datorită faptului că s'au supus acțiunii ei cazuri grele, aproape imposibil remediabile, în spitale și clinici.

După cum rezultă din precedentele, am căutat să dau o estindere cât mai vastă aplicărei experimentale a arsenofenilglicinei la oameni și animale.

Tendența mea era de a-mi apropia păreri pe cât se poate de exacte asupra chemoterapiei boalelor tripanosomice, trecând apoi dela acestea la alte tipuri patologice. Un procedeu similar s'a urmat în multe chestiuni științifice dificile. Astfel terapia serului încercată de Behring și colaboratorii săi asupra bolna-

vilor de tetanos. a trecut cu ușurință, după rezolvirea unor grele chestiuni preliminare, în tratamentul difteriei.

Transpunerea experiențelor cucerite într'un domeniu ce a luat un avânt extraordinar în direcție etiologică și experimentală, grație descoperirilor făcute în ultimul deceniu, era deci de o importanță capitală pentru fiecare specialist.

Acest domeniu este acela al spirilozelor și al sifilisului.

Demonstrarea faptului că agentul patogen al sifilisului e un spirochet, ipoteza emisă de descoperitorul acestuia (Schaudinn) că există rapoarte intime între tripanosome și sifilis, posibilitatea transmiterii sifilisului la maimuțe, dovedite de Roux și Metschnikoff, sunt factorii cari cu determinat trecerea sifilisului în cadrul tendințelor chemoterapeutice.

Sifilisul și tripanosomul prezintă și multe analogii chimice.

Spielmeyer a arătat în 1906 că degenerarea sistemului nervos datorită infecțiilor tripanosomice, se înfățișează în aceeași formă la câni, ca și tabesul postsifilitic și că mai există și din alte puncte de vedere paralelism între infecțiile tripanosomice și boalele luetice.

Remarcabilă mai e apoi importanța ce-o dobîndise succesiv compușii arsenicali, acidul arsenios, cacodilatul de sodiu și compușii lui mercurici în tratamentul sifilisului.

Era deci firesc de a cerca în această direcție și efectul celui mai recent compus arsenical, a atoxilului.

Autorii cari au cercat întâiu tratamentul atoxilic în boalele sifilitice și paralizii (Lassar, Salmon, Spielmeyer) declară că punctul lor de plecare a fost pe de o parte corelațiunea boalelor tripanosomice și spirochetice, pe de alta rezultatele obținute prin aplicarea atoxilului în boala somnului.

Ulterior acestor cercetări, nu mi se pare foarte meritorie intenția ce-o aveam dela începutul cercetărilor mele, de a aplica experiențele dobândite în studiul infecțiilor tripanosomice, în tratamentul general al spirilozelor, și în special al sifilisului.

Reclam numai dreptul originalității în domeniul terapiei biologice a sifilisului.

Sau, vorbind în sens figurat, pentru mine, linia ce conducea trenul încărcat cu compuși arsenicali era anterior construită, cert fiind ca odată pus în mișcare să ajungă pozitiv la destinație, adică la stația spirilozelor.

Pentru a ilustra și mai bine această tendință voi menționa numai faptul, că am solicitat dela 28 Septembrie 1906, fabricelor unite din Charlottenburg prepararea sărei mercurice de atoxil.

E evident că am urmărit numai aplicarea ei în boalele sifilitice.

De altfel posibilitatea de a prepara acest compus se datorește numai interpretării date de mine structurii atoxilului, adică stabilirii caracterului lui acid.

E adevărat că primele încercări în această direcție ș. a. în 1907, 1908 și 1909 n'au fost făcute de mine, din cauză că prietenul meu Neisser se oferise de a efectua aceste încercări ale preparatelor mai recente ale arsenicului în Iava și Breslau asupra maimuțelor.

Când m'am decis și eu să aplic acest tratament spirocheților patogeni — în urma încheierii prealabile a lucrărilor asupra tripanosomului și a sosirii lui Hata la Frankfurt — am făcut încercările fundamentale asupra spirilelor febrei recurente, care fiind foarte rezistenți față de arsenicale, ar putea confirma în mod strălucit progresul terapeutic realizat prin aplicarea acestora, în caz de vindecare.

În conformitate cu aceasta, brevetul fabricii Meister resp. Lucius & Brinüng din Höchst p. M. menționează exclusiv efectul favorabil al dioxidiamidoarsenobenzenului asupra spirililor recurentului.

Efectul salutar al produsului 606 asupra recurentului, stabil față de atoxil, ne a determinat de a cerca aplicarea lui în tratamentul sifilisului. Aceasta cu atât mai mult, cu cât grație experiențelor Bertarelli era posibilă transmiterea sifilisului la iepuri.

În comunicarea precedentă am resumat cam tot ce aș putea spune despre cercetările mele făcute în direcția propusă.

Trebue să menționez însă, că independent de aceste cercetări, s'au aplicat și de către alții, compușii organici ai arsenului în tratamentul spirilozelor.

Primele publicări în această direcție se datoresc englezilor Breinl și Kinghorn, cari au aplicat în 1906 atoxilul în experiențele făcute asupra animalelor contaminate de recurentul african.

Pe cînd aceste încercări n'au dat decît rezultate negative, cercetările lui Uhlenhuth, Gross și Bickel au realizat efecte optime în aceeași direcție.

În publicarea: „Despre acțiunea atoxilului asupra tripanosomului și a spirocheților“, ei comunică mersul cercetărilor interesante făcute asupra spirilozei găinilor, a rezultatelor pozitive obținute cu atoxil la această boală, arătând că s'a întreprins cercetări similare asupra spirochetului recurentului și al sifilisului.

Meritul de a fi demonstrat întăiu experimental acțiunea salutară a atoxilului în anumite infecțiuni spirilice și posibilitatea de a transpune rezultatele obținute în terapia omului, se cuvine deci lui Uhlenhuth și colaboratorilor săi.

c) **Tactica de urmat în cercetarea practică a medicamentelor**

E un fapt cunoscut că unele medicamente prezintă inconveniente în aplicarea lor practică, din cauza acțiunilor secundare cărora le dau naștere, care periclitează însă adesea viața bolnavului, grație caracterului lor grav.

Din nenorocire însă, aceste displăcute proprietăți accesorii, sunt inerente celor mai eficace remedii.

Astfel chinina, remediul suveran al malariei, determină ulterior hemoglobinuriile pernicioase.

De această dăunătoare acțiune secundară e însoțit, în special, unul din cei mai importanți agenți medicamentoși, uzitat din cele mai vechi timpuri în terapie: arsenul.

„Quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, quod non sanat arsenicus, sanat ignis“.

Să menționez în această privință și părerea unui vechiu farmacolog :

„Arsenul împărtășește soarta tuturor medicamentelor energice, de a fi când lăudat, când defăimat, și pentru că e rare ori ajuns și niciodată întrecut de alți agenți medicamentoși în efectele lui dinamice asupra organismului, e natural să fie criticat de acei medici, care desfid forțele ce se manifestă în acest agent, apreciat însă de aceia cari știu să se folosească de asemenea factori importanți.

După primii, arsenicul ar fi o otravă periculoasă. Ei omit însă menționarea faptului, că nu există otrăvuri ca atare, și că tocmai din domeniul acestor otrăvuri se recrutează cele mai energice medicamente,

Pentru aprecierea justă, a efectului real al arsenului, trebuie deci consultate numai observațiile făcute asupra organizațiilor în stare normală și patologică, renunțând la părerile adesea preconcepute ale oamenilor celebri“.

Data fiind această importanță a arsenului se resimțea de mult nevoia de a crea derivați lipsiți pe cât posibil de proprietățile lui toxice accesorii, în care să se menție însă în întregime efectul lui farmacodinamic.

Prima fază în această direcție o constituie acidul cacodilic și sărurile lui, a doua atoxilul și stabilirea acțiunii lui salutare asupra boalei somnului, încercate întâi asupra animalelor și confirmate de Koch în aplicație terapeutică.

Din nenorocire aceleași experiențe au arătat că și acest compus arsenical nu e lipsit de acțiuni secundare foarte grave (Amauroze).

Și dacă asemenea acțiuni secundare mai sunt tolerabile în boala somnului, față de gravitatea extremă a boalei însăși, aplicarea acestor remedii pare cu totul neindicată în boalele sifilitice (Uhlenhuth, Salmon).

Și arsenofenilglicina manifestă acțiuni secundare grave.

Am considerat deci ca o datorie necesară, de a cerceta întâi noul preparat 606, în mod minuțios și în extenso, înainte de a-l face accesibil practicei.

Mi-am propus în consecință, de a supune prealabil

mii de pacienți tratamentului 606, până la introducerea lui generală.

Căci aplicarea unui compus la animale cu rezultate pozitive, nu garantează același efect optim în organismul omului, unde survin momente cu totul neglijabile la animale ca : idiosincrazia și ipersenzibilitatea inerentă unor indivizi.

Frecvența acestor momente decide asupra posibilității sau imposibilității de a aplica un remediu în terapia omului.

Acest factor accidental și neprevăzut, a făcut să se părăsească cu totul aplicarea arsacetinei, și constituie același obstacol în aplicarea arsenofenilglicinei, care echivalează în efectul ei terapeutic cu 606.

Se poate să se găsească unii specialiști care să-și asume funcția de a cerceta un remediu, consacrand în acest scop tot zelul și inteligența lor.

Produsul 606 a găsit acest experimentator abil în profesorul Konrad Alt, din Uchtsprunge. E însă foarte greu de a găsi specialiști necesari, când e vorba de a aduna observațiile asupra multor mii de cazuri într'un timp relativ scurt. Mai există apoi premisa ca aceste lucrări fundamentale să se publice, cum au făcut-o Alt și Schreiber, pentru ca viitorii cercetători să aibă noțiunea pozitivă asupra : 1) Efectului medicamentos al substanței întrebuințate și 2) și a faptului că nu prezintă pericole vădite în aplicare.

Mie mi s'a reproșat în special de ce am publicat rapoarte intermediare, cât timp remediuul nu este accesibil maselor.

E de relevat însă că aceste publicări sunt necesare și că fără ele tendința de a dobândi cât mai repede noțiunea exactă a valorii medicamentoase a noului remediu, e imposibilă de realizat, căci numai în modul acesta se stabilește contactul între diferitele localități, unde se practică aceste cercetări.

Eu sunt continuu informat de întâmplările mai importante și rezultatele obținute.

Până acum cunosc demersul a 9000 de cazuri, cred însă că numărul lor total se evaluează la 10000.

Scopul acestei estinderi este de a cerceta întâi even-

tualele pericole ale remediului, căci numai cunoașterea amănunțită a acestora, constituie baza sigură în urma căreia se poate introduce un remediu nou în practică.

Exigențele generale ar fi chiar introducerea unor mijloace inofensive în terapie și în special la boalele sifilitice.

Dacă ne-am conforma acestor cerințe, s'ar exclude cu totul un progres terapeutic, din punct de vedere chemoterapeutic.

Căci, substanțele ce exercită acțiune sterilizantă asupra organismului, nu pot fi indiferente, ci trebuie să aibă un caracter toxic oarecare.

Cercetările recente asupra tratamentului antisifilitic mercurial arată că rezultatele obținute pe această cale nu sunt pe deplin satisfăcătoare.

O parte din cazurile ce se prezintă nu se remediază, aplicând chiar tratamente foarte energice, și au de obicei o soartă tristă; medicul curant trebuie să aplice doze din ce în ce mai mari, ceea ce periclitează viața pacientului. Între compuşii mercuriali întrebuițați în tratamentele antisifilitice amintesc acțiunea funestă a preparatului „huile gris” în urma aplicărei căruia se înregistrează 80 de decese.

Se poate ca numărul acestora să fie și mai mare, o parte din cazuri nefind date publicității.

Ași intercala aci o comparație cu chirurgia.

Unde am ajunge dacă am cere chirurgului să nu opereze un bolnav ce prezintă un caz mai grav, de cât când operația e foarte lesnicioasă și nepericuloasă?

Plecând dela astfel de considerente, evoluția chirurgiei ar stagna foarte curând.

Și dacă îi e permis chirurgului uzul bisturiului, există și pentru chemoterapie un bisturiu, sau cel puțin echivalentul lui chimic, care permite sciziunea decisivă între părți patologice și normale.

Principiile terapeutice ale internistului nu se diferențiază de cele ale chirurgului. Și dacă perzistă totuși această diferență, ea e datorită concepției vulgare, că medicamentele trebuie să fie inofensive, pe cât timp operațiilor li se îngăduie oarecare gravitate.

Dar în același mod, după cum chirurgul cumpănește exact pericolul boalei și accidentele operației, putând comunica exact pacientului șansele acestor probabilități, tot astfel chemoterapeutul trebuie să precizeze numărul accidentelor existente și frecvența lor.

Soluțiunea acestei sarcini, de cea mai mare însemnătate, se poate dobândi numai atunci, când va veni din diferite locuri, rezultatul observațiunilor făcute la un mare număr de bolnavi.

Aceste primejduri și neajunsuri pe care le putem întâmpina în terapeutila cea nouă, ași voi să le schițez pe scurt în rândurile următoare. În locul întâiu erau mai ales turburări datorite unei însușiri iritante a substanței manifestându-se într'o formă neplăcută prin dureri mari și infiltrațiuni mai mult sau mai puțin întinse în regiunile în care s'au făcut injecțiunile.

Diferite momente intră aci în joc :

1) *Sensibilitatea relativă a persoanelor.*

Există neamuri cari sunt foarte puțin sensibile, alte neamuri cari sunt din cale afară de sensibile; între indivizii foarte sensibili se găsesc mai ales neurastenicii și alcoolicii ;

2) *Technica injecțiunilor (asepsia) și*

3) *felul lichidului injectat.*

La începutul noului tratament injecțiunile cu 606 au fost din cale afară de iritante și adesea de nesuferit, mai ales atunci când printr'o tehnică nenorocită a injecțiunei soluțiunea ajungea direct în trunchiurile nervilor. Această iritațiune reflectorie a nervilor se ivea mai adesea atunci când se întrebuinta soluțiunea acidă sau alcalină; într'unul din cazuri zguduirea în formă de șoc a avut drept urmare moartea bolnavului. Era vorba de o bolnavă debilă, de 33 ani, sifilitică, cu o laringită gumoasă, căreia se injectase preparatul în orele de după amiază, iar a doua zi dimineața a fost găsită moartă în pat. Cred că dacă injecțiunea s'ar fi făcut de dimineață, moartea s'ar fi putut evita printr'o injecțiune cu camfor. După părerea mea acțiunea toxică stă în acțiunea reflexă, căci la injecțiunea intra-venoasă, în cari se află cătimi mai mari din

preparat în circulațiunea sîngelui, turburarea inimii este foarte mică.

Din fericire s'a izbutit în lunile din urmă ca prin emulsiunea neutră introdusă de Michaelis și Wechselsmann să se micșoreze durerea locală în așa măsură, încât injecțiunea de morfină, care în mai multe cazuri a trebuit să se facă de mai multe ori, a devenit aproape de prisos.

Apoi nu trebuie să se uite că la preparațiunea mi-găloasă de până acuma, triturarea preparatului, solvarea, etc., pătrunderea germenilor din aer n'a putut fi excluse cu totul. De obicei germenii aceștia se pare că nu pricinuesc mari vătămări, dar s'ar putea să existe cazuri în cari în odăile bolnavilor să se afle germeni din aer cu o patogenitate mai mare. Așa de pildă a constatat Wechselsmann că trei injecțiuni făcute într'un ospiciu de alienați au fost urmate de manifestațiuni violente, pe când același număr al preparatului injectat în spitalul Virchow au fost suportate fără nici o supărare. În împrejurările acestea există vădit un *genius loci pathogenicus*.

Ași pune în contul unor astfel de germeni patogeni din aer reacțiunile grave locale, așa cum se observă din când în când, ducând pe alocuri la tromboză, — care din fericire s'a vindecat totdeauna.

Dacă întâmplări de acestea s'ar ivi în viitor în anumite spitale, neajunsul s'ar putea înlătura printr'un aparat mic care se poate construi și în care soluțiunea se face cu excluderea aerului, așa că, păstrând asepsia cea mai riguroasă, ferim pătrunderea bacteriilor din aer.

Primejdia principală de care se temea lumea că ar putea să fie pricinuită de 606, este vătămarea ochilor. Este cunoscut că atoxilul și arsarcetina, în dozele mari întrebuințate înainte, desfășurau o acțiune secundară din cele mai grave: pricinuiau orbirea în 1—2% din cazurile tratate. Ar veni prin urmare la 3000—4000 bolnavi tratați 40—80 orbiri. Un număr colosal! În ziarele politice s'a vorbit de un caz, în săptămânile din urmă de două cazuri; din fericire vă pot comunica că au fost numai zvonuri fără nici un temei pozitiv.

Mie nu mi s'a adus la cunoștință nici un caz de orbire ; cu toate cercetările amănunțite pe cari le-am întreprins, nu am izbutit să descoper un singur caz care ar fi servit de temei zvonurilor răspândite. În această privință cred că mi-e îngăduit să amintesc, că mulțumită unei comunicări primite de la d-l Prof. Wagenmann am aflat, că la congresul oftalmologilor din Heidelberg, în anul 1910, n'a fost amintit de nimeni că 606 ar fi pricinuit vre-o orbire. În schimb pot comunica, că într'un număr de cazuri cu afecțiuni oculare și anume îmbolnăviri ale membranei vizuale, mai ales cu irita gumoasă și nevrita optică, preparatul a avut o acțiune de fapt miraculoasă, deoarece vindecarea se săvârșea adesea după câte-va zile. — Nu se întâmplă vătămări ale rinichilor și nici ale altor organe. S'au observat puține cazuri trecătoare de albuminurie, cari se vindecau repede, fără a lăsa urme. Cum că rinichii nu sunt influențați în mod vătămător se dovedește prin faptul că nefritele sifilitice se vindecă prin acțiunea preparatului.

În diferite foi cotidiene s'au publicat și în săptămânile din urmă informațiuni asupra unor cazuri mortale, datorite întrebuințării preparatului 606. Cazurile acestea sunt în număr de trei, toate pierdute, fiindcă sufereau de cele mai grave degenerări ale creierului.

1. un caz grav de ataxie locomotrice (Berlin) cu hernie inguinală cistită granuloasă, care dinainte avea temperatura febrilă și era cu totul decrepit ;

2. un idiot (Halle) al cărui diagnostic anatomo-patologic era : encefalomalacie, ramolițiuni întinse corticale în lobul temporal stâng și în parte și în lobul parietal ;

3. un caz (Bonn), a cărui observațiune mi-a fost transmisă prin telegraf : „femeie de 33 ani, sănătoasă până la 1906, când apare o apoplexie sifilitică. Mai multe tratamente cu injecțiuni. Creștere continuă a manifestațiunilor. La Bonn : imobilitatea pupilelor, lipsa reflexului rotulian, pareza ambelor picioare, atrofii musculare. La brațe spasmi ușoare, paralizia mușchilor oculari, tremurături ale buzelor, tachicar-

die, nimic din partea psihicului. Wassermann pozitiv în sânge și licoarea cerebro-spinală; limfocitoză moderată, cefalee nocturne, dureri în picioare, deglutițiunea îngreuiată, respirațiunea cam accelerată". Prin urmare un caz grav de ataxie locomotrice cu o afecțiune a măduvei prelungite.

4. Cazul (Kopenhaga) unui paralytic de 40 de ani. A avut un acces apoplectic (mijlocul lui Iulie) și în August i s'a făcut o injecțiune cu 0.5 g. A murit după 5 zile cu semnele unei paralizii progresânde a cordului. Necropsia a arătat degenerescență grăsoasă la cord, rinichi și ficat.

Nu voiu insista mai departe asupra celorlalte alterațiuni ale cordului găsite la bolnavii aceștia, căci rezultatele examenului creierului dovedesc îndeajuns că a fost vorba de alterațiuni cerebrale din cele mai grave și că toți 4 bolnavi au fost candidați la moarte. Se poate înțelege că în cazurile acestea injecțiunea a fost făcută numai ca un ultim refugiu, spre a încerca dacă ar fi cu putință de a opri mersul boalei; pe de altă parte însă nu trebuie să ne mirăm dacă unor bolnavi într'o stare atât de gravă, cari la adică stau cu un picior în groapă, dându-le un mijloc atât de diferent cum este 606, s'ar putea provoca prin întrebuințarea lui sfârșitul mortal.

Drept cauze ale sfârșitului acesta s'ar putea invoca următoarele motive: Întâiu trebuie să avem în vedere că sub influența tratamentului medicamentos se pot ivi reacțiuni inflamatorii în țesutul sifilitic. Ele sunt cunoscute drept „reacțiunea” lui Herxheimer; însă aicea e vorba de procese cari petrecându-se într'un loc care n'are nici o importanță reacțiunea nu este legată de vre-un pericol deosebit. Cu totul altfel trebuie să fie urmările atunci când reacțiunea inflamatorie are loc în anumite locuri de mare însemnătate ale sistemului nervos. În privința aceasta sunt interesante trei cazuri de paralizie prin compresiune a nervului vestibular, în care ce-i drept manifestațiunile trecuseră după câteva săptămâni. Atunci însă când reacțiunile privesc nervi importanți pentru viață, se înțelege dela sine că moartea poate

fi provocată de aceste turburări grave înainte de a fi avut vreme să treacă printr'o transformățiune regresivă.

În al douăilea loc trebuie să atrag atențiunea asupra împrejurării, că la paralizia generală și la afecțiuni nervoase grave, aplicarea preparatului ar putea contribui la provocarea desnodământului fatal acolo unde se află alterațiuni ale inimei.

Fiecare din împrejurările schițate, cari se înțelege c'ar putea să se ivească și combinate, explică de cetocmai la paralizia generală aplicarea preparatului 606 prezintă pericole deosebite, așa că în astfel de cazuri trebuie renunțat cu totul la tratamentul acesta.

În contra-indicațiunile acestea preparatul nou nu se deosebete de altfel de celelalte mijloace antisifilitice încercate cu succes din vremurile mai vechi. Este cunoscut pretutindeni că atât preparatele de mercur cât și iodurul de potasă prezintă pericole atunci când se întrebuintează în cazurile de paralizie progresivă. Mă refer în privința aceasta la expunerea domnilor *Emery* și *Ghatin*¹⁾ cari insistă în mod deosebit asupra faptului acesta: „Mercurul poate fi vătămător în paralizie generală” iar printre urmările pe cari le poate avea tratamentul mercurial la paralizie ei nu uită să amintească până și „câte odată o moarte grabnică.” Din descrierile autorilor reese că iodurul de potasă are aceeași acțiune vătămătoare ca mercurul. Trebuie să pun un deosebit preț pe aceste fapte, fiindcă am credința următoare: precum rezultatele rele dobândite în tratamentul afecțiunilor celor mai grave ale sistemului nervos n'au discreditat terapeutica antisifilitică de până acum, tot așa nu se cuvine să cerem mijloacelor curative noi ca întrebuintarea lor fără restricțiune și fără alegerea cazurilor să rămâe fără urmări rele. De aceea mă surprinde foarte mult faptul că d-l Hallopeau a crezut că din statistica publicată de mine poate deduce că 606 este periculos, pe când de altă parte arată că din 120,000 cazuri tratate cu mijloacele de până acum n'a pierdut de cât 4 sau 5. Lucrul acesta se explică firește de acolo, că

¹⁾ *Thérapeutique clinique dela Syphilis, Paris 1909.*

Hallopeau raportează asupra unui material provenit dintr'un serviciu de boale sexuale, în care de bună seamă partea cea mai grea a tratamentului antisifilitic lipsește cu totul sau aproape cu desăvârșire.

Și în cazurile noastre pur dermatologice, care reprezintă 80—90% din materialul descris, a fost numai un singur caz mortal, cel amintit mai sus cu sifilisul laringeal (Jena).

Rezumându-mă, pot spune că în materialul de observațiune care'mi stă la dispozițiune, un număr oarecum considerabil de aproape 10.000 cazuri, există un singur caz mortal, bolnava cu stenoza laringeală, care n'a fost amenințată direct cu moartea de boala ei.

Am arătat mai sus, că părerea mea este că prin noul procedeu de aplicare, un astfel de accident se va putea evita. În privința aceasta aș putea să iau drept comparațiune mortalitatea în urma anesteziei cu chloroform — o intervenție preparatoare numai — care prezintă o mortalitate de 1 : 2060.

De aceea pot spune, că aplicarea preparatului 606 nu prezintă primejdii deosebite, dacă alegem cazuri proprii și tratamentul se face cu cele mai riguroase măsuri ale asepției și antisepsiei. Se vor exclude din principiu de la tratament bolnavii cu degenerescențe întinse ale sistemului nervos central ; în deosebi dau sfatul, în înțelegere cu propunerea lui Alt, ca paralizia generală să fie luată în cautare numai atunci când s'a ivit primul semn al manifestațiunilor. Cazurile internate în ospicii de alienați vor putea fi influențate de 606 numai în cazuri extrem de rare. Tot așa nu se va face tratamentul la ataxia locomotrice de cât în cazurile inițiale. Apoi recomand ca în cazurile în cari există afecțiuni cardiace, mai ales angina pectorală sau anevrisme ale vaselor, mai cu seamă ale creierului, să fie excluse de la tratament, căci s'ar putea întâmpla foarte ușor ca în urma injecțiunii sau în urma măririi presiunii sângelui provocată de durerile injecțiunii, să crape locurile aneurismatice. Zeissl din Viena a descris un caz în care a refuzat injecțiunea și în care după o jumătate de ceas s'a ivit o hemoragie cerebrală ; dacă hemoragia aceasta s'ar fi

ivit după injecțiune, nu mai încapе îndoială că s'ar fi pus în sarcina preparatului. Mai sfătuesc de a nu supune tratamentului cazurile la cari se pot dovedi procese atrofice în nervul optic, pe când alte afecțiuni ale ochiului se pot trata cu folos. Alterațiunile viscereale, mai ales dacă sunt de natură sifilitică, nu reprezintă nici un fel de contra indicațiune. Din potrivă, în diferite părți s'au dobândit rezultate excelente la afecțiunile sifilitice ale ficatului și chiar la nefrite sifilitice; acelaș lucru se poate spune și despre afecțiunile laringelui care se vindecă în mod foarte satisfăcător.

O altă întrebare, foarte importantă, este aceea dacă bolnavii cachectici pot fi supuși tratamentului cu 606. Cred că atunci când cachexia prezintă în adevăr expresiunea unei afecțiuni sifilitice—și am văzut numeroase cazuri de felul acesta—injecțiunea este chiar indicată, fiind în stare să scape viața bolnavului; influența injecțiunei este cu atât mai promptă și mai favorabilă, cu cât mai gravă și malignă este boala. Și tuberculoza, dacă nu e prea avansată, nu prezintă o contra indicațiune, ci preparatul desfășoară o acțiune favorabilă asupra sifilisului de care mai suferă bolnavul, provocând o creștere a greutății corpului.

Sper că aceste expuneri scurte vor întări convingerea, că aplicarea preparatului 606 nu prezintă cine știe ce greutate. Pericolul pe care l'ar putea prezenta la un moment dat e atât de minimal încât nici nu se poate invoca față de marile avantagii pe cari le are 606: acțiune repede și promptă asupra proceselor sifilitice; bolnavul nu trebuie să fie internat în spital decât pentru 8—10 zile, pe când tratamentul mercurial reclamă 6—8 săptămâni; cazurile cari n'au putut fi vindecate nici în urma tratamentelor celor mai intensive, ca să nu mai amintim de marele număr de bolnavi cari sunt absolut intoleranți față de mercur—au fost influențate în bine prin aplicarea preparatului 606. Cred că pot spune că 606 a eșit biruitor din încercările făcute și că e o chestiune de câteva luni până ce va fi pus la îndemâna tuturor medicilor practicieni.

Afirmarea unor autori francezi, mai cu seamă a lui Hallopeau, cari relevă într'una, deosebita primejdie pe care o prezintă întrebuițarea preparatului 606, nu este exactă așa cum am arătat mai sus. Să o spun încă o dată.

Dacă se face o alegere bună a cazurilor, mai ales cu excluderea cazurilor grave, foarte avansate ale afecțiunilor sistemului nervos central și ale sistemului vascular, pericolul întrebuițării preparatului este atât de minimal, încât n'ai să'l iei în seamă întocmai la tratamentul mercurial.

În schimb acțiunea curativă a preparatului 606 întrece cu mult aceea a tratamentelor obișnuite până acum ; de cele mai multe ori o singură injecțiune face tot atâta cât face un tratament mercurial de 4—6 săptămâni. Pe de altă parte acțiunea preparatului din punctul de vedere calitativ este de altfel și superioară, așa cum rezultă din influențarea favorabilă a multor cazuri grave. Există până acum un mare număr de publicațiuni, cari în mod aproape unanim împărtășesc părerea, că incorporarea preparatului 606 constituie un progres considerabil în tratamentul sifilisului, un progres care nu este datorit întâmplării, ci unei munci sistematice experimentale.

Mai e nevoie să fie stabilită mărimea dozei. E ușor de înțeles de ce la început ne-am mărginit a întrebuița doza cea mai mică dela care puteam aștepta un succes. După cum se știe, doza aceasta a fost de 0.30 ctg. Nu trebuie să ne mirăm că această cantitate, pe care o desemnasem dela început ca doza limită care nu trebuia depășită, n'a ajuns în toate cazurile, așa că s'au ivit recidive ; doar e aproape cu neputință ca dela început să poți cunoaște doza care ajunge la dobândirea sterilizării.

Se înțelege dela sine că nu poți cere unui mijloc care deabea a fost introdus în terapeutică să se aplice îndată și în doza potrivită ; starea aceasta se poate dobândi numai în urma unor experiențe întemeiate pe un număr mare de încercări. Apoi numărul recidivelor atârnă de gravitatea cazurilor. Dacă se aleg cazurile cele mai grave și se întrebuițează doze cât

se poate de mici din preparatul 606, atunci firește că numărul recidivelor va fi mai mare de cât în alte statistici în cari nu s'au supus tratamentului *numai* cazuri grave. Așa de pildă B. Kromayer din Berlin a tratat numai cazuri grave, cari au resistat ori cărui tratament mercurial și, pe cât știu, în 22 cazuri a avut 3 recidive, prin urmare cam 14%. În alte locuri unde s'a întrebuințat un material de bolnavi de acelaș fel, rezultatele au fost cu mult mai favorabile și în direcțiunea aceasta: Glück din Sarajevo a avut între vre-o 110 cazuri 2 cu rezultatul negativ, nici o recidivă; Neisser din Breslau 5% recidive; Pick din Viena a avut în 120 cazuri numai 2 recidive; Schreiber din Magdeburg a avut 13 recidive din 250 cazuri. Sunt convins că și această statistică se va îmbunătăți îndată ce se vor fi făcut dozele potrivite.

Din informațiunile pe cari le-am primit, doza poate fi mărită în mod considerabil, dar sunt de părere ca aceasta să se facă numai la persoane puternice cari în afară de sifilis nu mai suferă de nici o boală organică. Unii autori au injectat 1.0 g., în unele cazuri chiar 1.5 g. fără a provoca vătămări. Se pare că ar fi cu putință ca injecțiunea să fie repetată la intervale scurte pentru a mări astfel efectul tratamentului. De abea atunci când vom fi ajuns să lucrăm cu doze relativ mari cari mai pot fi suportate de bolnavi fără a fi vătămăți, vom putea face adevărate progrese cu privire la durata efectului obținut.

d) **Resultate și perspective**

Rezumând rezultatele observațiunilor descrise în paginile de mai sus dintr'un punct de vedere general, ași pune cel mai mare temei pe constatarea faptului următor: nu mai începe nici o îndoială că, urmând un scop determinat pe calea chemo-terapeutică să se găsească mijloace cari au o acțiune specifică și etiologică în potrive boalelor datorite protozoizilor, în mod special în potrive spiriloselor, și dintre acestea în primul rând în potrive sifilisului.

Din toate părțile s'a dovedit că dioxidiamidoarsenobenzenul reprezintă un mijloc specific înotriva sifilisului. Neisser spune: „Nu trebuie să ne îndoim de acțiunea eminentă a arsenobenzolului asupra proceselor sifilitice. Rezultatele dobândite întrec tot ce s'a putut vedea până acuma ca efect strălucit al mercurului și al iodurei ¹⁾).

Un criteriu palpabil care dovedește că e vorba de o acțiune medicamentoasă specifică a preparatului, este în rândul întâiu atitudinea spirocheților. Primele cercetări în direcțiunea aceasta s'au întreprins încă în 1909 de Ascoli și Pasini. Ele au arătat că în urma incorporării unor cătimi mici de 0.025 — 0.5 — prin urmare doze cari sunt egal aproape cu zero—se ivește o disparițiune temporară a spirocheților pentru 5—10 zile, — de sigur o dovadă lămurită asupra spiriloterapiei preparatului. Cu doze mai mari, cari se apropie de cele cari au un efect terapeutic, s'a putut constata o influențare puternică a spirocheților. Citez cuvintele lui Neisser ²⁾: „Dacă ne întrebăm cum se poate explica acțiunea noului mijloc, nu există după părerea mea, așa cum am indicat de mai multe ori, nici o îndoială că avem a face cu o acțiune directă eminentă asupra spirocheților; pe deoparte omoară spirocheții, iar pe de altă parte împiedică înmulțirea lor.

Pe lângă aceasta se pare că există o acțiune care sprijină resorbțiunea masselor de țesut patologic.

Acțiunea direct parasiticidă rezultă din:

1) numeroasele observațiuni că spirocheții aflați în mare număr înaintea tratamentului, dispar după tratament, mai curând sau ceva mai târziu din șancărul primitiv etc.; disparițiunea se petrece paralel cu doza întrebuințată, așa cum se poate constata aproape matematiceste prin încercări făcute la epuri de casă. — Firește că și metoda incorporării are și ea importanța ei: influențarea spirocheților se petrece mai repede la injecțiunile intravenoase de cât la injecțiunile intramusculare; la aceste din urmă se pare că soluțiu-

1) Neisser și Kuznitzky, Berl. Klin. Wocheuschrift 1910 No. 32

2) Loc cit.

nea neutră nu lucrează așa de repede și de intensiv ca soluțiunea alcalină. În lunile din urmă s'au examinat la noi cazuri în cari spirocheții nu dispăruseră după 24 de ceasuri, ci s'au găsit încă la 3 zile după injecțiunea unei doze de 0,6, spirocheți palizi bine conservați și mobili, asupra cărora nu putea încapea nici o îndoială. Nu s'a putut observa nimic din influențarea spirocheților cu privire la forma și mobilitatea lor, așa cum se constată totdeauna. Și acțiunea asupra celorlalte simptome ale sifilisului se pare că nu se petrece așa de prompt cu soluțiunea neutră cum era cazul cu tehnica anterioară, — așa cel puțin s'au petrecut lucrurile în cazurile noastre din urmă".

Trebue să ne gândim că întocmai ca tripanosomele la boala somnului, pot și spirocheții să aibă din natură o rezistență mai mare față de arsenic; mai e nevoie să avem în vedere că o astfel de rezistență față de arsenic poate să fi fost provocată prin tratamente anterioare cu arsen.

Pentru acțiunea specifică a dioxidydiamidoarsenobenzenului mai pledează disparițiunea reacțiunii lui Wassermann, care trebue considerată ca o reacțiune a organismului cu privire la elementele cari compun spirocheții. ¹⁾ Și aicea rezultatele atârnă de:

- 1) doza și de felul aplicațiunei.
- 2) de felul afecțiunelor resp. de numărul spirocheților aflați în ele,
- 3) de lungimea timpului de observațiune,
- 4) poate și de rezistența naturală a spirocheților.

În ce privește dispariția reacțiunii lui Wassermann, se poate admite că—presupunându-se că doza a fost

1 (1) Pornind din aceste puncte de vedere se explică și observațiunea făcută de diferiți autori că uneori reacțiunea negativă a lui Wassermann a fost transformată prin injecțiune într-o reacțiune pozitivă; observațiunea aceasta s'a făcut întâiu la șancările primitive în anumite stadii și al doilea în anumite forme ale sifilisului malign. Tocmai manifestatiunile acestea la sifilisul malign nu pot fi tălmăcite, după părerea mea, de cât într-un singur fel. Este vorba aici de spirocheți izolați cari nu mai sunt în stare să dea reacțiunea biologică, dar cari sunt omorâți *en bloc* prin injecțiune. Prin aceasta cantitatea întreagă a toxinei se mobilizează pricinuind o apariție nou aparență a reacțiunii lui Wassermann.

suficientă — poate să fie negativă după 40—60 zile, când mai curând, când mai târziu. Totuși variază cifrele procentuale asupra schimbării reacțiunii în limite extreme dela 90% coborându-se până la 20% și 15%. Rezultatele cele mai nefavorabile la cazurile de sifilis „sensu strictiori” s’au dobândit la Halle, cu toate că acolo s’au injectat dozele cele mai tari, vorbind în mod relativ. Din potrivă, experiențele asupra reacțiunii lui Wassermann la proceșele parasifilitice—ataxie locomotrice și paralizia generală progresivă—din aceeași localitate au fost foarte favorabile. Această divergență și inversiune față de observațiunile făcute aiurea, este de bună seamă datorită împrejurării că la Halle o parte a cazurilor floride s’a îmbolnăvit prin infecțiunea cu spirocheți rezistenți față de arsenic.

În ce privește însemnătatea reacțiunii lui Wassermann cred că în toate cazurile în care este pozitivă, omorârea spirocheților nu s’a făcut sau s’a făcut în mod incomplet, pe când reacțiunea negativă nu indică singură vindecarea bolnavului. Faptul că reacțiunea este negativă poate avea două cauze :

- 1) Numărul spirocheților este atât de redus, în cât nu mai ajunge pentru a da reacțiunea, sau
- 2) a survenit o sterilizațiune completă.

Hotărârea asupra acestei posibilități atărnă de observațiunea clinică. Dacă au rămas spirocheți izolați, ei se vor înmulți cu timpul, dând naștere unei reaparițiuni a reacțiunii lui Wassermann, o manifestațiune care trebuie privită ca ivirea unui recidive cerând un nou tratament. Reese de aici că observarea reacțiunii lui Wassermann este mijlocul cel mai prețios spre a te informa exact asupra vindecării complete a sifilisului.

Nu cred nemerit — având în vedere vremea scurtă care a trecut dela introducerea tratamentului cu 606 și ținând seamă de faptul că la început cazurile tratate au căpătat injecțiuni cu doze insuficiente — de a intra acuma în desbaterea chestiunii vindecării permanente: aceasta se va face mai târziu. Totuși, nu pot să nu atrag atențiunea asupra unui fapt: din ob-

servațiunile întemeiate ale lui Alt cu arsenophenyl-glicină la ataxia locomotrice și paralizie generală progresivă, reacțiunea lui Wassermann a dispărut în 16% de sifilis tardiv, o stare care s'a menținut până acuma. Aicea este vorba de un răstimp lung și putem trage nădejdea că, atunci când doza și aplicațiunea vor fi așa cum trebuie, vom putea stabili în primele stadii ale sifilisului, *therapia sterilisans magna*¹⁾.

Mai vorbește apoi pentru acțiunea specifică a medicamentului acesta, împrejurarea că prin injecțiuni se vede că apar în țesutul corpului produse cari trebuiesc desemnate ca *anti-corpori*. Trebuie să fie amintite aici în primul loc încercările importante făcute la doi de Taegge și Duhot, din cari rezultă, că la copii de țată eredo-sifilitici, cari au fost alăptați numai de mama injectată cu 606, s'a constatat o dispariție repede a manifestațiunilor sifilitice.

Observațiuni analoage au fost confirmate de Dobrovits în Pressburg și în 22 cazuri de Raubischek la Cernăuți. Cum însă laptele, după arătarea autorilor nu conținea arsenic sau a fost cel mult în urme cari nu pot fi luate în seamă din punctul de vedere terapeutic, va trebui să admitem, că acțiunea curativă observată, se datorește exclusiv unor antitoxine. Este vorba, prin urmare, de o imunitate a copiilor de țată a căror teorie am dezvoltat-o înainte la ricina și abrina²⁾

¹⁾ Și la forma boalei somnului din Togo se pare că se poate face sterilizație mare printr'o singură intervențiune; ne apropiăm de acest țel și la formele cari sunt mai greu de combătut după indicațiunile amintite ale lui Broden.

²⁾ Cred că va fi nevoie ca la acești copii de țată după ce vor fi trecut manifestațiunile grave, să se facă o injecțiune cu doze relativ mari de 606 (0.01—0.015 pro kilogram), drept complectare, spre a omori în mod complect restul de spirocheți cari n'au fost omorâți de ser, înainte de a se ivi o recidivă. Procederea aceasta pare a fi modul cel mai bun de tratament pentru sifilisul nouilor născuți. Nu trebuie să pierdem din vedere că la boala această gravă, rezultatele dobândite cu injecțiunea preparatul 606 nu sunt tocmai favorabile. Este adevărat că sub influența sa, manifestațiunile clinice dispar foarte repede; se pare însă că după 8—10 zile, având în vedere cantitatea enormă a spirocheților aflați în organismul copilului, se ivește o inundare grozavă cu endotoxine, în cât copiii mor în urma acestei otrăviri. La adult spirocheții nu se găsesc într'un număr atât de mare; așa că și primejdia mai că nu există, mai ales că organismul omului adult dispune de o mare capacitatea de rezistență.

Părerea aceasta a găsit o confirmare puternică prin scrisori primite în acelaș timp din diferite părți (*Plaut* din Hamburg, *Marinescu* din București, *Meirowski* din Colonia, *Scholz* din Königsberg), în cari mi se comunică că în urma inecțiunei serului sanguin de la adulți tratați și vindecați de curând cu 606 s'a provocat la adulți și la copii o influențare vădită a afecțiunilor sifilitice. Dovedirea unor astfel de anticor-puri a fost urmărită de mult, mai cu seamă de *Neisser*, și dacă avem aici o dovadă sigură de prezența unor anticor-puri, aceasta vine de acolo, că spirocheții au fost omorâți *en bloc*, și priu acesta a putut să apară *ictus immunisatorius*, pe care am pus totdeauna o mare valoare.

Apoi mai cred că mai există o anumită specificitate, de altă natură: faptul că preparatul calmează durerile în anumite procese morbide. *E. W. Franck* din Berlin descrie un caz de gomă a amigdalei care la 2 după amiază a căpătat o inecție, iar după cinci ceasuri a putut să mănince piine cu cărnați. Cazuri analoage au fost observate de *Werther* din Dresda, *Lesser* din Berlin, *Hauck* din Erlangen, ș. a. Tot așa au dispărut într'un interval de câteva ceasuri dureri violente osoase, precum, deasemenea, și senzația de boală grea a bolnavilor, după *Wechselmann*, întocmai ca la o criză. Dacă avem în vedere că alterațiuni isto-patologice nu se pot ivi în interval de 3 ceasuri, acțiunea aceasta miraculoasă n'ar fi de înțeles, dacă nu ne am ajuta cu o ipoteză: din spirocheți pornesc materii iritante cari sunt înrudite cu Dioxydiamidoarsenobenzol cu care se combină. Prin urmare, preparatul, care ar reacționa ușor prin grupul ortoamidelor, va lucra în felul unei antitoxine sifilitice.

Se pare a fi o contradicție aparentă cu aceasta, faptul că nu tocmai rar după inecțiune se ivesc fenomenele de reacțiune locală. Manifestațiunea aceasta a fost observată întâiu de autori italieni, atunci când injectau dose foarte mici (0.025—0.05). Dosele acestea sunt prea mici, spre a putea provoca o omorâre bruscă a spirocheților. Trebuie deci să admitem, că în conformitate cu o lege biologică—câtimi mici de otravă irită

micro-organismul, cătimile mari îl omoară — cătimile mici injectate ar fi provocat o stimulare a spirochetelor așa că a avut loc o mărire a producției otrăvei. Prin urmare văd în ivirea reacțiunii lui Herxheimer expresiunea unei acțiuni terapeutice prea mici, fie din pricina unei doze prea mici, fie că preparatul s'a resorbit prea puțin.

În schimb așa desemna drept nespecifică vindecarea repede, miraculoasă, care a fost observată tocmai la procesele ulcerose grave ale sifilisului malign și cuprinse de Kromayer în cuvintele următoare :

1) Preparatul produce o resorbțiune grabnică a țesutului patologic, a sifilomului.

2) Provoacă epiteliul să prolifereze și să acopere repede ulcerele.

În ce privește succesele terapeutice în toate stadiile sifilisului, nu vreau să intru în amănunte, ci voiu cita numai acele cazuri din cari reese superioritatea preparatului 606 față de mercur. Acestea sunt :

1) cazurile cu formele grave ale sifilisului ulceros ;

2) sifilisul malign ;

3) cazurile cu psoriasis palmar ; cu sifilide micro-papuloase ;

4) cazurile cari n'au putut fi influențate de mercur, În grupul acesta intră : a) acele cazuri cari în general sunt refractare față de mercur b) acele cazuri cari curând după un tratament făcut, prezintă o recidivă, c) cazurile cari, deși au fost tratate cu mercur, capătă mereu recidive și d) cazurile cari prezintă o idiosincrasie față de mercur.

Din cazurile acestea rezultă indicațiunile cari, după părerea mea, impun în mod absolut întrebuițarea noului preparat.

În ce privește aplicarea terapeutică, e de observat, că între diferitele modificațiuni, soluțiunea alcalină îngăduie resorbțiunea cea mai repede atât la injecțiunile subcutanate cât și la cele intramusculare : uneori însă, și nu tocmai rar, această soluțiune provoacă dureri locale din cale afară de tari, așa că aplicarea aceasta este mai puțin indicată la bolnavii cu sistemul nervos slăbit, cu afecțiuni cardiace, la alcoolici și

neurastenici. Unicul accident întâmplat la o femeie care de altfel nu era amenințată cu moartea, se poate pune pe socoteala unui șoc. Modul de aplicare introdus de *Wechselmann* și *Michaelis* este o soluțiune neutră, care nu prea e dureroasă, dar resorbându-se greu, acțiunea ei este mai înceată. O modifi cațiune bună este și aceea recomandată de *Volk* și *Kromayer*: o emulsiune a preparatului în grăsime. Acțiunea cea mai repede o desfășoară injecțiunea intravenoasă, care se poate face cu preparatul cel nou în doze de 0,4—0,5 g. la indivizii normali.

Din experiențele făcute la animale de către *Hata* rezultă că injecțarea intravenoasă a preparatului face ca să fie eliminat repede, pe când injectat subcutanat sau intramuscular rămâne reținut mult timp în corp, desfășurând ca depozit o acțiune terapeutică îndelungată. Deabea după o practică mai lungă va fi cu putință de a judeca care mod de aplicațiune ar merita preferința; până acuma se pare, atât cât se poate vedea din informațiunile primite, că injecțiunea intramusculară e aceea care are o acțiune mai lungă și mai intensivă. Mi se pare că merită o deosebită atențiune procedarea lui *Iversen*, care după ce a făcut o injecțiune intravenoasă, mai face după 48 ceasuri una intramusculară. *Alt*, *Schreiber*, *Neisser*, *Kromayer* au exprimat aceeaș idee în scrisorile pe cari mi le-au adresat. Se înțelege că printr'o astfel de procedare se obține următoarele: 1) o acțiune repede, spre a omori grosul spirocheților; 2) o acțiune de mai lungă durată pentru stărpirea unui eventual rest rezistent.

Cred și eu că această cale ar avea bune perspective.

Dacă ne întrebăm acuma, ce perspective ne deschide noua eră a cercetărilor experimentale asupra sifilisului, atunci cred că s'ar cuveni să insistăm asupra faptului următor: sifilisul a pierdut în toate privințele pozițiunea excepțională pe care o ocupa și a intrat în rândul celor mai multe boale infecțioase pentru care avem astăzi, în stadiile cele mai variate, un diagnostic exact (aflarea spirocheților și serodiagnosticul) și înainte de toate o terapeutică experimentală exactă. Progresul principal în aceasta din urmă trebuie să-l

vedem în faptul că tratamentul actual întrece pe cel de înaintea printr'aceea că acțiunea este mult mai repede și nimicirea spirilelor se face îndată și în mod intensiv.

Centrul tuturor progreselor cari se vor mai face în urmă pe tărâmul acesta va rămâne pentru totdeauna marea descoperire a lui *Schaudinn*: cunoașterea spirocheților drept agenți patogeni ai sifilisului; toate străduințele chemo-terapeutice vor trebui să se concentreze într'acolo, de a nimici pe acest provocator al sifilisului cât se poate de repede și de complet, fără a produce vre-o vătămare a celulelor organice. În privința aceasta 606 reprezintă, cum am mai amintit, un progres puternic. Pe de o parte acțiunea spirilicidă repede și intensivă mărește sorții unei vindecări durabile și ai înlăturării proceselor parasifilitice, pe de altă parte rezultă și din punctul de vedere epidemiologic avantajii colosale pentru combaterea sifilisului ca boală a poporului. Căci nu numai putem nădăjdui, ci putem aștepta în chip hotărât, că fiecare mijloc care ne va duce înainte la omorârea repede a spirocheților va fi de cel mai mare folos pentru omenire; fără a fi în mod direct un profilactic individual, el va constitui cel mai puternic profilactic al mulțimei; micșorarea stadiului în care bolnavul este infecțios scade puțința și frecvența transmisiunii boalei la cei sănătoși, într'o măsură atât de mare încât n'am fi în stare să o calculăm. Deci fiecare perfecționare a terapiei individuale este la sifilis ca și la toate boalele infecțioase de cea mai mare însemnătate pentru omenirea întreagă.

Intru cât preparatul 606 este în stare să dea soluțiune chestiunilor atinse: omorârea completă a spirocheților aflați în organism și ceea ce rezultă de aicea, vindecarea permanentă și înlăturarea afecțiunilor parasifilitice, nu s'ar putea spune, după părerea mea, într'un mod sigur.

Ceea ce putem spune — nu ca rezultat numai al cercetărilor experimentale, ci și din cercetările făcute la om prin dovedirea prezenței spirocheților și prin reacțiunea lui Wassermann — e, că mij-

locul acesta este cel mai spirilucid din câte posedăm în timpul de față și că șansele pe cari le prezintă sunt mai bune decât acele pe cari terapia de până acum le poseda. Meritele tratamentelor anterioare au fost exagerate, ceea ce se poate constata din cazurile tratate ani de-a rândul în modul cel mai corect și intensiv cu mercur, fără a fi vindecate. Dintr-o comunicare făcută mie de Wassermann rezultă că dintre cei căutați cu mercur, 50% au prezentat reacțiunea lui Wassermann, ceea ce dovedea că în organism se aflau spirocheți vii.

Superioritatea preparatului 606 în ce privește acțiunea sa asupra spirochetelor față de medicamentele de până acum reiese în mod neîndoelnic din observațiunile asupra formării anticorpurilor de cari am vorbit mai înainte. Până acum nu s'a izbutit în nici un fel, nici prin imunizarea activă, nici prin terapia specifică cu mercur și atoxil, de a găsi prezența unor substanțe apărătoare și curative. S'a reușit însă cu preparatul 606, cum s'a arătat mai sus, la încercările făcute la doici și cu ser. Mai știm din observațiuni analoage la boale infecțioase, mai ales la tripanosome, că anticorpurile se ivesc în modul acesta numai la *ictus immunisatorius* tare (în unitate de timp trebuie să fie distruse mai multe spirocheți decât cu alte mijloace), așa că suntem îndreptățiți să vorbim de pe acum, în baza observațiunilor făcute cu 606 și față de medicațiunea anterioară, de o acțiune cantitativă¹⁾ cu totul altfel, căci vedem cum apar în urma preparatului nou, anumite fenomene și substanțe în secrețiunile corpului, cum nu s'au observat la celelalte medicațiuni.

Dar și în altă privință se arată caracterul particular al preparatului 606 și anume prin aceea că substanța aceasta este receptată, cu ajutorul celor 3 grupuri cari se află întrânsa, în chip specific. Bănuesc că este mai cu deosebire restul de ortoamid, care găsește într-o

¹⁾ Nu se știe dacă soluțiunea paraziților se face în altfel și calitativ.

serie de diferiți paraziți, receptoarele corespunzătoare, garantând astfel substanței o acțiune multiplă.

Din lucrările discutate în partea întâia reese că 606 poate de fapt să fie activ la boalele datorite diferitelor feluri de spirilosă (febra recurentă, sifilis, framboesia, spirilosa găinilor), pe când celelalte mijloace cunoscute până acuma drept spirilocide, cum ar fi mercurul, atoxilul, influențează numai asupra unor anumite spiriloze, lăsând intacte alte soiuri.¹⁾ Pentru întregirea celor spuse în partea I, vreau să mai observ, că după încercările făcute de *Dr. Strong* în Manila preparatul 606 influențează în mod excelent framboesia la om și că în încercările făcute de *Dr. Marinescu* s'au arătat de folos pentru combaterea practică a spirilozei găinilor.

Un al doilea grup de boale la cari preparatul exercită o acțiune terapeutică foarte clară și puternică, este terenul diferitelor infecțiuni de tripanosome. După ce experiențele la animale făcute în Institutul Speyer au arătat că se pot dobândi cu doze mici de 606 rezultate curative foarte satisfăcătoare la diferitele infecțiuni de tripanosome, colaboratorul meu neobosit, *Broden* a dovedit că și la oamenii bolnavi de boala somnului cari capătă injecțiuni de 0,3—0,6 din 606 tripanosomele dispar foarte curând. E adevărat că timpul e prea scurt spre a putea stabili dacă acțiunea aceasta este destul de intensivă spre a putea juca în adevăr un rol preponderent față de mijloacele cunoscute și aprobate ca bune.

Mai departe s'a stabilit în acelaș timp în diferite locuri, mai ales de *Iversen* și de *Nocht*, că preparatul acesta este bun în potriua malariei; se pare că mai ales febra cu tipul terț, poate fi influențată din punctul de vedere terapeutic în mod îndestulător. Este în deosebi de valoroasă, observațiunea făcută pentru întâia dată la Hamburg, că pot fi influențate de 606 și cazurile de malarie cari rezistă chininei. Mă îndoiesc dacă 606 ar putea să concureze cu chinina care a fost încer-

¹⁾ Astfel d. e atoxilul are o acțiune asupra agenților provocatori ai spirilozei găinilor și ai sifilisului (Uhlenhuth), pe când n'are nici o putere asupra spirilelor febrei recurente (Brefl și Mesnil).

cală și găsită bună; cred însă și sper că găsindu-se un alt antitipic va fi cu puțință de a exercita un atac terapeutic dublu, prin care s'ar putea realiza și la malarie principiul terapiei *magna sterilisans* în măsură mai mare decât s'a putut face până acum.

În sfârșit mai vreau să amintesc că în urma observațiunilor făcute de *Dr. Haller* s'a putut obține un rezultat curativ strălucit la două cazuri de variolă,— ceea ce s'a putut confirma prin experiențe la animale făcute de *Dr. Marks* în Institutul de terapie experimentală.

Rezultă din această scurtă indicațiune că, corespunzând expunerilor făcute, medicamentul care la început a avut în vedere spirilosele și tripanosomele, mai poate desfășura acțiunea sa și asupra altor grupe de boale importante și aceasta în mod energic.

Am ajuns astfel la sfârșitul considerațiunilor mele asupra acțiunii medicamentului și aș vrea să ating pe scurt un punct de vedere care a mai fost discutat, și anume în ce privește capacitatea preparatului de a fi perfecționat.

Este adevărat că scopul întregii chemoterapii experimentale este de a nu sta pe loc, chiar atunci când s'a găsit un medicament care dă cele mai bune rezultate; preparatul găsit, chiar bun de tot, trebuie conceput numai ca o bază pentru ceva mai bun. După ce substanța 606 a fost studiată în chip minuțios atât la animale cât și la oameni, cred că nu există nimic care să ne îndemne a căuta ceva nou, ci să ne mulțumim cu ceea ce am dobândit, cu atât mai mult că preparatul 606 reprezintă în multe privințe un medicament care întrunește toate însușirile unui mijloc cu acțiunea terapeutică cea mai bună. În această privință trebuie să insistăm asupra acțiunii terapeutice puternice și parasitotropice maximală care se poate avea și atunci când se întrebuițează doze foarte mici, apoi asupra minimele organotropii care n'ar putea fi întrecută ușor de vre-o altă combinațiune. Aș mai atrage atențiunea asupra faptului că 606 este foarte puțin toxic, ceea ce se poate deduce de acolo că, cu tot numărul mare al celor tratați, manifestațiunile de intoxicare, cari ar

fi datorite direct medicamentului, s'au ivit numai într'un număr foarte mic, și abstracție făcând de un singur caz, toți ceilalți bolnavi au avut viața amenințată chiar de gravitatea mare a boalei lor. Am arătat în altă parte că o categorie a accidentelor la boalele nervoase grave nu poate fi pusă în contul unei neurotropii a medicamentului, ci a unor focare de infiltrațiuni sifilitice aflate în unele regiuni cari sunt de mare importanță pentru viața omului. Astfel de accidente nu sunt datorite medicamentului, ci particularității boalei; ele se pot ivi la toate medicamentele specifice.

Neajunsurile soluțiunilor întrebuințate la început și efectele secundare datorite lor au fost biruite și nu mai au vre-o importanță hotărâtoare, mai ales în urma faptului că preparatul a fost îmbunătățit și tehnica perfecționată în deosebi prin introducerea injecțiunei intravenoase și găsirea unor soluțiuni sau emulsiuni mai puțin dureroase. Însă lucrul principal îl văd acolo, că pe cât se pare nu există la indivizii sănătoși o ipersensibilitate primitivă față de 606, așa că aplicarea preparatului nu oferă cine știe ce pericole mari. Punctul acesta însă trebuie pus în rândul întâi, un punct care poate fi lămurit nu numai prin experiențele făcute la animale, ci în mod exclusiv prin încercări făcute în foarte mare număr la oameni. Arsacetina și arsenophenylglycina s'au încercat în mod experimental în aceeași măsură în care s'a făcut cu 606. Dacă însă arsenofenylglycina (despre care cercetările făcute de *Herxheimer*, *Neisser* și alții arată că are aceeași acțiune minunată asupra sifilisului precum o are 606) nu se întrebuințează în căutarea sifilisului, cauza o găsiți acolo, că ipersensibilitatea față de ea e mult mai mare de cât aceea în potriua preparatului 606; din cauza aceasta am crezut că nu este bine să întrebuințăm în tratamentul sifilisului un mijloc care ar putea fi cât de puțin primejdios vieții; el urmează să fie întrebuințată numai la boala somnului care, în ce privește prognosticul *quoad vitam* e nefavorabil și fără administrarea unei substanțe primejdioase. Dacă în adevăr s'ar găsi un medicament nou care ar da

în experimentele făcute la animale acelaș rezultat pe care îl dă 606, ar trebui să se mai dovedească printr'un mare număr de încercări făcute asupra oamenilor că în privința aceasta e superior preparatului 606. Deaceea cred că e indicat să nu se risipească puterile întru căutarea și încercarea unor noi mijloace, ci ca activitatea principală să se concentreze întâi asupra scopului de a perfecționa modul aplicării lui 606, de a păstra antisepsia cea mai riguroasă, de a mări dozele cu cea mai mare precauțiune, de a repeta tratamentul și de a găsi mijloace de combinațiune care ar mări puterea de acțiune a preparatului în așa chip în cât să ne apropiem cât mai mult de *therapia magna sterilisans*.



0120V

5696 7



TABLA DE MATERII

Prefața de Prof. dr. G. Marinescu	5
Prefața de Prof. dr. Paul Ehrlich	9
Baza experimentală a chemoterapiei spirilozelor de S.	
Hata	13
I. Experiențele făcute asupra Febrei recurente. . . .	14
A) Materii colorante	19
B) Compuși arsenicali	21
C) Alți compuși diferiți	35
II. Experiențele făcute asupra Spirilozei găinilor. . .	35
A) Materii colorante	38
B) Compuși arsenicali	39
III. Incercările făcute ca tratament antisifilitic la iepuri	42
A) Tratamentul keratitei sifilitice la iepuri cu dioxidiamidoarsenobenzen	46
B) Tratamentul dioxidiamidoarsenobenzenic în sifilisul scrotului la iepuri	48
C) Cercetările făcute cu arsenofenilglicina	53
D) Cercetări cu oxidul de amidofenilarsen	53
Incheiere	55
Acțiunea lui 606 asupra spirochetei pertenuis de dr. Henry I. Nichols	58
Chemoterapia febrei recurente de Julius Iversen. . .	61
O scurtă comunicare asupra cazurilor de febră recurentă tratate în „Cairo Infections Hospital“ de dr. Bitter și dr. Dreyer (Cairo)	69
Concluziuni finale de prof. Paul Ehrlich	71
a) Note chimice asupra dioxidiamidoarsenobenzenului	76
b) Chemoterapia tripanosomului și consecințele ei. Aplicarea ei la tratamentul spirilozelor	82
c) Tactica de urmat în cercetarea practică a medicamentelor	92
d) Resultate și perspective.	104



Apă minerală naturală



DIN ISVOARELE REGALE MINERALE DIN FACHINGEN
(CIRCUMSCRIPTIA WIESBADEN)

Cu efecte curative în boalele de rinichi, bășică, uretră, precum și în Gutta, Diatesa artitrică, Diabet, Imbolnăvirea organelor digestive (pirosis).

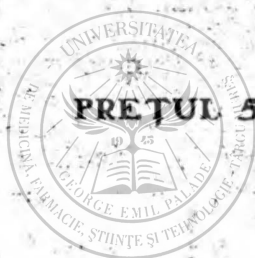
Apă de masă, cu un gust foarte plăcut, întrebuințată zilnic chiar de medicii cei mai renumiți.

Este foarte indicată în boalele infecțioase mai cu seamă în casurile de epidemii, de Febră tifoidă și Choleră.

Inlesnește digestiunea, favorizează schimburile nutritive, dizolvă acidul uric.

Se găsește în toate farmaciile și drogheriile din țară.

5979A



PREȚUL 5 LEI