

ACADEMIA ROMÂNĂ  
DESPRE  
TRANSMITEREA PROPRIETĂȚILOR IMMUNISANTE

PRIN  
SÂNGELE ANIMALELOR IMMUNISATE

DISCURS DE RECEPȚIUNE  
ROSTIT ÎN SEDINȚĂ SOLEMNĂ  
SUB PREȘEDINȚIA

M. S. REGELUI  
LA 24 MARTIE 1895

DE  
Dr. VICTOR BABEȘ  
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE

CU  
RĂSPUNSUL  
D-LUI  
NICOLAE KRETZULESCU  
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE



BUCUREȘCI  
LITO-TIPOGRAFIA CAROL GÖBL, STRADA DÔMNEI, 16  
1895.

Prețul 50 Bani.

In. A. 70.374.

6273213

ACADEMIA ROMÂNĂ  
DESPRE  
TRANSMITEREA PROPRIETĂȚILOR IMMUNISANTE

PRIN  
SÂNGELE ANIMALELOR IMMUNISATE

DISCURS DE RECEPȚIUNE  
ROSTIT ÎN ȘEDINȚĂ SOLEMNĂ  
SUB PREȘEDINȚA

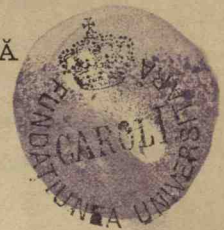
**M. S. REGELUI**  
LA 24 MARTIE 1895

DE  
Dr. VICTOR BABEȘ  
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE

CU  
RĂSPUNSUL  
D-LUI  
NICOLAE KRETZULESCU  
MEMBRU AL ACADEMIEI ROMÂNE



BUCURESCI  
LITO-TIPOGRAFIA CAROL GÖBL, STRADA DÓMNEI, 16  
1895.



*Donațiunea Maiorescu*

*112039*

194<sup>2</sup> /

ROMANIA

DISPUS

TRANSFEREA PROPRIETATII OR MINISTRATE

PROVINȚA IALOMITTA

DISCURS DE RECEPȚIE

ROȘTI IN BUCUREȘTI

ROMANIA

1944

1944

B.C.U. Bucuresti



C112039



*Maiestate,*

*Domnilor Colegi,*

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

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

Un atare scrutător de elită eră Cobălcescu.

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

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

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

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

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

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

## *Despre transmiterea proprietăților imunisante prin sângele animalelor imunisate.*

### *Originea aparatelor de apărare ale organismului în contra microbilor patogeni.*

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

(1) *Zeitschrift für Hygiene.*

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

### *Immunitatea specifică.*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Immunizarea cu sânge în contra turbării.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Substanța immunisată din sânge își manifestă însă efectele aprópe imediat, așa în cât înlocuesce în mod avantajios metoda lui Pasteur. Acțiunea repede a sângelui immunisat am putut'o probă ușor, amestecând sângele animalelor immunisate cu virus fix. In acest cas vi-

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

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

Am câștigat dar prin descoperirea mea un alt mijloc foarte eficace pentru tractarea ómenilor mușcați.

Metoda, așa cum am descoperit'o, erà dejă basată pe nise procedurî preliminare importante.

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

Mi-am dis că, întocmai precum rezistența organismului cresce în contra otrăvurilor prin o obicînuință lentă și continuă, așa și forța de rezistență a organismului în contra unei infecțiuni trebuie să crască prin obicînuință, adecă prin vaccinare îndelungată, și precum pentru obicînuirea organismului cu dose mari de otravă trebuie să ajungem încetul cu încetul la aceste dose mari, tot așa și pentru obicînuință și rezistență față cu infecțiuni trebuie să ajungem cu încetul la dose mari și toxice de substanțe immunisante.

Acest principiū erà bine cunoscut de Pasteur și aplicat în tractamentul forte al turbării. In adevăr, când am comunicat d-lui Pasteur metoda mea de tractament forte al turbării cu dose amestecate și de multe-orî repetate și ajungënd până la aplicare de substanțe foarte virulente, d-l Pasteur mi-a răspuns cu data de 28 Maiū 1888: «Vous me demandez de vous communiquer les détails de notre propre traitement; celui que vous avez suivi a bien des rapports avec celui qui nous sert depuis des mois.» Însă d-l Pasteur nu merge cu tractamentul seū până la aplicarea măduvelor prospete, adecă de virus de totă virulența; pe când noi întrebuițăm în ca-

surî grave și atarî substanțe. D-sa ȃice: «En résumé, nous employons des traitements intensifs par quantités, mais les ayant reconnus suffisants et efficaces, nous ne descendons pas aux moelles de deux et d'un jour.» D-l Pasteur nu are însã a face în tractamentul antirabic cu mușcãturile teribile de lup turbat, carî sunt atãt de frecvente la noi. Cred cã în atarî casurî și d-l Pasteur ar merge în tractamentul sãu pãnã la aplicarea mãduveî prãspete a animalelor infectate cu virusul de pasagiũ. Eũ insumĩ, pentru a asigura eficiențãa tractamentului în atarî casurî grave, procedez în modul urmãtor: tractamentul durãzã o lunã de ȃile, fiind injectate în fiecare ȃi cantitãți marî de vaccin și mergẽnd treptat la inocularea mãduvelor din ce în ce mãi virulente. Dejã în a 3-a—5-a ȃi dupã începutul tractamentului, ajungem la inocularea virusului neatenuat. Apoi începem o a doua serie de tractament, mergẽnd iar în 5—7 ȃile pãnã la mãduvele prãspete, și acest metod se repetã pãnã la sfîrșitul tractamentului.

Noi nu ne temem a merge pãnã la incorporare de virus fix, cãci am observat, întocmai ca și d-l Roux, cã cãniĩ se pot vaccina într'un mod fãrte perfect, injectãndu-le în anume locurî lipsite de nervi numai dose marî și repetate de virus fix, fãrã a le da mãi înainte virus atenuat sau vaccin.

Din acestea reese, cã pentru noi un om sau un animal bine vaccinat și revaccinat este acela care trebuie sã fi primit:

1) Un tractament sistematic în timp de o lunã sau de mãi multe lunĩ;

2) Cantitãți marî de vaccin; în casurile grave din anul 1889 am dat pãnã la 30 grame de emulsiune de mãduvã pe ȃi;

3) Trebuie sã fi primit și virusul tare în dose repetate și crescẽnde.

Tãte aceste erau bine stabilite la sfîrșitul anului 1889, când am început încercãrile mele de a imunisa animalele cu ajutorul sãngelui animalelor vaccinate și revaccinate, adecã carî aũ fost supuse la un ast-fel de tractament.

Ca și orĩ-cẽ descoperire importantã, și acãsta a trebuit sã aibã precursori și sã se anunțe prin diferite indicii și constatãri anteriore.

*Lucrări premergătoare seroterapiei. Perfecționarea metodei.*

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

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

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

In anul 1889 am făcut experințele amintite mai sus, din cari rezultă într'un mod sigur: 1) că putem vaccina câni în contra unei infecțiuni sigure și mortale prin injecțiuni repetate cu ser de animale vaccinate și revaccinate în sensul arătat mai sus; 2) că putem immunisa chiar câni cari au fost infectați mai înainte într'un mod sigur prin același procedeu, cu alte cuvinte *sângele animalelor immunisate în contra unei bóle infecțioase are proprietatea de a transmite această imunitate și altor animale susceptibile pentru aceeași infecțiune. Acest sânge immunisator este eficace chiar împotriva unei infecțiuni anteriore, posedă adevărat nu numai calități profilactice, dar și terapeutice.* Acastă lucrare eră însă puțin cunoscută, așa în cât la sfirșitul



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

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

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

---

(1) *Deutsche med. Wochenschrift.*

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

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

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

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

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



C 112039

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

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

Cu cantități mai mari, spre exemplu de un sânge immunisator a cărui valóre este de 10 unități, adică din care un gram neutraliză în epruvetă 10 grame de virus fix, am ajuns odată să vindec și câniī la cari turbarea este deja manifestă, adică cari după o injecțiune intracraniană încep să aibă, după timpul cunoscut, 12—14

dile, simptomele cele dintâi de turbare, refusând mâncarea și arătând o stare de iritațiune neobicinuită.

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

### *Greutățile perfecționării metodei.*

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

Așa spre exemplu Behring, care a aplicat principiile de seroterapie asupra ómenilor atinși de tetanus, pretindea că o anumită cantitate de ser immunisator, câștigat de la animalele immunisate în contra acestei bóle, ar trebui să vindece și pe omul tetanic. Cu regret însă constat, că s'a înșelat și că numai ómeni cari presint un tetanus mai puțin grav, mai chronic, se vindecă în urma seroterapiei. Asemenea și Tizzoni, încercând aplicarea serului la această bółă, n'a avut decât rezultate aparente, adecă în formă de tetanus mai benigne, cari se vindecau probabil și fără aplicarea acestui tractament.

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

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

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

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

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

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

Nu suferă nici o îndoială că trebuie să existe un microb al turbării, dar este greu de constatat. Presupun că se va găsi în interiorul unor noduli mici caracteristici, descoperiți de mine în creerul animalelor turbate; am și vėđut acolo, în mijlocul celulelor nervóse, niște corpusculi particulari, dar de aici până a puté ȃce că s'a găsit microbul turbării este încă departe.

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

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

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

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

*Tetanus. Neutralizarea toxinelor. Vaccinarea prin toxine neutralizate.*

În Septembrie 1890, Behring și Kitasato au aflat că serul sanguin al animalelor imunizate în contra tetanusului, injectat fiind la alte animale sănătoase, sau deja infectate cu bacilul tetanusului, imunizează și aceste animale.

Greutatea cea mai mare era imunizarea sau vaccinarea animalelor destinate la furnizarea serului. Fără a intra în diferitele încercări și metode găsite pentru acest scop, voi aminti numai pe cea întrebuintată de mult de Baccelli, care injectează la oameni bolnavi de tetanus cantități mari de acid fenic. Eu însumi, împreună cu d-l Pușcariu, descoperind că și câinele poate căpeta tetanusul, am putut vindeca prin această metodă mai mulți câini bolnavi de tetanus și, întrebuintând atari injecțiuni la oameni bolnavi de tetanus, am obținut mai multe vindecări.

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

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

nică decum însă din cauză că animalul devine așa zicând autoimun, cum pretinde Behring.

În timpul imunisării se observă fenomene interesante asupra animalelor. După injecțiunea de vaccin, animalele capătă anume simptome, precum febră, slăbiciune trecătoare, și în timpul acestei bôle de vaccinațiune, sângele încercă ore-cari modifițiuni. Anume serul se desparte mai greu de chiagul sângelui și valoarea imunisătoare a serului este în această epocă scăzută; după trecerea acestei stări de reacțiune, această valoare devine în timp de câte-va zile din ce în ce mai mare, până când ajunge la un grad mai mare decât ce avea înainte vaccinațiunii; apoi scade puțin, pentru a rămâne stabilă mai multe săptămâni sau luni și tot mai mare decât înainte vaccinațiunii. Dacă nu mai urmăim cu tractamentul, substanța imunisantă aflătoare în sânge se eliminază prin secrețiunile organismului, însă se și reproduce, dar din ce în ce mai puțin, așa în cât, după un timp ore-care, animalul nu mai păstrează în sânge decât o cantitate mică de substanță imunisătoare.

Dacă însă urmăim cu vaccinațiunea, întrebunțând o doză mai mare sau mai tare de cultură decât cea din urmă, vom pute observa din nou o scădere rapidă a valorii imunisante a sucurilor animale, și apoi o creștere de-asupra gradului de imunitate și de valoare imunisătoare obținută prin ultima vaccinațiune. Pentru a ridică repede forța imunisantă a sângelui, este bine de a repetă injecțiunile vaccinante tocmai în momentul în care valoarea sângelui ajunsese la gradul cel mai mare. Această regulă, găsită de Brieger și Ehrlich, ne indică tot de odată timpul în care trebuie luat sângele animalului cu scopul de a imunisa sau de a vindeca alte animale. Vom alege adecă pentru scóterea sângelui imunisator momentul, când au dispărut cu totul febra, slăbiciunea și inapetența, produse prin ultima injecțiune. Lăsăm apoi sângele să stea o zi la recelă și apoi ridicăm cu pipeta serul ales, care se poate apoi amesteca cu acid fenic 0,5 la sută sau mai bine după Aronson cu tricresol.

Bacilul tétanusului aparține grupului microbilor cari nu se răspândesc în corpul animalelor, ci rămân localizați în plaga prin care



aũ intrat, producând acolo substanțe toxice cari se resorb și produc simptomele bólei. Dacă filtrãm o culturã de tetanus, vom aflã în filtratul, unde nu se mai gãsesc microbii tetanusului, o cantitate cu atãt mai mare de otravã, cu cât cultura e mai veche și cu cât bacilul cultivat erã mai virulent. Cu acest filtrat producem bóla tot așã sigur ca și cu baciliĩ, și putem vaccina cu acest lichid tot așã bine ca și cu baciliĩ, și prin injectãre de ser antitetanic putem vindecã tot așã de bine bóla produsã de otrava tetanusului ca și pe acea produsã prin introducerea bacilului.

Tetanusul este dar o intoxicațiune și serul care lucrã în contra substanței toxice se póte numi și antitoxinã. Constatarea lui Ehrlich, cã antitoxina neutralisã și în epruvetã toxina, a fost întrebuintã apoi de Behring pentru aprecierea valorii antitoxinei.

Maĩ înainte Behring a apreciat gradul immunisãrii prin antitoxina sãngelui într'un mod destul de complicat. D-sa numiã unitate de immunizare cantitatea de ser capabilã de a pune pe un animal în stare sã supórtã acțiunea dozei celei mai micĩ de toxinã, ce produce încã mórtea unui animal de aceeași greutate. Dacă antitoxina erã în stare sã apere în contra dozei duble de toxinã, atunci serul avea valórea de douë unitãți vaccinale, și animalul ce suportã în urma immunisãrii o dosã de douë orĩ mortalã de toxinã, va avé un grad dublu de resistență. Pentru a avé o apreciere mai generalã a *valorii* unei antitoxine, s'a socotit apoi valórea antitoxinei pentru o anumite greutate a animalului. Dacă un gram de antitoxinã erã în stare sã immunizeze un gram de animal în contra dozei minime mortale de toxinã, atunci valórea acestui ser erã de un ser normal; dacã însã un gram de ser vaccinã spre exemplu un iepure de 1000 grame în contra unei cantitãți minime mortale de toxinã, acest ser va avé valórea de 1000 de unitãți antitoxice. Deși Behring vorbiã de acéstã mësura ca de ceva absolut și matematic, noi nu putem sã privim acéstã determinare decãt ca fórte relativã și variabilã. Anume toți factoriĩ esențiali ce intervin la acéstã determinare sunt variabili.

Sunt animale de aceeași specie mai rezistente decãt altele,

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

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

Dacă 0,01 gram din toxina întrebuiţată omórá 1 kilo de animal, atunci 0,01 gram de ser anti-tetanic, ce immuniséză asemenea 1 kilo de animal, va avé valórea de 100.000 unităţi immunisante, adică o unitate neutralisantă va fi egală cu 100.000 de unităţi immunisante.

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

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

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

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

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

*Rolul celulelor în seroterapie. Producțiunea serului antitoxic.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Față cu aceste certe, nu pot decât să repet ce am ținut cu ocaziunea discuțiunii fagocitosei la Congresul internațional din Londra: «Cestiunea nu este până acum luminată prin probe absolut irefutabile; mă voi mărgini a experimenta și a nota faptele, din cari apoi se va detașa de sine adevărul.» Pot să adaog că, în ceea ce privește rolul celulelor în acțiunea vaccinilor chimice și a fabricării sângelui imunizat, Metschnikoff încercă să întindă fagocitosasa asupra tuturor proceselor celulare ce se petrec în lupta organismului cu microbii, ceea ce nu e admisibil, căci alt ceva este un rol óre-care al celulelor în producțiunea substanțelor antitoxice și anti-microbiane din sânge. O atare intervențiune a celulelor nu se mai poate numi fagocitosă, și nu numai că nu susține teoria lui Metschnikoff, dar o combate. Sau óre suntem în drept să pretindem că nu numai canibalii mănâncă ómenii, adecă sunt antropofagi, dar și noi toți, cari contribuim la nimicirea ómenilor prin răsbóie orí condamnánd pe cine-va la mórte!

### *Seroterapia în difterie, tuberculosă, choleră, etc.*

Mai mult sgomot decât seroterapia turbării și a tetanusului a făcut cu drept cuvânt acea a difteriei.

Acéstă bółă, produsă de bacilul lui Löffler, a fost mult studiată de diferiți autori, printre cari Roux și Yersin ocupă un loc de onóre

căci ei au constatat că bacilul difteriei produce și o toxină, căreia se datoresc simptomele bolii și morțea.

Eu însumi am contribuit la cunoșterea microbului, arătând că el face parte din un grup mare de microbi cu caractere analoage, din cari unii nu sunt patogeni, alții jocă un rol la diferite procese de gangrenă, în fine că microbul nu lucrează numai prin toxine, ci în anumite cazuri și prin prezența sa în organism, mai departe că prin metodele obișnuite nu reușim a vaccina împotriva bolii și că putem din contra combate boala prin aplicarea anumitor substanțe chimice asupra părților afectate.

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

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

La acest animal, puțin sensibil în privința bacilului și toxinei sale, injectează cantități crescende de toxină, adică de cultură veche de bacili în bulion, trecuți prin filtri sau ai cărui microbi sunt nimiciți prin substanțe desinfectante. Un cal, căruia s'a injectat în mod sistematic în timp de două luni o cantitate de un litru de toxină, posedă apoi un sânge al cărui ser are o valoare mare antitoxică, adică un gram din acest ser paralizează acțiunea unei doze de 600 până la 2.000 grame de toxină tare.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Am întreprins în timpul din urmă o serie de cercetări, pentru a găsi locul în organism unde se află substanțele imunisante. Ca loc principal am găsit sângele, descoperind ast-fel valórea imunisantă a sângelui animalelor imunisate. Ehrlich a găsit că și laptele conține substanțe imunisante, dar într'o cantitate mai mică decât sângele. Mí-am dis însă, că aceste substanțe trebuie să aibă un loc mai întins saú mai limitat, unde se nasc, se localiséză și se regeneréză. Óre locul unde se nasc substanțele imunisante, nu are raporturi cu locurile unde se produce și sângele? Óre localisațiunea substanțelor imunisante să nu fie locurile unde se localiséză și substanțele virulente ale bólei împotriva căreia lucréză?

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

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

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

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

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

Multe cestiuni importante se lęgă însă de seroterapie, dar cele expuse, în a căror deslegare am luat o parte activă, sunt de o valóre fundamentală. O singură cestiune, și anume acea ale cărei deslușiri ar fi satisfăcut mai mult un spirit bine disciplinat, a rămas întunecósă, fără însă ca această lacună să fi împedecat dezvoltarea seroterapiei și aplicarea ei binecuvîntată.

Vorbesc de izolarea substanței terapeutice din sânge; dar precum la începutul bacteriologiei, botaniștii aveau pretențiunea de a opri mersul sciinței nóstre, prin nisce obiecțiuni pedante în ceea ce privește sistematica bacteriilor, așa în timpul din urmă mai mulți chimiști, în numele chimiei, care a știut să pătrundă esența atâtor corpuri anorganice și organice, au căutat să înglobeze bacteriologia în domeniul chimiei; însă acțiunea materiei vie, atât a bacteriilor precum și a organismului nostru, n'a putut fi explicată până acum prin chimia pură; albumina și protoplasma au rămas enigmatice în manifestațiunile lor vitale și nici ptomainele nici toxalbuminele, proclamate ca expresiunea chimică a acțiunii microbilor, nu represintă substanțele active cele mai importante ale microbilor. Tóte încercările de până acum de a găsi pe o cale chimică și de a izolă substanțele immunisante din sânge, au rămas deșarte; numai atât s'a putut află, și acesta nu prin cercetări de chimie pură, ci prin lucrări de domeniul patologiei experimentale, că ele sunt tot atât de active în cantități infinit de mici ca și toxinele, dar că sunt mai puțin stabile decât cele din urmă, cari au o rezistență remarcabilă față cu acțiuni chimice.

Mintea omenescă, față cu aceste substanțe, se află încă înaintea unor probleme, însă adevăratul savant nu se opresce înaintea unui singur problem și, eșind din cercul strîns al unei doctrine, se folosesce de sciințele naturale experimentale în totalitatea lor, fiind călăuzit nu numai de impulsul spiritului scrutător spre sciință și adevăr, dar și de îndemnul imperios al instinctului de conservarea neamului omenesc, al luptei nóstre pentru existență.

## RESPUNSUL D-LUI NICOLAE KRETZULESCU

LA

### DISCURSUL DE RECEPȚIUNE AL DOCTORULUI VICTOR BABEȘ.

*Maiestate,  
Domnilor Colegi,*

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

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

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

progresele realizate în țera noastră, în ultimul pătrar de secol mai cu sémă, sunt colosale și ne dau tot dreptul a ne fãli cu ele. Nu vorbesc aci decât de progresele în viéța intelectuală, progresele sciințifice, progrese de natură în realitate mai presus de orî-care alt a recomendã și a înãlțã o națiune. În adevěr, Domnilor, dacã numele bărbaților învêțați, prin operele și descoperirile lor, strãbat în mijlocul tuturor națiunilor, țërile cãrora ei aparțin câștigã considerațiune și renume.

Eram acum vre-o cincî ani în Bretania pe țërmurile mării și, ducându-më la St. Malo, am avut ocasiunea a face cunoscînța medicului-șef al spitalului principal din acel port de mare. Visitãnd împreunã cu dînsul spitalul, am fost surprins în modul cel mai plăcut, când l'am auđit vorbindu-mî de lucrãrile și descoperirile ce citise în *Analele Academiei* și în gazetele medicale ale Parisului ca fãcute în Bucuresci de doctorul Babeș. Dacã noțiunile aceluî distins medic despre România, din punctul de vedere politic, nu erau fôrte întinse, el o cunosea din punctul de vedere sciințific. Da, Domnule Babeș, Domnia-Ta astãđi, prin nenumëratele lucrãri bacteriologice, prin descoperirile ce ai fãcut în acéstã nouã sciințã, prin însemnatele Domniei-Tale studii în anatomia patologicã a diferitelor bõle infecțioase, nu ești cunoscut numai în capitalele Europei, dar și în colțurile cele mai depãrtate ale diferitelor țëri, și reputațiunea dobãnditã prin laborioasa Domniei-Tale activitate sciințificã se revarsã asupra națiunii române la care aparții.

Academia, chemãndu-te pe Domnia-Ta a înlocui pe confratele nostru, eminentul naturalist Cobãlcescu, nu puteã face o alegere mai nemeritã ; schița ce ne-ai fãcut despre viéța sciințificã a învêțatuluî bărbat Cobãlcescu, presintã sub mai multe puncte de vedere cea mai vëditã asemênare cu viéța sciințificã, ce Domnia-Ta ai parcurs pãnã astãđi cu atãta distincțiune. Domnia-Ta, ca și d-l Cobãlcescu, grație unei organizațiuni privilegiate, prin neobositele vóstre studii, prin întinsele vóstre cunoscînțe, v'ați putut consacra, încã tineri, mai la aceeași vîrstã de vre-o 18 ani, la învêțãmîntul public, fie-care în specialitatea sa. Cobãlcescu, care s'a

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cunoscințe, cu cari ai știut să-ți înzestreză în Institutul dirijat de Domnia-Ta.

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

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

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

Maí tóte aceste descoperiri și lucrări și multe altele, a căroră enumerațiune ar fi fórté întinsă și pe cari Domnia-Ta le-ai făcut ca director al Institutului patologic și bacteriologic, au fost apreciate atât în țeră cât și în străinătate. Domnia-Ta cel dintăiú ai demostrat și ai aplicat chiar la om puterea preventivă a sângelui animalelor imunizate în contra bólelor infecțióse, și urmărind cercetările și experiențele în acéstă privință, ai putut preveni și vindecá mai multe bóle infecțióse; aplicând noua metodă la persóne mușcate de lupi turbați ai obținut rezultatele cele mai convingétóre, cari ți s'au recunoscut și în străinătate într'un mod oficial. Seroterapia, ale cărei binefaceri am avut ocasiunea a le admirá în cele din urmă și mai cu sémă în combaterea epidemieii difterice de peste Milcov, nu este întemeiată decât pe acéstă metodă; aplicațiunii ei la timp asupra tînerului nostru Principe Carol datorim potolirea acelei mari neliniști, de care fu cuprinsă câte-va momente țera întregă.

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

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

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

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

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

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

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

