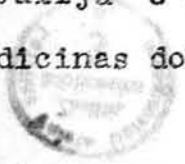


ARSENOBENZOLI
UN NEOSALVARSA NA BOJĒŠANĀS
KLINIKAS APSTĀKĻOS.

Jūlija Galeja disertācija
medicīnas doktora grāda iegūšanai.



Šā darba temata apstrādāšanu ierosināja mans šefs
prof. S n i k e r a kungs.

Par man doto iespēju strādāt pie šā darba, kā arī par
laipniem aizrādījumiem viņa izpildīšanas laikā izsaku viņam
dziļi izjustu pateicību.

Prof. A m s l e r a kungs mani pārliecināja par šā
darba nozīmi un ar savu optimismu mani iejūsmināja to nepār-
traukt, ko arī ar atzinību konstatēju un viņam sirsnīgi pateico

Daudz pateicības esmu parādā doc. M a i z i t a kungam,
kuŗš ar laipniem padomiem man palīdzēja noskaidrot daudzus
uz ķīmiju attiecošos jautājumus.

Ar atzinību un pateicību konstatēju laipno Rīgas kara
slimnīcas priekšnieka ārsta-pulkveža K a l n i ņ a kunga
pretimnākšanu, jo viņa vadītās slimnīcas laboratorijā izdarīju
lielāko daļu mēģinājumu un novērojumu.

Provizors Z i l e kungs, ar kuŗu 1926.gadā iesākām šo
tematu apstrādāt, mani lielā mērā atbalstīja ar saviem plaša-
jiem piedzīvojumiem ķīmiskās analizēs, par ko viņam izsaku
savu koleģiālu pateicību.

Pateicos arī Rīgas kara slimnīcas laborantēm un mēģinā-
jumu dzīvnieku pārzinim, kuŗi man palīdzēja mēģinājumos un
novērojumos.

Rīgā, martā 1929.g.

Autors.

S A T U R A R Ā D Ī T Ā J S.

A. V Ē S T U R I S K Ā D A Ļ A.

- I. Pētījumi chemoterapijā līdz organisko arsena savienojumu pielietošanai.....1. lp.
- II. Arsena organiskie savienojumi līdz salvarsana sintezei.....11. "
- III. Salvarsans un viņa derivāti..... 24. "
- IV. Arsenobenzolu farmakologija un toksikologija..... 31. "
- V. Arsenābenzolu kontrole..... 43. "
- VI. Salvarsanu valstiskā kontrole Vācijā... 64. "

B. E K S P E R I M E N T Ā L Ā D A Ļ A.

- VII. . Mēģinājumu pamatojumi..... 78. "
- VIII.a) Mēģinājumi neosalvarsana substances stabilitātes noskaidrošanai..... 85. "
- b) Mēģinājumi ar neosalvarsana šķīdumiem. 102. "
- c) Pacienta resp. mēģinājumu dzīvnieku organisma izturību mazinoši momenti....124. "
- IX. Vispārīgais mēģinājumu pārskats un slēdzieni.....137. "
- Literatūras rādītājs.....155. "

A. VĒSTURISKĀ DAĻA.

I.

Pētījumi chemoterapijā līdz organisko arsena savienojumu pielietošanai.

Paula Ehrlich'a sasniegumi chemoterapijas mēģinājumos šā gadu-simteņa sākumā saistīja visas pasaules ārstu un ķيميķu uzmanību.

Viņam bij izdevies, attiecībā uz noteiktu lipīgo slimību grupu, kuŗu cēloņi ir tripanozomas un spiriles, atrisināt "Therapia magna sterilisans" problemu, par ko ir domājuši visos laikos lielie medicīnas gari. Diezgan skaidri viņu jau ir formulējis Theophrastus Bombastus Paracelsus (dzīv. 1493.-1541.g.). Viņš bij pārliecināts, ka katras slimības ārstēšanai varot atrast īpatnēju līdzekli, kuŗu tas apzīmē ar "Arcanum", tikai vajagot cītīgi pēc tā meklēt. Viņš stingri uzstājās pret alķimiķu zelta radīšanas tieksmēm, aizrādīdams, ka pareizāks un svētīgāks viņu uzdevums būtu šķelšanās mākslu pielietot jaunu dziedinošu līdzekļu radīšanai. Paracelsus centās savas mācības izvest darbos. Fateicoties plašām zināšanām alķimijā, viņam izdevās iegūt daudz medikamentu, no kuŗiem dažus, kā Tartarus stibiatus un Arsenicum fixum (arsenskābe) medicīna lieto vēl tagad.

To pašu mērķi tikai netiešā ceļā centās sasniegt Holandes ārsts Franz de le Boe Sylviae (1614-1672.g.). Viņš slimnieka organismā iekļuvušo "Materia peccans" jeb "Acrimoniae", kuŗas samaitājušas organisma sulas, mēģināja iznīcināt dažādiem spēcinošiem, svīdinošiem, uzbudinošiem un citiem līdzekļiem ķīmiskā ceļā.

Slimību specifiskās ārstēšanas iespējamību pārliecināti pierādīja 1639.gadā uz Eiropu pārvestā Chinamiza drudža terapijā.

Slavenais angļu ārsts Thomas Sydenham's (1624-1689.g.), pētot toreizējās "Cortecis Peruvianaе", bet medicīnas apzīmējumā "Pulvis comitissiae", dziedinošās īpašības, atzina, ka viņa tieši iznīcina cilvēka ķermeņa sulās iekļuvušo malārijas kontagiju. Sy-

denham's savā lielajā darbā "Opera Universa medica" uzsver, ka nākotnes ārsta un medicīnas uzdevums ir rast tādus līdzekļus, kuri nebūtu vērsti tikai pret slimības parādībām, bet ķertos pie viņas saknēm, viņas cēloņiem. Pie tam šāds līdzeklis nedrīkst radīt organismam kaitīgas parādības, kā, par piemēru, jau toreiz un arī tagad lietotais dzīvsudrabs ārstējot sifilīsu.

Ķīmija, pastāvīgi attīstoties, jau 17. gadsimteņa otrā pusē pārvērtās par patstāvīgu zinātni. Viņa lielu vērību piegrēza fizioloģisko procesu noskaidrošanai un slimā organisma ārstēšanai.

Pētot uz organismu manāmi iedarbojošās drogas, pārliicinājās, ka viņas satur nelielos daudzumos ķīmiski noteiktas vielas, kuŗas ir vienīgās drogas iespaīda noteīcējas. Tā 1820. gadā Caventon'am un Pelletier'am izdevās izdalīt no Chinamīzas chinīnu un cinchonīnu, kuŗu malārijas kontagīja iznīcīnāšanas spējas neapšaubāmi pierādījās.

Līdz ar to radās iespēja nostādīt drudža ārstēšanu uz drošākiem pamatiem, jo varēja pielietojamo līdzekli viegli dozēt un deves pēc patīkas mainīt.

No drogām izdalītās, bieži ļoti nāvīgās vielas, stipri saistīja pētnīeku uzmanību un radās tieksme noskaidrot viņu iedarbošanās veīdu, t. i. rast sakaru starp cēloni un sekām.

Šo pētījumu rezultāti veīcināja medicīnā jaunas disciplīnas izveīdošanos, kuŗu apzīmēje ar vārdu - farmakoloģija.

Farmakoloģi centās pie dzīvniekiem, jeb pie kāda viņu atsevišķa organa novērot tās pārmaiņas, kādas izsauc šūnīnās zināmā ķīmiskā viela. Līdz ar to zāļu pagatavošana un viņu pielietošana nostājas uz zinātnīskīem un racionālīem pamatiem.

Tomēr ~~ir~~ jāpiemin, ka visī tie daudzie līdzekļī, kuŗī ar katru dienu padarīja medicīnu bagātāku un spēcīgāku, bija simptomātiskī, t. i. viņī mazināja vai novērsa slimības nevēlamās jeb draudošās parādības, bet neiznīcīnāja pašas slimības. Tikai 1873. gadā no Kolbe's medicīnā ievestas salīcīlskābes brīnīšķīgais iespaīds locītavu reīmatīzma ārstēšana ~~ir~~ jāuzskata par specifīsku, t. i. viņa iznīcīna

šās slimības vēl līdz šim nezināmos dīgļus.

Visu šo līdzekļu atrašanai bija gadījuma raksturs. Kā daudzām slimībām var rast specifiskus ārstēšanas līdzekļus, to pārliecināja Jenner'a, Pasteur'a, Lister'a un Semmelweis'a atradumi. Viņi pierādīja, ka no daudzām briesmīgām slimībām var droši izsargāties ar samērā vienkāršiem paņēmieniem.

Lai gan aizsargāšanās paņēmieni bij zināmi, tomēr ciņā ar jau attīstījušos slimību medicīna palika bezspēcīga.

Tikai, kad Koch'am izdevās no dzīva organisma izdalīt infekcijas dīgļus un, audzējot tos uz mākslīgām barības vielām, tuvāk izpētīt visas viņu īpašības, zuda paniskas bailes no lipīgām slimībām. Noskaidrojās, ka šie briesmīgie cilvēces ienaidnieki - slimību cēloņi ir ļoti vārgas sīkbūtnītes, kuras var viegli iznīcināt ar saulesstariem, karstumu un ar dažādām ķīmiskām vielām, pat ļoti niecīgos daudzumos.

Medicīnā uzgavilēja, ka drīzi būs iespējams īsā laikā iznīdēt visas infekcijas slimības. Priekš tomēr izrādījās par agrām, jo ciņā ar slimības dīgļiem bija viegla tikai ārpus cilvēka organisma. Paša Koch'a pirmie mēģinājumi iznīcināt Sibīrijas mēra jeb liesas sērgas dīgļus, iešļircot inficētiem dzīvniekiem asinīs dezinficējošus līdzekļus, cieta neveiksmi, jo viņi uz slimības gaitu neatstāja nekāda iespaida. Kā iemeslu šai neveiksmei, Koch's jau pareizi aizrādīja iešļirkto vielu lielo tieksmi savienoties ar organisma serumu, šūniņām un asins elementiem.

Līdzīgu pārliecību guva vesela virkne autoru, ka Löte, Cornet's, Baumgarten's, Baer's, Bechold's, Ehrlich's un Behring's.

Uz šo mēģinājumu pamata Behring's formulēja likumu, ka dzīvas dzīvnieku un cilvēka organisma šūniņas pret dezinficējošiem līdzekļiem ir par inficējošiem slimību dīgļiem daudzkārtēji jutīgākas.

Viņš aizrādīja, ka visi aseptiskie līdzekļi nonāvē dzīvo organismu daudz ātrāk, iekams viņi būtu varējuši pat traucēt baktēriju attīstīšanās gaitu un ne vēl tās iznīcināt. Tikai tais gadījumos, kad slimības dīgļi tieši pie potēšanas vai drīzi pēc tās, vēl nav paguvuši iespraukties dziļāki organismā, ir iespējams iznī-

cināt tos kopā ar apkārtējiem audiem un tā iespaidot slimības gaitu un pasargāt visu organismu no saslimšanas. Lai gan inficētā organisma dezinfekcijas mēģinājumi bija cietuši neapšaubāmu neveiksmi, tomēr turpinot bakteriju un inficētu dzīvnieku pētījumus, pārlicinājās, ka dzīvā organismā atrodas vielas, kuŗas kavē iekļuvušo mikroorganismu attīstīšanos. Tālākie pētījumi pierādīja, ka inficētā organismā norisinas noteiktas, lai gan grūti izskaidrojamas parādības un attīstas specifiskas vielas, kuŗas cirkulējot asinīs un limfā, iznīcina vai palīdz iznīcināt infekciju.

Šo imunitātes parādību noskaidrošanu ilgi traucēja tas apstākļis, ka nevarēja minēto vielu izdalīt tīrā veidā un ar tām eksperimentēt ārpus organisma.

Bohring'a atrastiem difterijas bacīļu toksīniem un antitoksīniem piemīt līdz tam neparastas īpašības; viņas izrādījās taisni pretējas dezinficējošo līdzekļu īpašībām. Pēdējie ir bīstami bakterijām *in vitro*, kur tās viegli iznīcina, bet pie inficētiem dzīvniekiem, stipri bojādami organismu, uz slimības dīgļiem neatstāj nekāda iespaida. Antitoksīni mēģinājumu stobriņos baktēriju gandrīz nemaz neiespaido, bet iešķirkti dzīvā organismā ir spējīgi uzveikt pat grūtāko infekciju. Pie tam tūvāki novērojot viņu iedarbošanās veidu, pārlicinājās, ka tas ir vērsts tikai pret infekcijas dīgļiem, kamēr organu funkcijas palika pilnīgi netraucētas. Antitoksīni terapeitiskā procesā sasniedza maksimālo teoretiski uzstādīto efektu, kamēr visiem ķīmiskiem līdzekļiem, bez vēlamā efekta, radās daudz sarežģījumi. Tā malārijas plasmodiju specifiskais iznīcinātājs-chinīns izsauca pārmaiņas gandrīz visu organu funkcijās, kuŗas rada veselu virkni sarežģījumu, un reizēm var kļūt bīstams pat slimnieka dzīvībai.

Drīz pārlicinājās, ka antitoksīni ir cilvēces glābēji tikai pie nedaudz^{ām} infekcijas slimībām, pie kuŗām saslimušā organisma likteni izšķir nevis izsuktās organiskās pārmaiņas, bet slimības dīgļu izstrādātās nāvīgās vielas - toksīni. Pārējo infekciju dīgļi - toksīnu neizdala, un līdz ar to antitoksīni nevar rasties.

Pie veselas virknes slimību, kur nespēcīga pasīvā imunizācija, izdevās radīt aktīvu imunitāti. Organisms, sagatavots ar

novājinātu infekciju, radīja vielas, kuŗas viegli iznīcināja pat virulentākos slimības dīgļus.

Tomēr palika vesela virkne infekciju, kur neviens no šiem paņēmiem nerasniedza mērķi. Šo slimību starpā redzamu vietu ieņem tuberkuloze un sifilis, kā arī visas koku infekcijas un tās slimības, kuŗas rada organismā iekļuvušie protozoa. Firmās divas slimības ~~ir~~ sevišķi uztraukušas visu zinātnieku prātus, jo viņas ir stipri izplatītas visās kulturālēs tautās un katru gadu prasa neskaitāmus upurus.

Agrākās neveiksmes vakcīn- un seroterapijā pētītājos neiznīcināja enerģijas, bet radīja tieksmi meklēt citus ceļus - proti mēģināt atrast ķīmiskas vielas, ar kuŗām varētu šo postu, ja ne galīgi novērst, tad vismaz, ievērojami mazināt.

Sakrājušies novērojumi farmakoloģiskos eksperimentos un citu slimību ārstēšanā neizslēdza tādas varbūtības, bet taisni vēl pamudināja uz tālākiem mēģinājumiem. Pētījumi rādīja, ka dažādu dzīvu organismu, to atsevišķu orgānu, pat orgānu noteiktas šūniņu grupas nereaģē vienādi uz dažādām vielām, kaut gan protoplasmas sastāvs, pēc līdz šim iespējamām ķīmiskām reakcijām, ir viens un tas pats.

Par piemēru svins un citi metāli paralizē tikai noteiktus nervus, kuŗu audos tos saistītus var arī atrast. Žults pigmentu nekad neizdodas atrast centrālā nervu sistēmā, lai gan visi citi orgāni pie dzeltenās kaites ir intensīvi nokrāsoti. Arī par daudz citām vielām bij noskaidrots, ka tās, raugoties pēc viņu dabas, iespaido, domājams, saistoties, galvenām kārtām vai eksklusīvi sirdi, nieres, asintraukus, galvas un mugurkaula smadzenes vai perifērisko nervu sistēmu. Sevišķi interesanti bij tie novērojumi, ka pat bakteriju radītie nāvekļi - toksīni saistījās noteiktos orgānos. Tā tetanus, botulinus un trakuma sērgas toksīni elektīvi iznīcināja centrālās nervu sistēmas funkcijas, bet difterijas toksīni paralizē sirds muskulatūru un dažus perifēriskos nervus. Sen lietotā ķīmiskā viela - chinīns - nonāvē tikai malarijas plasmodiju šūniņas, kamēr citas šūniņas ir diezgan izturīgas. Šos saistīšanās un iedarbības procesus sīkākī izpētīt neizdevās, jo toksīnu ķīmiskā uzbūve vēl līdz šim nav zināma. Arī stipri darbojošos medikamentu - alkaloidu un šūniņas saistīšanās veidu nevar noskaidrot, jo viņi saistās tik niecīgā daudzumā, ka līdzšinējie ķi-

miskie reaktīvi ir nespēcīgi tos uztvert.

Daudz izdevīgāki ir eksperimentēt, un mēģinājumu rezultāti ir pārlicinošāki ar tā sauktām krāsu vielām, jo viņu saistīšanās ar šūniņu var konstatēt bez sevišķiem reaktīviem.

Par krāsu vielām apzīmē tādus oglekļa aromatiskās rindas savienojumus, kuŗi nevien paši ir nokrāsoti, bet ūdens šķīdumā viņi spēj pāriet uz krāsojamiem elementiem un ar tiem saistīties. Šīs abas viņu īpašības spēj izpausties tikai pateicoties minēto vielu īpatnējam ķīmiskam sastāvam, molekulā saistītām noteiktām atomu-kompleksu īpašām grupām. Witt's jau aizrādīja, ka vielas krāsu noteic chromoforā, bet spējas pāriet un saistīties ar citiem elementiem - auksoforā grupa. Starp chromoforām grupām, kuŗas ķīmijā skaitās par nepiesātinātiem kompleksiem un piedod krāsu īpašības Jomirņojošo vietu ieņem azo- grupa $N=N$ un $C=O$ karboksil-grupa. Pēc Witt'a teorijas krāsošanas process var izpausties tikai tad, ja krāsu vielas brīvās grupas auksochromi, saistoties ar krāsojamā substrata kādu noteiktu atomu kompleksu, rada savienojumus, kuŗus ķīmijā apzīmē par sāļiem.

Turpinot krāsošanas procesu tālāku pētišanu Ehrlicham pie vitalās krāsošanas mēģinājumiem izdevās pierādīt, ka atsevišķas orgānu šūniņas saista zināmas ķīmiskas vielas ar tiešām noteiktu uzbūves veidu.

Tā iešķīrot dzīvniekam metilenzilo varēja konstatēt, ka viņu uzķer smadzeņu pelēkās mizas substance un tā nokrāsojās, kamēr skābās krāsas, kuŗas ar alkalijiem vienojas sāļos, paliek neuzķertas. Ehrlich'a novērojumiem piekrita Goldman's, Nikolle un Mesnil's.

Uz šo mēģinājumu pamata Ehrlich's uzstādīja hipotezi, ka, nenoliedzot fizikālo īpašību nozīmi (Schuleman's), galvenais šādas šūniņas un krāsošanas vielas saistīšanas pamats ir viņu ķīmiskais raksturs un ķīmiskās attiecības. Līdzīgi krāsu vielu auksoforām grupām no vienas puses, arī dzīvai šūniņai piemīt brīvi molekulas nogrupējumi, uzķerājas-grupas, no otras puses, kuŗi tiecas savienoties savā starpā. Attīstot savu hipotezi tālāk, viņš mēģināja visus šūniņas fizioloģiskos procesus izskaidrot ar viņas ķīmisko tieksmju, brīvo ķēraju grupu -

palīdzību. Līdzīgi krāsu vielām ar šūniņu saistās medikamenti, barības vielas, pat bakteriju toksīni, ja viņiem ir radnieciskas grupas. Pēc Ehrlich'a hipotezes katra šūniņas molekula sastāv no kodola- pamata, kurš noteic viņas īpašības un nevar mainīties, un dažādām blakus grupām, - sāņu ķēdēm, kurās vienojoties ar dažādām vielām un šķeļoties no tām rada visus dzīvības procesus.

Šādu trausmi un iespēju saistīties viņš apzīmēja ar nosaukumu "t r o p i a".

Viņa var rasties, ja divām molekulām ir brīvas grupas - receptori, kuri saistoties paši par sevi - sastāda ķīmisku vielu ar noteiktu strukturu.

Jau Koch's aizrādīja, ka dažādu ķīmisku vielu dezinficējošās spējas, t.i. spējas nonāvēt bakterijas *in vitro*, atkarājas no viņu ķīmiskas uzbūves. Lai gan bakteriju nonāvēšanas process ir ļoti sarežģīts, pa daļai fiziskas, kā arī ķīmiskas dabas, tomēr rezultātā ir šūniņas ķīmiskās struktūras izmaiņās zom līdzekļa iespaids.

Koch'a ārstēšanas mēģinājumi ar sublimātu parādīja, ka to saista visas siltasiņu dzīvnieku šūniņas, ka viņš ir ne tikai "parazitotrops", bet vēl vairāk "organotrops", t.i. viņam ir stipra radniecība ar svarīgu orgānu šūniņu receptoriem.

Ehrlich's norādīja, ka dziedinošas īpašības var būt tikai tādām līdzekļiem, kurām organotropija ar parazitotropiju ir savienotas pareizās attiecībās. Behring's šās prasības uzstādīja noteiktāk formulējams, ka pielietojamā līdzekļa relatīvajam nāvīgumam priekš infekcijas dīgļiem ir jābūt lielākam, kā tādām priekš inficētā dzīvā organismā. Tāpēc katram etiotropam ķīmiskam dziedinošam līdzeklim, tā sauktam "c h e m o t h e r a p e u t i c u m'am", ir jābūt spējīgam iespaidot elektīvi zināmas slimības dīgļus, ne-saistoties ar slimā organisma protoplazmu.

Chemoterapeiti par savu uzdevumu uzskatīja ķīmiskā ceļā sintetēt tādas vielas, kurās, slimā organismu neapdraudot, iznīcinātu iekļuvušos infekcijas dīgļus vai, vismaz, apturētu dīgļu vairošanos un tā līdzētu slimību pārvarēt. Tā ir tā pati vecu-vecā ideja,

par kuŗu sapņoja un tai mēģināja tūvoties agrākie medicīnas gēniji.

Starpība tikai tā, ka senāk bija ļoti maz noskaidrota cilvēka anatomija, fizioloģija un patoloģija, ar kuŗām modernais chemoterapeits spēj iepazīties plašos apmēros. Arī ķīmija ir jau attīstījies tik tālu, ka spēj ne tikai analizēt, bet arī sintezēt visādus komplicētus organiskus savienojumus, pat daudzus olbaltuma šķelšanās produktus.

Bez tam jau bija izpētīti un galīgi pierādīti daudzu slimību cēloņi - to dīgļi, un pazīstami paņēmieni, kā tos pārnest uz veselū organismu un tur sekot viņu attīstīšanās gaitai.

Inficētam dzīvniekam sāka šķīrkt asinīs dažādus ķīmiskus savienojumus un periodiski kontrolēt infekcijas dīgļus.

Pārveidojot ķīmiskā savienojuma strukturu, ievēdot tur jaunas grupas un elementus, varēja viegli novērot līdz ar to izmainījušos terapeitisko efektu. Turpinot mēģinājumus ķīmiskā sastāva mainīšanā tanī virzienā, kurā dziedinošās spējas pavairojas, bet tā organotropās - mazinās, varēja cerēt atrast tādu līdzekli, kuŗš iznīcinās tikai slimības dīgļus nekaitējot saslimušajam organismam, un tā sasniegt "T h e r a p i a s t e r i l i s a n s m a g n a" problēmas atrisināšanu. Ehrlich's bij pārliecināts, ka katra šūnīņa **tā arī** bakterijas ir apbalvotas ar specifiskiem receptoriem, kuŗi var saistīt nāvekļus, tikai nevajaga nogurt viņus meklējot.

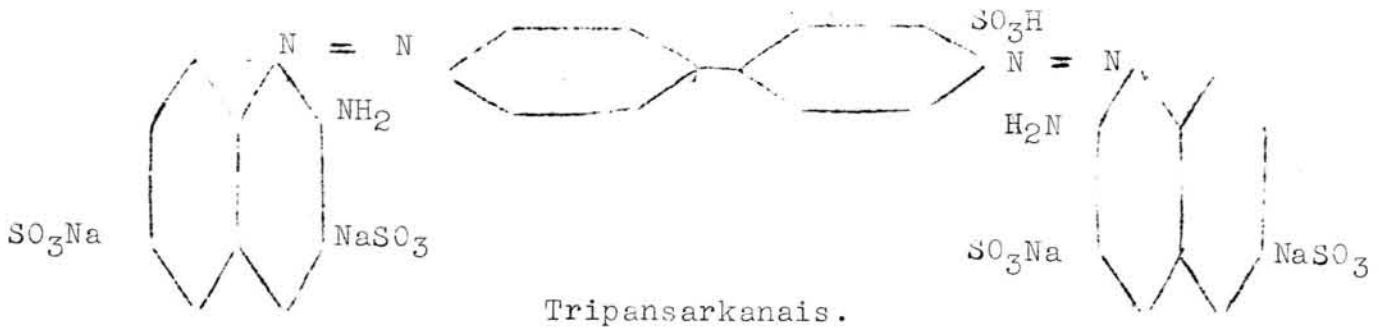
Pēc pirmiem mēģinājumiem Ehrlich's atrada, ka piemērotākie slimību dīgļi chemoterapeitiskiem eksperimentiem ir tripanozomas, jo veselai virknei autoru, kā Evans'am, Levis'am, Bruce'm, Mečņikov'an un Roux's, Bertarel'im, Koch'am, Uhlenhut'am ar Haendel'i un Uhlenhut'am ar Mulcer'i, Neisser'am un citiem bij izdevies šās slimības piepotēt dažādiem dzīvniekiem. Vairākkārt pārpotējot no viena dzīvnieka otram vienādos apstākļos, ar laiku izveidojas tripanozomu veidi ar noteiktām un pastāvīgām īpašībām: inkubācija, slimības pirmās pazīmes, zināmas pārmaiņas viņas gaitā, kā arī dzīvnieku nāve iestājās pēc pastāvīgām noteiktām laika starpām.

Tripanozomas ir samērā lieli parazīti ar noteiktu organizāciju un kodolu, kāpēc viņu bojājumus ir iespējams daudz vieglāk novērot.

Tikai pēc tam, kad tripanozomu iznīcināšana izdevās sekmīgi, tās ķīmiskās vielas izmēģināja pie spirochetu slimībām, pa priekšu pie potētiem dzīvniekiem un vēlāk pie saslimušiem cilvēkiem.

Pēc ilgjiem mēģinājumiem Ehrlich'am ar Shiga 1904.gadā izdevās pierādīt, ka ar dažām krāsu vielām no benzopurpurīna rindas var pasargāt baltās peles no saslimšanas, kuŗas ir inficētas ar trypanozoma equinum (Mal de Caderas), kā arī saslimušēs dziedināt.

Uzkrītoši labu efektu viņi guva ar tā saukto tripansarkano, kuŗā savienotas 2 B-naftilamīna disulfoskābē nātrijs molekulas ar vienu tetrazoteta-benzidīnmonosulfoskābes molekulu.



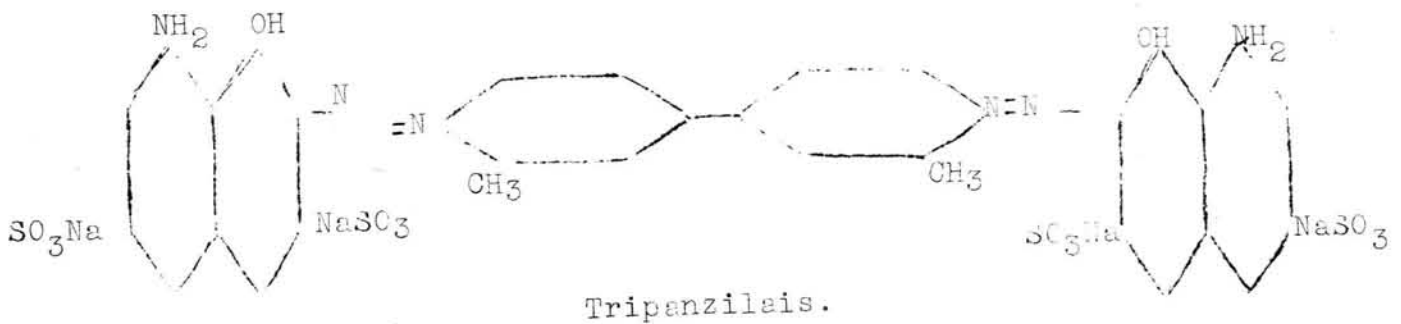
Šīs krāsu vielas 1% šķīduma 0,3 k.ctm. pietika lai baltām pelītēm pat trešā dienā pēc piepotēšanas galīgi iznīcinātu visas tripanozomas, kamēr kontroles dzīvnieki pēc 1 dienas visi nobeidzās.

Minētais šķīduma daudzums nav pelēm bīstams, jo viņas labi panes tā 0,5 k.ctm. No 0,2 k.ctm. šķīduma parazīti uz laiku pazuda no asinīm, bet drīzi atkal parādījās - slimība recidivēja. Pelītes arī varēja pasargāt no saslimšanas, bet tikai tad, ja krāsu viela bij iešķirkta ne **vēlāk** par 2 dienām priekš potēšanas. Izārstētās pelītes izdevās par jaunu inficēt tikai pēc 20 dienām no tripansarkanā iešķirkšanas, bet līdz 35.dienai saslimšana attīstījās gausāki.

Tālākie mēģinājumi ar citiem dzīvniekiem, kā žurkām, jūras cūciņām un suņiem palika bez labvēlīgām sekmēm. Tāpat baltām pelītēm, kuŗas bij potētas ar Trypanosoma brucei parazīti pazuda tikai uz īsu laiku. Laveran's, izmēģinot tripansarkano pie pelēm un žurkām, kuŗas inficētas ar Trypanosoma evansi, novēroja labas sekmes. Līdzīgus panākumus guva Halberstädter's pie pelēm ar Trypanosoma equiperdum - infekciju.

Šos mēģinājumus atkārtojot līdzīgus rezultātus sasniedza Thomas, Nicolle ar Mesnil'i, Wenyon's, Jakimov's, Tsuzuki un citi. Nicolle ar Mesnil'i turpināja mēģinājumus ar citām benzidīna krāsu vielām, no kurām labākos panākumus guva ar tripanvioleto un tripanzilo.

Sevišķu uzmanību ieguva tripanzilais, amidonaftola un disulfoskābes atvasinājums ar struktūras formulu.



Viņš pārspēja tripensarkano ne tikai tripanozomocidās spējās, bet arī izrādījās par specifisku līdzekli pie piroplasma infekcijas, kā to novēroja Nutall's, Jovett's, Stockman's, Mcussu's, Meyer's, Guy's un citi.

Tālāk izmēģinot citas trifenila krāsu vielas, kā malachitzaļo un fuksīnu, Franke, Weber's, Ehrlich's viņām pie nagana tripanosomām novēroja noteiktu terapeitisku efektu, un ar tripanosomu (triamidocortochlortrifenilmetanu) izdevās infekciju galīgi izārstēt.

Jau Ehrlich's ar Shiga novēroja, ka tripensarkanais, kurš viegli iznīcina tripanozomas peles organismā pat 0,5% šķīdumā *in vitro* nespēj manāmi tās iespaidot divi stundu laikā. Šā līdzekļa iedarbošanās veidu viņi izskaidroja ar tā spējām apturēt parazīta vairošanos. Organisms, asimilējot nobeigušās tripanozomas, izstrādā specifiskas pretvielas, kuŗas tad drīzi tiek galā ar pašu infekciju.

Pēc šiem sekmīgiem mēģinājumiem varēja atzīt par galīgi pierādītu, ka ir iespējams sintētiski radīt vielas, kuŗas slimā organismā iznīcina slimības dīgļus, manāmi nebojājot organu šūniņu. Tomēr praktiska nozīme viņiem bij niecīga, jo minētām krāsu vielām pie slimiem cilvēkiem un inficētiem mājkustoņiem panākumu nebija, lai gan Vassal's un Jakimov's apgalvoja, ka tripanzilajam esot zināms

profilaktisks iespaids pie atguļas tifa un triparozozomam, pēc Broden'a ar Rhodhain'u un Mochet'a ar Dubois domām dziedinošs iespaids pie miegaslimības. Visi mēģinājumi iespaidot ar šām vielām bālās spirochetas palika bez jebkādiem panākumiem, lai gan pēc vispār pieņemtiem uzskatiem sifilisa dīgļi ir tuvā radniecībā ar spirilam un tripanozomam.

II.

A r s e n a o r g a n i s k i e s a v i e n o j u m i
l i d z s a l v a r s a n a s i n t e z e i.

Laveran's mēģinājumos ar tripanosarkāno pārliecinājās, ka šās krāsu vielas parazitocidās īpašības ir iespējams pavairot, ja pa starpām dzīvniekam iešļirc arsena šķīdinājumus. Atkārtojot šādus iešļircinājumus, viņam izdevās izārstēt žurkas, suņus un pērtiķus, kuri bij inficēti ar miegaslimības dīgļiem - trypanosoma gambiense. Mēģinot ārstēt ar šiem līdzekļiem atsevišķi, izdevās tikai slimības ilguma dienu skaitu pavairot, bet visi dzīvnieki nobeidzās.

Minētais novērojums radīja ideju mēģināt pašās ķīmiski sintetētās vielās ievest dažādus elementus. Šos mēģinājumos lielu nozīmi un vispārēju vērību ieguva arsens.

Arsens medicīnā ir pazīstams jau no sirmās senatnes un viņa sēra savienojumu - realgaru piemin Aristotels, kurš dzīvoja no 384 līdz 323.g. priekš Kristus. Dioscoides (I.gadusimtenī pēc Kristus) viņu ieteic pret Phthisis, astmu, lepru un Galens (130-168) to pielietoja pie dažādām ādas slimībām.

Visi senatnes ārsti arsenu ieteica vienīgi ārīgai lietošanai.

Tikai 18.gadusimteņa sākumā Heim's, Willan's, Boudin's viņu iesāka lietot, kā r o b o r a n s, iekšķīgi. Drīzi par daudz aizraujoties, arsens bij nodarījis tik daudz posta, ka pret viņu pacēlās no visām pusēm nopietnas balsis, aizrādot, ka arsenu iekšķīgi nelieto neviens godīgs ārsts. Tikai angļu ārsti, no kuriem mināmi Fowler's un Pearsons, norādīja, ka ļaunuma cēlonis ir arsena pārdo-

zēšana, un ievadīja viņa lietošanu uz pareizu ceļu. Minēto autoru arsena šķīdinājumu veidus zem nosaukumiem *S o l u t i o a r s e n i c a l i s F o w l e r i* un *S o l u t i o a r s e n i c a l i s P e a r s o n i* paraksta ārsti slimniekiem vēl šo baltu dienu gan *p e r s e g a n*, maisījumos ar citām zālēm.

Neskatoties uz plašo pielietošanu, šie šķīdinājumi nespēja iemantot medikamentu starpā izcilus vietas, jo arsens ir ļoti nāvīgs, un pēc mazākās neuzmanības sekoja sanāvēšanās pazīmes.

Daudz lielāku ievēribu un labākus panākumus guva arsena organiskie savienojumi, kurus pirmais ieteica Gautier's (1899.g.).

Arsenu destilējot ar kalija acetātu jau 1760.gadā Cadet's ieguva "kūpošu arsena šķidrums", kura ķīmisko uzbūvi noteica tikai 70 gadus vēlāk Bunzen's. Viņam izdevās atdalīt eļļu, kuru nosauca par "Alkarsin'u" ar formulu $As(CH_3)_2$. Tālāk pētot viņš pārliecinājās, ka alkarsinā ir arī skābeklis un viņa molekulārā formula būtu $C_4H_{12}As_2O$. Berzelius šo savienojumu uzskatīja kā radikāla $C_4H_{12}As_2$ oksīdu. Šo radikālu nepatīkamās smakas dēļ nosauca par Kakodilu, kas atvasināts no grieķu valodas vārda smirdēt. Oksidējot tālāk kakodiloksīdu ar dzīvsudraba oksīdu, Bunzen's ieguva kakodilskābi ar ķīmisko formulu $(CH_3)_2AsO.CH$.

Jau Bunzen's ar Kürschner'i mēģinājumos bij pierādījuši, ka kakodila savienojumu nāvīgums ir pavisam niecīgs, salīdzinot ar neorganiskiem savienojumiem, kuriem ir tikpat liels arsena saturs.

Tikai 1899.gadā Gautier's kakodilskābes natriju $(CH_3)_2.AsO.ONa$ ieteica pielietot malarijas un sifilisa ārstēšanai.

Pirmie mēģinātāji, sevišķi franči un italieši, kā Brocq's, Civatte, Gaston's, atzīmē labus terapeitiskus panākumus, sevišķi dzīvsudraba rezistentos sifilisa gadījumos. Vēlākie mēģinātāji tādu uzkrītošu panākumu nevarēja novērot.

Maranaldi silti ieteica sifilisa ārstēšanā tuvu stāvošo arrhenālu, kuram ir tikai viens metila (CH_3) radikāls.

Ar kakodila savienojumiem Archangelskis, Novikov's un Marchal's novērojuši labus panākumus **pie** *D o u r i n e* infekcijas. Pie cilvēku miegaslīpības Manson's ar Daniel'i nav panākumu novērojuši. Tur-

pretīm Alessandrini kakodila natriju atzīst par ļoti labu līdzekli zirgu, ragu lopu un aitu piroplasmozas ārstēšanai. Arī tālākie novērojumi bij tikpat pretrunīgi.

Kamēr lielākā daļa autoru kakodilskābes derivātus uzskata tikai par simptomatiskiem "roborantiā" un "stimulantiā," daži, kā Castelani, Peirier's, Murphy, Massaglia un citi, atzīst viņiem elektīvas sifilisa, atkārtotojošas drudža, spirochetu un tripanosomu iznīcinošas spējas.

Vēl neskaidrs ir organisko arsena savienojumu iedarbošanās veids. Firmos ieskatos, ka dzīvā organisma protoplasma savienojumus šķēļ un atbrīvotais arsēns in statu nascendi energiski nonāvējot parazītus, likas satricināts ar Mathieu pētījumiem. Viņš pierādīja, ka šos savienojumus nieros izdala nešķeltus un pat ļoti īsā laikā pēc viņu ieviešanas organismā. Tomēr Hefter's varēja organismā konstatēt no savienojumiem atšķeltu arsēnu dažādās oksidācijas pakāpēs.

Lai gan kakodila un citi alipatiskie arsena savienojumi neattaisnoja no sākuma uz viņiem liktās cerības, tomēr interese par viņiem medicīnā nav vēl zuduse līdz pēdējam laikam, jo viņi ieņem redzamu vietu sarkano asinsķermenīšu un slimnieku spēku pavairošanas līdzekļu starpā.

Pētītāji nevarēja apmierināties ar kakodila derivātu panākumiem.

Viņi sāka eksperimentēt ar visiem tanī laikā pazīstamiem organiskiem arsena savienojumiem un centās tos tālāk pārveidot. Ilgāku un vispārēju uzmanību saistīja 1863.gadā Béchamp'a atrastais Anilarsēniāte de Soude, kuru viņš ieguva, karsējot anilīnu ar arsenskābes natriju.

Blumental's 1902.gadā mēģinājumos ar trusīšiem uzgāja, ka šis savienojuma nāvēgums, salīdzinot ar Solutio Arsenicalis Fowleri attiecīgo arsena daudzumu, ir reizes 40 mazāks par pēdējā nāvēgumu.

Tai pašā gadā Schild's un Lassar's atzīmēja viņa labvēlīgo iespaidu pie dažām ādas slimībām. Pēc šiem izmēģinājumiem viņu sāka diezgan plaši pielietot dermatologi un terapeiti kā roborans, bet bez uzkrītošiem panākumiem.

Tikai divus gadus vēlāk visu uzmanību saistīja Thomas'a pa-
daļai ar Breinl'i kopējie daudzpusīgie mēģinājumi ar dažādiem
dzīvniekiem, kā suņiem, žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem, ku-
ri bij inficēti ar tripanozomam.

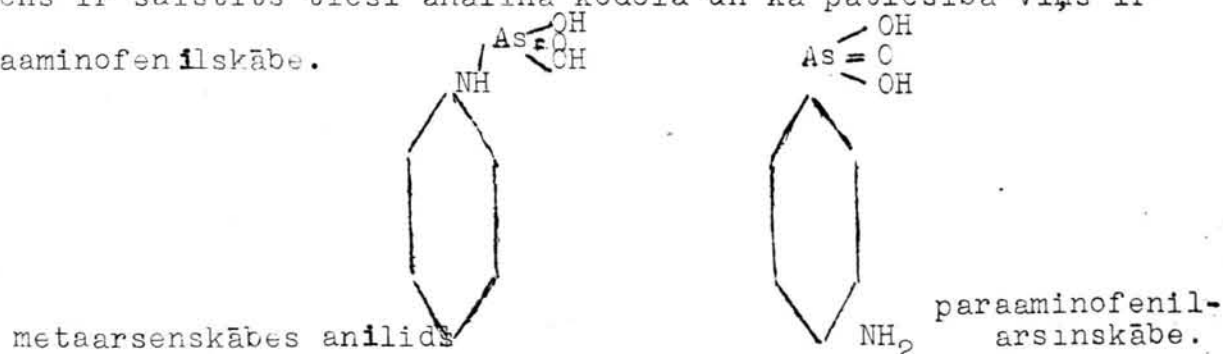
Izrādījās, ka inficētos organismos viņš spēj uz laiku un
reizēm pat galīgi iznīcināt visas tripanozomas (*Trypanosoma evansi*,
brucei, *gambiense*).

Daudzi autori, ka Mesnil's un Nicolle ar saviem līdzstrādnie-
kiem, Moore, Löffler's ar saviem līdzstrādniekiem, Uhlenhuth's,
Laveran's ar Thiroux, Ehrlich's, Jakimov's, Weber's, Levaditi,
Jamanuchi, Terry, da Costa, Lafont's ar Dupont'u, Voegtlin's ar
Smith'u, Steffan's un citi visās pasaules daļās varēja pastiprināt
Thomas'a atradumu, ka metilarsenanilids tripanozomu infekciju sli-
mību ārstēšanā pārspēj visus līdz tam laikam izmēģinātos arsena
savienojumus un krāsu vielas.

Šie panākumi saistīja vispārēju uzmanību, un sāka pētīt pašus
savienojumus, kurus zem dažādiem nosaukumiem, kā *a t c x y l*,
S o a m i n, *A r s a m i n*, *A r s e n a n i l i d e d e*
S o u d e un citiem, pielietoja visās pasaules malās.

Izrādījās, ka paša atradēja Bôchamp'a domas par šo preparātu,
kā viegli šķelošs metaarsenskābes anilīdu, ir nepareizas.

Ehrlich'am ar Bertheim'u izdevās pierādīt, ka šinī savienojumā
arsens ir saistīts tieši analīna kodolā un ka patiesībā viņš ir
paraaminofenilskābe.



Viņi uzsvēra, ka tikai pateicoties šādai ķīmiskai uzbūvei,
arsens benzola kodola savienojumā var saistīties ar parazitiem un
tos iznīcināt. Arī tas apstākļis, ka atoksila šķīdinājumi ir sa-
mērā indifirenti, tos var šķīdināt zem ādas un tieši asinīs, un
viņa terapeitisko iespaidu var novērot devēs, kuŗas stāv tālu no
nēvīgajām, šo preparātu sāka drīzi izmēģināt pie cilvēku miegaslimb

Pirmos Kopke pārsteidzošos panākumus varēja pastiprināt Koch's, Todd's, Broden's, Manson's un citi.

Pamatojoties uz Shaudin'a izteiktām domām, ka spirochetas ir tripanozomām radniecīgas, Uhlenhuth's sēka atoksilu izmēģināt pie D o r r i n e infekcijas un kopā ar Grass'u un Bickeli pie vistu spirochetozes.

Panākumi izrādījās spīdoši. Ar samērā nelielām atoksila devēm nevien tikai izdevās izārstēt jau slimās vistas, bet arī pasargāt inficētus dzīvniekus no saslimšanas, ja viņiem ieš,irc to priekš potēšanas un arī pēc potēšanas vēl slimības inkubācijas stadijā.

Tādu pašu pārlicību guva Levaditi ar Mc. Intosch'u, Peschic's, Ehrlich's ar Hata, Aoki un citi.

Izmēģinot pie atguļas tifa, atoksilam manāmu iespaidu nevarēja konstatēt (Breinl's ar Kinghorn'u, Glauberman's, Rabinovic's, Verner's, Pancot's, Uhlenhuth's, Vassal's).

Par atoksila iespaidu uz sifilisu slēdzieni bij dažādi.

Pirmais mēģinātājs Lassar's izteica negatīvu spriedumu, bet Salmon's jau atzina viņu par diezgan spēcīgu antiluetisku līdzekli. Viņš aizrādīja, ka Lassar's devis preparātu nepietiekošā daudzumā, un viņa iespaids parādoties tikai pēc 0,5 gr. un 1,0 gr. devēm.

Reizē ar Salmon'u, Uhlenhuth's ar saviem līdzdarbiniekiem un arī Neisser's sēka pētīt atoksila iespaidu pie eksperimentālā sifilisa un neapšaubāmi pierādīja viņa terapeitiskās īpašības.

Šie mēģinājumi minētiem autoriem uz daudzu iepriekšēju pētījumu pamata bija iespējami, jo sifilisu līdzīgi daudzām citām infekcijas slimībām jau varēja piepotēt dzīvniekiem.

Mečņikov'am un Roux 1903.gadā pirmajiem izdevās sifilitisku materialu no cilvēkiem iepotēt zem ādas antropoidiem pērtiķiem un no viņiem slimību tālāk pārnest uz citiem antropoidiem un zemākiem pērtiķiem.

Pārbaudot viņu eksperimentus Lassar's, Neisser's ar saviem līdzstrādniekiem, Finger's ar Landsteiner'u, Levaditi ar Manouélian'u Hoffman's, Zabolotnij's, Nicolle un citi apstiprināja sifilisa pārpotēšanas iespējamību.

Šie panākumi vēl neapmierināja pētītājus, jo pērtiķi Eiropā ir dārgi un reti laboratoriju iemītnieki un viņu inficēšanai paliktu tikai teoretiska nozīme. Pirmie ieguvumi iedvesa enerģiju vēl mēģināt sifilisu piepotēt citiem laboratoriju dzīvniekiem. Pēc daudziem nesekmīgiem mēģinājumiem Bertarelli'm izdevas sifilisu iepotēt trusišam radzenē un no inficētās radzenes slimību pārnest uz citiem trusišiem. Šos Bertarelli diezgan grūtos mēģinājumus ar trusišu radzeni izdevās tehniski vienkāršot Parodi'm, Hoffman'im, Lühé ar Mulzer'i, kuri ieteica sifilisa materiālu potēt trusišu tēviņu skrotumā un zem skrotuma ādas. Kamēr minēto autoru mēģinājumi tikai reizēm izdevās, Uhlenhuth'am ar Mulcer'i izdevās pārpotēšanas tehniku tik tālu attīstīt, ka slimības iepotēšanas, inkubācija un slimības pazīmju attīstīšanās, noritēja tikpat regulāri, kā pie cilvēku sifilisa.

Marie, Levaditi un Nicolau'a novērojumi, ka pastāvēt pašiem trusišiem luesam līdzīga ādas slimība ar sifilisa dīgļiem līdzīgām spirochetām, un šaubas, ka potēto trusišu parādības varētu būt tikai mēnētās slimības, origināra sifilisa, pazīmes, izklaidēja tālākie pētījumi.

Izrādījās, ka eksperimentālais sifilis ir lipīgs pērtiķiem, un ar to ir saslimuši kustoņu kopēji (Graetz un Delbanco), kas nav iespējams ar trusišu spirochetozi. Vēlākie Šerševska, Kollé, Rupert'a un Moebus'a eksperimenti, kuros viņiem ar origināro sifilisu slimojošiem trusišiem izdevās piepotēt cilvēku sifilisu un otrādi, galīgi izklaidēja iztēktās aizdomas.

Tagad jau no dzīvniekiem uz dzīvniekiem pārpotējot sifilisu paaudzēm, ir izdevies nostabilizēt inficējamo materiālu, ar noteiktām īpašībām (p.p. Truffi-celms līdz 300 pasažām). Ar šiem dīgļiem inficētiem dzīvniekiem pirmās slimības pazīmes cietā šankra veidā, parādās 3 nedēļu līdz 2 mēnešu laikā pēc potēšanas. Neārstēts šankrs pastāv 5-6-8 mēneši un arī pēc aizdzīšanas bieži recidivē. Lielākai saslimušo trusišu daļai parādās generalizēšanās pazīmes, kā otrā posma papulas (Neisser'a, Truffi, Tomaševska un citu novērojumi) un pat spirochetu izplatīšanās iekšējos organos (Brown's ar

Pearce, Eberson's, Barbagli's un citi nervu sistemā (Steinert's, Fontana ar Sangiorgi, Brown's ar Pearce, Plaut's ar Mulzeri un citi).

Eksperimentējot ar šādi nostabilizētiem slimības dīgļu "celmiem", ir iespējams novērot medikamentu iespaidu uz slimības gaitu un spriest par viņa terapeitiskām spējām.

Uhlenhuth's arī pierādīja, ka ar atoksilu var izārstēt sifilisu, ar atoksilu ārstētiem pērtiķiem pēc 7 mēnešiem izdevās sifilisu iepotēt no jauna, kas norādīja, ka viņi ir bijuši izārstēti.

Tāpat atoksils izrādījās par labu aizsargēšanās līdzekli, jo pēc infekcijas viņa lietošana pasargāja no slimības, resp. viņas parādību attīstīšanās (Mečņikov's, Salmon's, Neisser's, Levaditi ar Jamanouchi).

Atoksila šķīdinājumiem izmēģināja visādus pielietošanas veidus, subkutāni, intravenozi, perkutāni un arī per os, no kuriem subkutānās un intravenozās pielietošanas izrādījās par vispiemērotāko kā terapeitisko panākumu, tā ārstēšanas komplikāciju ziņā.

Drīzi Blumenthal'a, Salmon'a un citu apgalvojumus, ka atoksils ir dzīvnieku un cilvēka organismam pilnīgi indiferents, sāka apšaubīt. Jau Koch's savos plašajos cilvēku miegas slimības ārstēšanas mēģinājumos novēroja daudz sarežģījumu, kurus viņš atzina tieši par šā savienojuma pielietošanas sekām. Drīzi vesela virkne autoru atzīmēja vieglās un grūtākas sanāvēšanās parādības pēc atoksila lietošanas.

Tā Köster's bij novērojis, ka pie uzmanīgākas pielietošanas, pat pēc vienas vienīgās atoksila iešļirkšanas, var parādīties sanāvēšanās parādības. Nepatīkamākais bij tas, ka sarežģījumus nevarēja nekādi paredzēt - viņiem nebija sakara ar iešļirktā medikamenta daudzumu. Pēc Köster'a, Igersheimer'a ar Itomi un citu domām sanāvēšanās atkarājas no individualās atoksila tolerances dažādībām, viņa kumulēšanas īpašībām, kā arī no preparāta šķīduma šķelšanās produktiem.

Uzkrītoši bij tas, ka starp dažādām vājākām un stiprākām vispārējām sanāvēšanās parādībām, kā galvas sāpēm, reiboņa, sirdsnovājināšanās, dzirdestraucējumiem un caurejas galvenām kārtām bojāejas redzes nervu elementi, ko varēja novērot netikai pie cilvēkiem, bet pat pie dzīvniekiem.



Ja atoksila deves laikā netika pārtrauktas, tad šie bojājumi noveda līdz pilnīgam aklumam (Eornemann's, v. Krüdner's, Graef's, Fehr's, Kopke, Nonne, Lefort's, Broden's, Rodhain's un citi).

Pa lielākai daļai atoksila ambliopijai attīstoties, ar oftalmoskopu nevar novērot nekādu pārmaiņu un viņa norit kā īsta nervus opticus atrofija (Koch's, Nonne), bet dažureiz var arī novērot redzes nerva iekaisuma parādības (Fehr's).

Pateicoties šām atoksila pielietošanas ļoti grūtām sekām, kuņas neattaisno viņa mērēnais terapeitiskais efekts, klinicisti bij spiesti atteikties no šā preparata un atgriesties pie vecās sifilisa ārstēšanas ar dzīvsudrabu.

Tikai miega slimības ārstēšanā atoksils ir iekarojis redzamu vietu, un viņu diezgan plaši pielieto vēl tagad.

Lai gan šādā kārtā atoksila praktiskā nozīme ievērojami sašaurinājas, tomēr viņa nenoliedzamās tripanozomocidās īpašības saistīja pētītāju interesi, un viņi mēģināja noskaidrot šo īpašību noslēpumu, kā arī redzes nervu bojāšanas veidu.

Daži autori (Blumenthal's un Jakobi, Nierenstein's) domāja, ka, atoksilam organismā šķeļoties, brīvā arsenskābe *i n s t a t u n a s c e n d i* energiski iznīcina tripanozomas.

Tālāki pētot, tie paši autori un Herrschman's pārliecinājās, ka gandrīz viss iešķirktais atoksils izdalās nešķelts caur zarnām un nierēm, un arsenskābe atšķeļās tik niecīgos daudzumos, ka viņa nav spējīga tripanozomu iznīcināt.

Vēl neizprotamāks bij tas fakts, par kuru pārliecinājās Mesnil, ar Nicolle, Uhlenhuth's, Ehrlich's, Levaditi un citi, ka *i n v i t r o* atoksils pat stiprās koncentrācijās uz tripanozomām neatstāj gandrīz nekāda iespaida.

Istudējot sīkākī visas atoksila īpašības un viņa izdalīšanās apstākļus lielākā autoru daļa (Moore, Nierenstein's ar Todd'u, Plimmer's ar Thomson'u, Ehrlich's un citi) atzina ka atoksila tripanozomocidās un spirochetocidās īpašības, kā arī viņa organismu bojāšanas resp. sanāvēšanas tieksmes ir nešķeltas molekulas darbības sekas. Arsenam saistītam benzola atomu kompleksā stipri mainās viņa ti-

piskās īpašības. Viņa sanāvēšanas parādības stipri atšķiras no arsena jonu intoksikācijas parādībām, kā arī rodas jaunas tripanozomocidās īpašības. Pēc daudzu autoru gadiem ilgām veltām pūlēm atrast to tripanozomocido vielu, kuras rodas pēc atoksila ieviešanas organismā, Ehrlich's ar Bertheim'u atrada apmierinošu izskaidrojumu.

Viņi pamatodamies uz agrākiem Binz'a un Schultz'a novērojumiem, ka organisms spēj reducēt arsenskābi - arsenpaskābē, sāka izpētīt atoksila reducēšanas produktu īpašības, pārlicībā kā arī atoksilu organisms reducē.

Tiešām šādas uzmanīgas redukcijas produkts paraaminofenilarsinokābes oksīds



Paraaminofenilarsinoksīds.

Jau vājos atšķaidījumos enerģiski iznīcina tripanozomas.

Atoksila ātrās iedarbošanās spējas Ehrlich's izskaidroja, ka parazītu protoplasma ar kādu viņas eksistencei svarīgu atomu kompleksu, cieši saista preparata redukcijas produktus un tā izbeidzas viņas dzīvot spējas.

Šādas protoplasmās brīvas atomu kompleksa grupas Ehrlich's nosauca par **C h e m o c e p t o r i e m**.

Pēc viņa domām parazītu chemoceptorī tikai tad saista arsenu, kad viņš sastopams trīsvērtīgos savienojumos, kamēr pret piecvērtīgo arsenu tie paliek indiferenti.

Piekrītot šim Ehrlich'a uzskatam Voegtlin's, Dyer's ar Leonhard izsaka domas, ka arsenoceptorī esot šūniņu un parazītu sulfidrola - HS radikali.

Šo jautājumu tuvāk noskaidrot vēl nav izdevies, jo ķīmiskie procesi, kuŗi noris ^{inās} dzīvas šūniņas protoplasmā, līdz šim ir noslēpums.

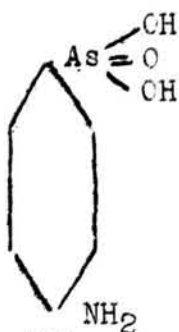
Tāpat ir pētīšanai nepieciešami organismā ievesto ķīmisko vielu šķelšanās procesi un produkti, jo te lielu lomu spēlē atsevišķās šūniņas, ķermeņa serums, fermenti un pašas šūniņas šķelšanās produktu iespaidi, no kuŗiem tikai nedaudzus ir izdevies novērot **i n v i t r**

Neraugoties uz šām nepārvarāmām grūtībām, tomēr ir izdevies noskaidrot dažas attiecības starp kāda savienojuma ķīmisko uzbūvi un dzīva organisma šūniņām, kā arī iespaidu uz organismā nokļuvušiem parazītiem.

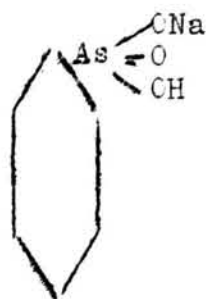
Sevišķi sekmīgi ir bijuši mēģinājumi ar arsenobenzoliem, Izrādījās, ka šo savienojumu toksiskums kā arī terapeitiskās īpašības krasi mainās netikai ar arsena ķīmisko stāvokli, bet arī ar dažādu blakus grupu saistīšanu un pat ar šo grupu stāvokli.

Plimmer's ar Thomson'u pirmie aizrādīja, ka atoksila tripanocidas īpašības esot saistītas ar amino- NH_2 -grupu.

Tā fenilarsīnskābes derivatam - monofenilarsīnskābes natrijam ir niecīgas tripanozomocidas īpašības, bet viņš ir izrādījies ļoti nāvīgs organismam.



Paraaminofenilarsīnskābe

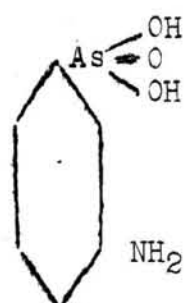


Monofenilarsīnskābu natrijs

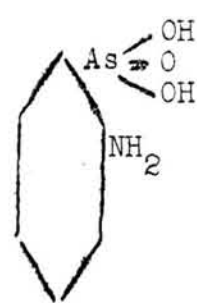
Līdz ar amino-grupas stāvokļa pārvietošanu fenilarsīnskābē mainās viņas bioloģiskās īpašības.



Paraaminofenilarsīnskābe



Metaaminofenilarsīnskābe



Ortoaminofenilarsīnskābe

Paraaminofenilarsīnskābe organismā energiski iznīcina tripanozomas, metaaminofenilarsīnskābe tikai viņu skaitu pamazina un daudz nāvīgāka ortoaminofenilarsīnskābe organismam paciešamās devēs uz šiem parazītiem neatstāj nekāda iespada. (Benda, Breinl's, Nierenstein's).

Turpinot pētījumus ar dažādiem fenilarsīnskābes derivātiem, ku-

pus daži autori ir sakombinējuši simtiem (kā Fournneau ar Navarro-Martini un Ehrlich's), gandrīz visi autori atzina, ka vislielākais terapeitiskais efekts ir saistīts ar amino-grupu. Atvietojot viņu ar hidroksila - OH, metil - CH₃, nitro - NO₂, nitroso - NO un citām grupām, preparātu parazitocidās īpašības stipri mazinājas, bet nāvīgums pa lielākai daļai pieņemams.

Daudz interesantākus panākumus guva mēģinājumos ar tādiem preparātiem, kuos atoksila aminogrupas viens vai abi ūdeņraža atomi atvietoti ar kādu radikālu.

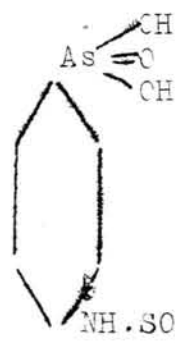
No tūkstošiem tādu savienojumu, kuři sevišķu ievērību ir guvuši un kādu laiku arī terapijā pielietoti, var minēt Arsacetinu, Hektinu, Arsenofenilglicinu, Triparsamidu un Paraoksimetaaminoarsinoksiidu un Stovarsolu.

Arsacetin (Acetarsanilskābe) ar ķīmiskas uzbūves formulu



patur atoksila tripanozomocidās īpašības, bet daudz dzīvniekiem ir nekaitīgāks. Par piemēru, suņi, kuřiem atoksila mazākās deves rada grūtus sarežģījumus, arsacetinu panes ļoti labi, kamēr zirgi un jūras cūciņas reagē uz abiem preparātiem vienādi. (Ehrlich's, Moore, Siefke un citi).

Mouneyrat'a benzolsulfatoksilu zem nosaukuma - Hektins plaši pielietoja Francijā un Itālijā.

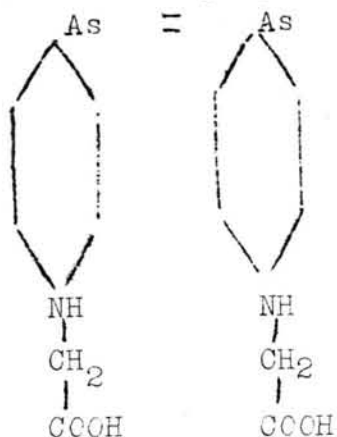


NH.SO₂.C₆H₅ (Hektins)

Pārbaudot pie trusišu eksperimentālā lues Truffi viņam gaidīto terapeitisko spēju nevarēja konstatēt, bet Lefort'a mēģinājumos hektins izrādījās bīstams redzes nervam.

Solis uz priekšu protozoainfekciju terapijā ir sperts ar Ehrlich'

Arsenofenilglicinu (Ehrlich'a preparats Nr. 418).



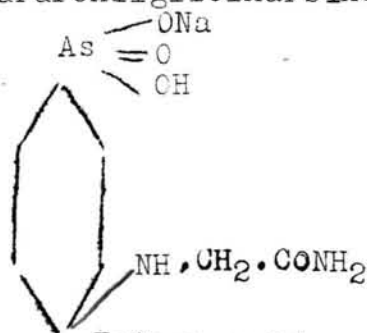
Ar vienu vienīgo šā preparata devi izdevās glābt trusīšus, kuriem naganinfekcija bija jau tālu attīstījusies. Vēl lielākas izrādījās viņa aizsargāšanās spējas, neļaujot iepotētām tripanozomām attīstīties.

Arī pie eksperimentālā pērtiķu un trusīšu sifilisa varēja novērot viņa noteiktu kaut lēnu slimības parādību iespaidošānu. (Ehrlich's ar Hata un Neisser's).

Pat pie cilvēku sifilisa Neisser's viņu atzina par ļoti enerģiski darbojošos līdzekli un pie tam nesāpīgu, bet ērti pielietojamu subkutāni vai intramuskulāri.

Arsenofenilglicina negatīvās īpašības - lēna un nenoteikta izdalīšanās un līdz ar to bažas par neparedzamo sanāvēšanos (Ullrich's, Schersmidt's), bij cemesls, kas spieda pētītājus uz tālākiem eksperimentiem, drošāka līdzekļa rašanai.

Pēdējā laikā sāk redzamu vietu nervu lues ārstēšanā ieņemt (Lorenz'a, Loevenhart'a, Souchar'd'a novērojumi) Rockfeller'a institūtā sintezētais amidoparafenilglicinarskābes natrijs - tripar-samīds.

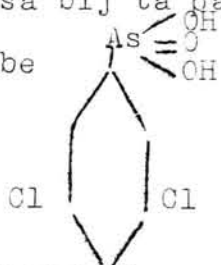


Tripar-samīds.

Lai gan viņš pie dzīvniekiem, kuri inficēti ar tripanozomām kā Leger's, Navarro-Martini un citi, ir konstatējuši niecīgus panākumus.

Neapmierināti ar šāda tipa savienojumiem pētītāji sāka fenilar-senskābes benzola riņķi saistīt vairākus radikālus.

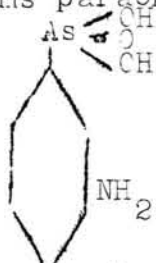
Saistot hologenus, savienojumu parazitocidās īpašības ceļas, bet pieņemamas arī viņu nāvīgums. Uzkrītoša bij tā parādība, ka šiem savienojumiem p.p. dichlorfenilarsinskābe



dichlorfenilarsinskā-OH energiski nāvē spirochetas, bet samērā maz kaitē tripanozomām.

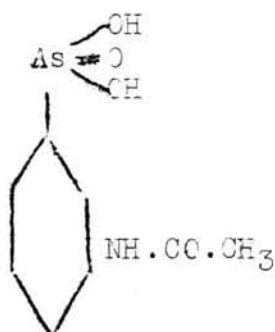
Kombinējot radikālus dažādos stāvokļos, Ehrlich's pārlicinājās, ka vislielāko terapeitisko efektu gūst savienojumi, kuriem hidroksila grupa ir "para" stāvoklī, bet amino-grupa - "meta" stāvoklī.

Tā šāds savienojums paraoksimetaaminofenilarsinskābe



CH Paraoksimetaaminarsinskābe izrādījās par ļoti enerģisku visu spirochetu iznīcinātāju (Ehrlich's, Hata, Fourneau, Levaditi, Navarro-Martini, Voegtlin's ar Smith'u). Tikai viņa neirotropās īpašības, kuras tagad Fourneau pieskaita savienojuma nejaušiem piemaisījumiem, kavēja tā ieviešanu cilvēku dziedināšanā un neuzkavēja no tālākas labāka preparata meklēšanas.

Atvietojojot vienu amina atomu šinī savienojumā ar etiļskābes radikālu, rodas radniecisku produktu paraoksimetaacetaminarsinskābi (Ehrlich'a preparats Nr. 594, bet Fourneau Nr. 190)



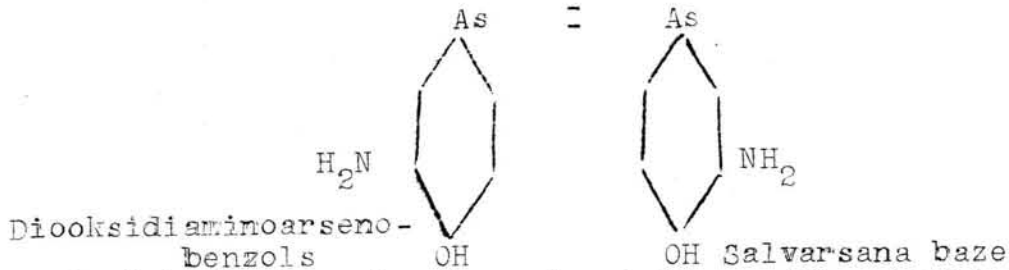
OH. Stovarsol = Spirocid.

Šo savienojumu zem nosaukuma franču Stovarsol un vācu Spirocid pēdējā laikā mēģina ievest sifilisa terapijā kā profilaktikumu, dodot to p e r o s.

III.

Salvarsans un viņa derivāti.

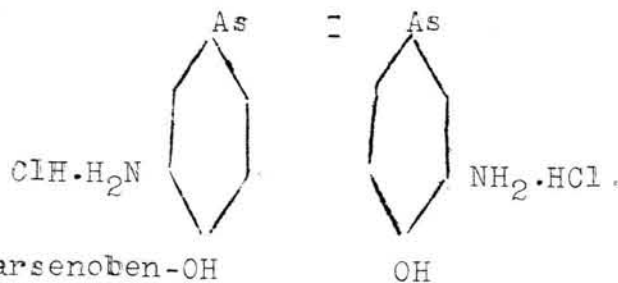
Turpinājot mēģinājumus Ehrlich's ar Hata 1909.gadā pārlicinājās, ka para-oksimesaaminofenilarsenskābes reducēšanas produktam - 44' dioksi 33' diamino arsenobenzolam (preparatam Nr. 592) piemīt ļoti stipras spirocidās īpašības.



Izmēģinot viņu pie eksperimentālā trusīšu sifilisa, vistu spirilozes un pie pelēm, kuņas inficētas ar Obermeyer'a spirochetām, parazitīti pazuda pēc vienas vienīgās deves.

Tā kā šis preparats nešķīst ūdenī, viņa pielietošana bij saistīta ar daudzām neērtībām.

Izrādījās, ka viņa chlorhidratam (preparats Nr.606), kuņu Ehrlich' nosauca par salvarsanu un kuņš viegli šķīst ūdenī, piemīt visas bāzes īpašības, un viņš pārspēj visus līdzšinējos preparatus spirocidās spējās, pie kam viņa toksiskums samērā ir mazs (Ehrlich's ar Hata, Ehrlich ar Bertheim'u).



Pēc vairāku kliniku iepriekšējas izmēģināšanas pie slimniekiem, Salvarsanu 1910.gadā laida vispārējā apgrozībā un drīzi visās pasaules malās viņu ar sekmēm sāka pielietot plašos apmēros.

Tiešām, pēc salvarsana iešķirkšanas sifilisa parādības, līdz ar slimības dziļiem, pazuda neparasti ātri.

Arī pie citām spirochetu slimībām, kā atguļas tifa (Iversen's, Ardin-Delteil's, Brodski's un citi) pie tropiskās frambezijas (Nichol's, Strong's, Flu, Rost's, Castellani, Goodman's, Gutierrez un citi), angina Plaut-Vincenta un Ulcus tropicum (Gerber's, Werner's, Kolle, Kričevskij's un citi).

Izmēģinot pie mājas kustoņu spirochetu slimībām, kā vistu un zosu spirochetozes un trusišu originārā sifilisa, bij spīdoši panākumi (Ehrlich's ar Hata, Džunkovskij's, Castelli, Levaditi, Kollē, Klarenbeck's un citi).

Tomēr dzelteno drudzi un Weil'a slimību, kuņas ir arī spirochetu slimības, salvarsans nespēj iespaidot (Noguchi, Inado, Hoki, Ito, Uhlenhuth's ar Fromme un citi).

Pie tripanozomu slimībām, kā mēga slimības, salvarsans nepārspēj atoksila (Broden's, Zupitz's un citi).

Arī pie malarijas viņu pielietoja ar mainīgiem panākumiem. Zināma nozīme ir tē sauktos chinina rezistentos gadījumos, kuņos chinins vairs neiespāido plazmodiju, kād pēc salvarsana injekcijām šo īpašību plazmodiji zaudē un chinins sāk viņus iznīcināt. (Nocht's ar Werner'i un Bilfinger's).

Arī pie dažām bakteriņu slimībām, kā liesas sērgas, cūku aizaušiem, un zirgu krūšu sērgas ir salvarsanam noteikti panākumi.

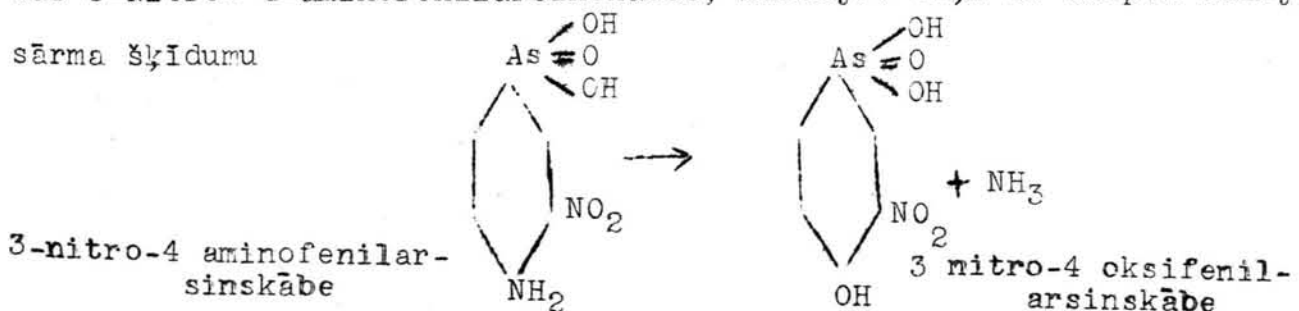
Pie citām infekcijām salvarsans ir nespēcīgs un aprakstītie, atsevišķos gadījumos gūtie panākumi, nav pārliecinoši.

Salvarsanu Ehrlich's ar Bertheim'u ieguva reducējot Benda sintezēto 3-Nitro - 4-oksifenilarsinskābi, sekošā kārtā: vienu molekulu minētās arsinskābes izšķīdināja 2 molekulās natrija sārma šķīdumā un uzsildītu līdz 55°-60°C jāuc ar piesatinātu hidrosulfita šķīdumu pārpilnībā, kamēr vien vairojas dzeltenās nogulsnes - salvarsana bāze.

Pēc šķīduma novilkšanas un nogulšņu izmazgāšanas, pēdējās saskalina ar metilalkoholu un izšķīdina teoretiski izrēķinātā sālskābes-metilalkohola maisījumā. Izfiltrēto chlorhidrata šķīdumu sajauc ar vairākkārtīgu daudzumu stipri atdzesēta etēra, pie kam salvarsans nosēdās kā gaišdzeltens pulvers.

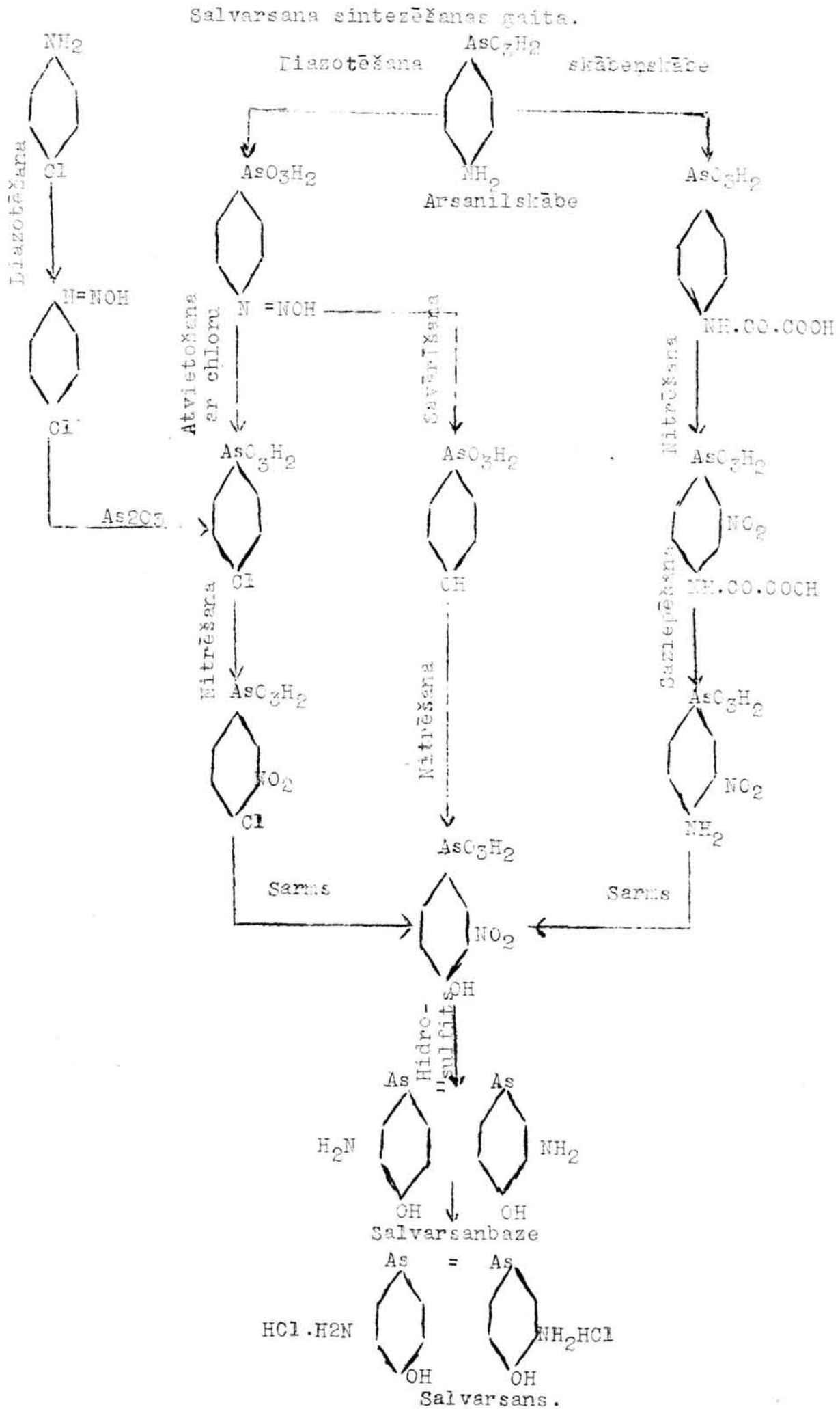
Visas šīs manipulācijas jāizved gaisam stingri noslēgtā apkārtnē. Vakuumā izžāvētu salvarsanu sadala evakuētās ampulās un tās aizkausē.

3-nitro - 4 fenilarsinskābi Bend'a ieguva no Bertheim'a sintezētās 3-Nitro- 4-aminofenilarsinskābes, karsējot viņu ar stipru kalija sārma šķīdumu



Šai nitrofenilskābei izejas viela ir Bēchamp'a arsanilskābe, kurā La Costa ar Michelis'u ievadis hidroksila grupu apstrādājot to ar skābeņskābi.

Patiesībā salvarsana sintezēšanas process ir ļoti komplicēts un Bauer's ar Bendā viņu schematiski attēlo šādā veidā:



Salvarsana spīdošās terapeitiskās spējas saistīja vispārēju uzmanību.

Visās pasaules malās atkārtotie mēģinājumi pastiprināja Ehrlich'a un Hata apgalvojumu, ka pie dzīvnieku spirochetozēm un eksperimentalā sifilisa sākuma stādijā salvarsans ir atrisinājis *T h e r a p i a s t e r i l i s a n s m a g n a* problēmu, jo ar vienu vienīgo preparāta devu varēja uz visiem laikiem iznīcināt infekciju.

Pie cilvēku sifilisa un arī eksperimentalā sifilisa vēlākā gaitā viņš nebija spējīgs attaisnot liktās cerības, - ar vienu devu nav iespējams slimības izārstēt, kaut gan zem viņa iespaida visas pazīmes pazuda nesalīdzināmi ātrāki, kā līdz tam laikam pielietojamiem parastiem līdzekļiem - dzīvsudrabu un jodu.

Visiem tomēr bija jāatzīst, ka cilvēka organisms, sevišķi pie attīstījušās lues, izrādījās daudz jūtīgāks par dzīvnieku organismiem, un bieži jau vidējām terapeitiskām salvarsana devēm sekoja nopietni sarežģījumi pat ar *exitus letalis*. Arī pate salvarsana, kā skābi reagējošas vielas, pielietošana bija saistīta ar daudz grūtībām.

Visi šie salvarsana trūkumi spieda pētniekus tālāk strādāt un rast tādus savienojumus, kuos trūkumi būtu novērsti. Kā rezultāti šiem pētījumiem, katru dienu nāca ziņojumi par jaunu salvarsanam radniecisku preparātu sintezēšanu, kā arī paša salvarsana patentētā pagatavošanas veida modificēšanu. Gandrīz visi šie derivāti pārbaudot pie inficētiem dzīvniekiem un slimiem cilvēkiem ir izrādījušies par mazāk noderīgiem līdzekļiem, kāpēc nav varējuši iegūt plašākas pielietošanas.

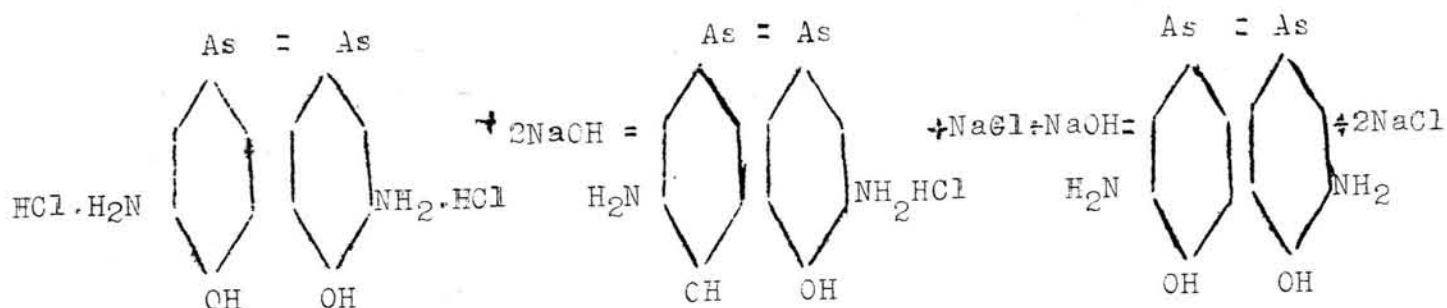
Tikai nedaudziem arsenobenzola savienojumiem izdevies, paturot salvarsana terapeitiskās īpašības, novērst dažus trūkumus, kāpēc viņi ir ieguvuši praktisku interesi.

Pirmais salvarsana aplikācijas veids - intramuskulārās injekcijas, izrādījās ļoti sāpīgas un izsauca lielus infiltrātus. Uzkrājoties ilgāku laiku infiltrētā iešļirkšanas vietā un pēc tam nokļuvis asinīs, viņš apdraudēja ar sanāvēšanos, bet iešļirkts

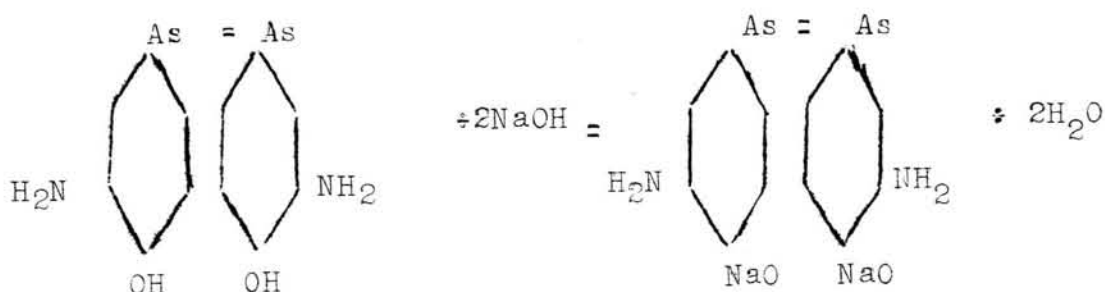
venās, kā skābe, stipri bojāja asiņu elementus.

Tāpēc iepriekš intravenozas infūzijas ieteica salvarsanu neutralizēt. Viegli atrada, ka uz 0,5 gr. salvarsana vajadzēja ņemt 0,95 k.ctm. 15% nātrija sārna šķīduma. Izrādījās, ka pie šīs neutralizēšanas, noris^{inās} veselā virkne ķīmisku reakciju.

Pielejot nātrija sārmu papriekšu saistas tikai viena sālsskābes molekula un vēlāk arī otra molekula, pie kam izkrīt dzeltenas pārslas - salvarsana bāze.



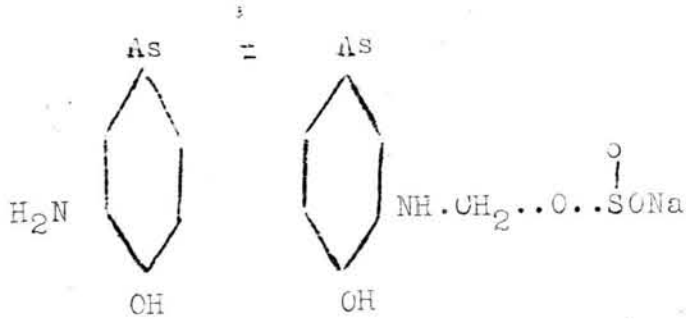
Turpinot vēl nātrija sārna pieliešanu salvarsana bāze izšķīst pārejot dinātrijadiaminoarsenobenzolā



Šo savienojumu, kuŗu izšķīdinātu ūdenī var tieši injecēt venās, sajauktu ar manitu, laida apgrozībā zem salvarsannātrija (Ehrlich'a preparāts Nr. 1206) nosaukuma.

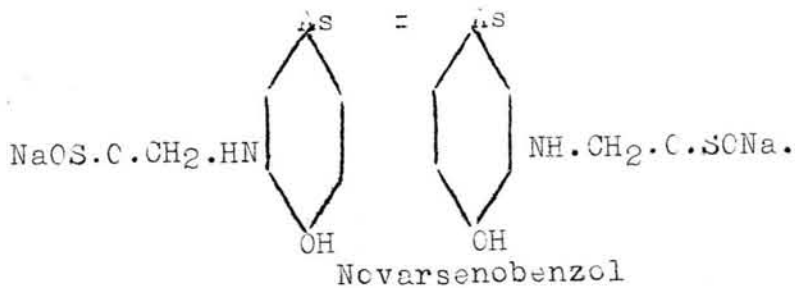
Tā kā kliniskie novērojumi pierādīja, ka salvarsannātrija terapeitiskais efekts vēl aiz neizprotamiem iemesliem, ir stipri vājāks par svaigi neutralizēta salvarsana šķīdinājumu, šis preparāts neieguva plašākas piekrišanas.

Ja šķīdumu apstrādā ar hiralditu- nātrija formaldehid-sulfoksilātu, tad izkrīt dzeltenas nogulsnes, kuŗas viegli šķīdina nātrija karbonāts. Ar eteri jeb alkoholu var no šā šķīdinājuma izsēdināt sāli, kuŗa īpašības atbilst nātrija dioksidi-amino-arsenobenzolmonometilensulfoksilāta konstitūcijas formulai:



Šis savienojums zem neosalvarsana nosaukuma ir visplašāki pielietotais arsenobenzols. Viņš ātri šķīst ūdenī, dod neitralus šķīdumus un viņa koncentrētos 5%-20% šķīdinājumus injecētus venās, pacienti panes daudz labāki kā salvarsanu.

Francijā izplatītais novoarsenobenzols pēc Macallum'a pētījumiem atbilst natrija dioksiāminoarsenobenzoldiformaldehid-sulfoksilatam ar strukturas formulu:



t.i. Salvarsans, kurā abas amina grupas ir ar hiralditu atvietotas.

Gandrīz visās zemēs izgatavo šos savienojumus zem īpatnēja nosaukuma: tā Anglijā - neokharsivan, Ziemeļ Amerikas Savienotās Valstīs - neoarsphenamine, Francijā - novoarsenobenzol, novarsan, rhodarsan un citi, Itālijā - neojacol, Japonā - neoarseminol, neoarsemin un citi, Kanādā - neodiarsenol un Krievijā - novarsol.

Arī šie preparāti nevar pilnīgi apmierināt klinicietu.

Viņus koncentrētos šķīdumos gan pacientu lielākai daļai var viegli injicēt venās, bet sifilisa izārstēšanai ir nepieciešamas sistematiski atkārtotas daudzas injekcijas, kurām vēl jāpievieno citi antiluetiskie līdzekļi.

Jau Danysz's un Ehrlich's 1913.gadā novēroja, ka salvarsana spirocidās īpašības var pavairot ar metalu, īpaši sudraba sāļiem.

Luargol's un vēlākais Ehrlich'a ar Karreri sintezētais sudrabsalvarsans, kuru Kolle un citi izmēģinājumos pie inficētiem dzīvniekiem spirocidās īpašības tālu pārspēja salvarsanu un neosalvarsanu.

Klinikās pie cilvēku lues šo preparātu "parazitotropijā" nepārspēja neosalvarsanu, bet organotropijā šķītas izteiktāka, jo injek-

cijām pievienojās vairāk sarežģījumu, nekā neosalvarsanam. Tāpēc viņa piekritēju skaits ar katru gadu iet mazumā.

Arī visi citi mēģinājumi pavairot preparata parazitotropiju, nemainot viņu organotropiju nav guvuši manāmus panākumus.

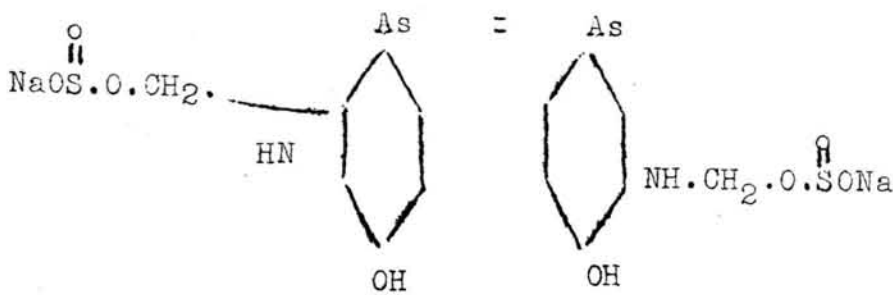
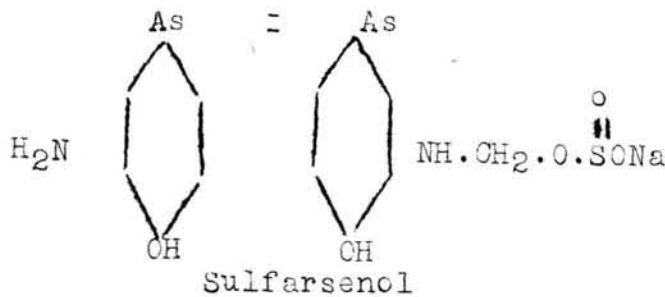
Arī neoarsenobenzolu aplikācijā bieži rodās grūtības. Pie iedzīmtā sifilisa pirmajos dzīvības gados un pie korpulentām pacientēm ar iegūto lues, intravenozā injekcija ir pilnīgi neiespējama, bet intramuskularās injekcijas ir saistītas ar lielām sāpēm un infiltrātiem.

Pētījumi rādīja, ka pēdējās arsenobenzolu īpašības, ir saistītas ar viņu lielajām oksidēšanās tieksmēm.

No iesākuma oksidēšanās tieksmes mēģināja mazināt šķīdinot arsenobenzolus kolloīdos, kā gummiarabikā un glikozas šķīdumos. Vēlāk izrādījās, ka, ņemot hiralidita vietā formaldehīdu un nātrija bisulfītu, no salvarsana var iegūt savienojumu, kuru var apzīmēt kā metilensulfīnskābes nātriju. Šis preparāts, kuru izmēģinājuši Levy-Bing's, Lehnoff-Wyld's un Galonnier's, zem nosaukuma sulfarsenol's un Voegtlin'a ar Johnson'u sintezētais sulfarsfenamīns sāka iemantot arvien plašāku piekrišanu.

Atgriežoties pie agrākiem mēģinājumiem un par jaunu izmēģinot pie inficētiem dzīvniekiem arī Kolle ieteica šo preparātu zem miosalvarsana nosaukuma kā neosalvarsanam līdzīgu.

Šie preparāti, kuri atbilstu struktūras formulām:



Sulpharsphenamin = Myosalvarsan.

ar viena skābekļa atoma ieviešanu zaudē enerģiskās oksidēšanās tieksmes. Viņus var pielietot intramuskulari un subkutāni, pie kam nerodas sāpīgi infiltrāti. Pēc Hoffman'a, Nathan'a ar Muncū novērojumiem klinisko simptomu iespaidošanā viņš līdzinās neosalvarsanam, bet tikai izdalās pēc Kopke, Nathan'a un Fischer'a lēnāki par pēdējo.

No citiem arsenobenzoliem tikai Giemsa's arsalīts, Kollē's sulfoxylsalvarsan's un hexaminoarsenobenzols, Mouneyrata Galyl's un Ludyl's, kā arī Pomaret'a Eparsēno un Glucarsenan's ir gan ievesti ārstēšanā, bet nespēj iekārot plašākas piekrišanas.

Neskaitāmiem citiem arsenobenzola derivātiem palika tikai teoretiska interese un vēsturiska nozīme aromatisko arsena savienojumu ķīmijas attīstīšanās gaitā.

IV.

A r s e n o b e n z o l u f a r m a k o l o g i j a u n t o k s i k o l o g i j a.

Ēksperimentējot ar arsenobenzoliem, visu mēģinātāju uzmanība bija vērsta uz sintezēto preparātu "parazitotropiju", t.i. kādas tripanozomas un spirochetas, cik ilgā laikā un kādās devēs viņi spēj iznīcināt inficētā organismā.

Vienīgi nāvīgās deves pētītāji centās noskaidrot, lai, tās salīdzinot ar terapeitiskām devēm, varētu spriest par līdzekļa dziedinošām iespējām.

Pēc spīdošiem panākumiem pie izmēģinājumu kustoņiem, pielietojot cilvēku sifilisa ārstēšanā arsenobenzolu injekcijām, sekoja visādi sarežģījumi. Bieži izdevās pārliecināties, ka viena desmitā pat simtā daļa no dzīvnieka *d o s i s b e n e t o l e r a t a* spēj cilvēka organismā radīt smagus bojājumus, kuri var novest līdz exitus letalis.

Tā kā arsenobenzolu spirocidās īpašības un viņu lielā nozīme sifilisa ārstēšanā nebija apšaubāma, fiziologi un farmakologi steigās izpētīt klinikās novēroto sarežģījumu cēloņus.

Šeit visi pētītāji uzdūrās uz nepārvaramām grūtībām.

Nenoliedzot, ka arsenobenzolu spirochetocido īpašību izpaušanās ir molekulā saistītais arsens, viņi pārlicinājās, ka minētie sarežģījumi pat neatgādina parasto arsena intoksikācijas parādību. Mēģinājumos ar arsenobenzolu šķīdumiem izrādījās, ka pat stiprās koncentrācijās viņi nespēj manāmi iespaidot tripanozomu nedz spirochetu. Tāpēc pati no sevis nāca pārlicība, ka dzīvā protoplasma arsenobenzolus organismā pārveido, un šie pārveidošanas produkti ir viņu terapeitisko un toksisko īpašību noteicēji.

Atlikās tikai noskaidrot, kādi ir šie pārveidošanas produkti, un kuņģos organos tā pārveidošanās norisinās.

Stājoties pie šo jautājumu atrisināšanas drīzi visiem bija jāpārlicinās, ka mūsu līdzšinējie paņēmieni un reaktīvi nav pietiekoši jūtīgi, lai varētu gūt apmierinošu atbildi.

Kā organismā ievestie arsenobenzoli sadalās un izmainas, nav spējīgas noteikt līdzšinējās ķīmiskās nedz bioloģiskās izmeklēšanas metodes.

Sieburg'a ieteiktās eksaktās arsenobenzolu šķelšanās produktu analīzes metodes urīnā un ekskrementos, izrādījās neiespējami izvest, jo atsevišķi orgāni un arī ekskrementi un urīns mēģinājumu vēlākos posmos šo vielu satur pārāk maz. Bez tam analīzes gaitu vēl traucē viņu normalās organiskās sastāvdaļas.

Arī kvantitatīvā arsena noteikšana urīnā un atsevišķos orgānos, kā to ieteica Gosio, Gruber's un citi, neka nenoskaidro, jo visu parādību noteicošā loma piekrīt nevis arsenam kā tādām, bet viņu organisko savienojumu molekulas struktūras īpatnībām.

Tāpēc ir mēģināts šim jautājumam pieiet indirekti. Tā Roos, Ehrlich's, Alston's, Gonder's, Castelli, Stühmer's un citi izmēģināja urīnu parazitocidās īpašības, ņemot to par noteiktiem laika sprīžiem pēc arsenobenzolu injekcijas.

Stühmer's, Voegtlin's ar Smith'u, Myer's, Hunt's, Simic's un citi ir izmēģinājuši visu arsenobenzolu sintezes un šķelšanās

produktu īpašības.

Arī šie mēģinājumi nav varējuši uzdevuma atrisināt.

Tāpēc esmu spiests atzīmēt tikai vispārējus novērojumus.

Vispirms mēģinājumi ar dzīvniekiem un kliniķistu novērojumi pārlicina, ka visas parādības, kuras seko tieši salvarsana injekcijai, krasi atšķiras no vēlākām sanāvēšanās parādībām.

Arī pats arsenobenzolu iedarbošanās veids stipri atšķiras no pazīstamo kristaloīdu iedarbošanās.

Pēdējie, par piemēru, alkoloidi, ātri uzsūkušies, saistās ar zināmu organu šūniņām un drīzi atstāj organismu neatkarīgi no aplikācijas veida.

Izrādījās, ka arsenobenzolu iedarbošanās gaita un aina radikāli mainās ar pielietošanas veidu pat preparata šķīdinātāja raksturu un var novērot, ka viena un tā paša preparata dažādiem pagatavošanas numuriem liela starpība fizikalās un bioloģiskās īpašībās. (Greven's, Abelin's, Bongrand's, Trossarelli, Mathieu, Myttenaire un citi).

Saprotamāka šī parādība kļuva ar koloidālo šķīdumu, par kādiem izrādījās arsenobenzoli, īpašību izpētīšanā. Izrādījās, ka lielākā arsenobenzolu daļa drīzi pēc injekcijas izdalās caur nierēm un zarnām maz mainītā veidā. Tikai neliela daļa saistās organismā uz ilgāku laiku.

Koloīdu difundēšanas, tā arī organisma atstāšanas ātrums, kā Schueleman's pierādīja, atkarājas no viņu molekulas lieluma - dispersijas.

Šķīdumi ar sīkākām molekulām ātrāki diffundē, ātrāki nokļūst visos organos un ātrāk organismu atstāj, bet rupjākām molekulām šis process norit lēnāk.

Arsenobenzolu difundēšanas jautājums vēl vairāk sarežģas ar to, ka viņš nepaliek indiferents asiņš sērums koloidiem: intravenozi injicētais dichlorhidrāts precipitē ļoti ātri un diezgan rupjās pārslās. Viņa nononatrija sāls jau lēnāk un mazākās pārslās (Fleig's) un dinatrija salvarsana sāls dispersija ir vēl lielāka (Myer's).

Asiņu koloidu plazmas precipitācijas sekas ir kapilāru aizsprostošana un līdz ar embolijām saistīta klīniskā aina - attiecīgie sarežģījumi. Tiem arsenobenzolu preparātiem, kuriem abās aminogrupās ir saistīti sulfoksili jeb glikozas radikāli - precipitēto pārslīņu lielums nepārsniedz eritrocītu apmērus, asiņu kapilāru neaizsprosto un organismu atstāj samērā ātri (Bernstein's, Fordyce, Rosen's, Myer's, Ehrlich's, Duhet's, Danysz's un citi).

Arsenobenzolu farmakoloģijas ~~noskaidrošanu~~ vēl vairāk apgrūtinā preparātu sastāvs, jo viņi nav ķīmiski tīri produkti, bet maisījums.

Preparāta teoretiskai struktūrai atbilst tikai viena daļa sastāva lielākā daļa. Pārejo un diezgan lielu sastāvdaļu sastāda fenilarsīnskābes dažādās reducēšanas pakāpēs un sintēzes reakcijām pielietotās ķīmiskās vielas. Šīs maisījumu attiecības ir ļoti svārstīgas sakarā ar reaktīvu īpašībām, reakciju kārtību, gaitu un apstākļiem. Līdz ar maisījumu attiecībām svārstās preparāta iedarbošanās aina un viņa toksiskums.

Cik grūti ir orientēties šos jautājumus, pierāda tas, ka vēl nav izdevies noskaidrot arsenobenzolu un plazmas precipitātu saturu. Viena daļa autoru, kā Michelis, Jozeph's un citi, apgalvo, ka viņos salvarsans izkrīt salvarsana bāzes veidā, kamēr citi, kā Fleig's, Pomaret's, Oliver's ar Douglas'u, domā, ka rodas salvarsana - olbaltumu savienojumi.

Tāpat nav izdevies noskaidrot veselas virknes jautājumu. Mēs nezinām, vai šie precipitāti ir ķīmisks savienojums, vai tikai divu koloidālu šķīdumu fiziska salīšana, vai visas plazmas olbaltumu frakcijas piedalās šinī procesā, vai tikai dažas un kādos apmēros.

Daudzos pētījumos ir izrādījies, ka Arsenobenzols un arī neosalvarsans pamazina asiņu sarecēšanas spējas (Fleig's, Roth's, Sézary, Maie, Oliver's, Gonin's, Mellanby un citi).

Tūlāk noskaidrot, kādu plazmas pārmaiņu sekas ir šie sarecē-

šanas traucējumi, nav izdevies, un pētījumu rezultāti ir pretrunīgi. Par piemēru, Flandin's un Tsanck's atrada globulīnus nemainītus, Felke un Oliver's pārliecināti, ka salvarsani ar plazmas globulīniem, ieskaitot fibrinogenu, stājas ciešā savienojumā.

Leder's atradis, ka arsenobenzoli stipri bojā asins plātītes, bet Oliver's ar Douglas'u nav varējuši konstatēt nekāda viņu iespaida uz fibrīna fermentu. Izpētot plazmas un arsenobenzolu precipitātu tālāko gaitu, ir novērots, ka šie lielu lomu spēlē tās mezenchimas šūniņas, kurās Mečņikov's ir nosaucis par makrofāgiem, bet Aschoff's par histiocītiem. Šīs šūniņas pēc Kiyono pētījumiem rodoties pa daļai asinīs, pa daļai audos kā plasmocīti, kurus visvairāk sastopam saišķu audos, liesas, limfas dziedzeru, kaulu smadzeņu un aknu endoteliņā, klejo pa visu organismu un ielenc visus patoloģiski pārmainītos organu fokusus. Uzņemot un asimilējot līdzīgi visiem citiem elementiem, kuri organismam ir "sveši", viņi uzņem arī izpārslojošos olbaltumu-salvarsanu kompleksus.

Ar šo jau iepriekš var zināt, kādās organisma daļās mēs varam sagaidīt arsenobenzolu aizturēšanu un viņu lielāku iespaidu.

Līdz ar to mums ir iespējams izskaidrot daudzas neizprotamas parādības. Tā visu sifilomu limfoidi uzķer salvarsana kompleksus, kurus tad attīstās preparata terapeitiskais efekts (Igersheimer's, Ehrlich's). Līdz ar to kliniķistam ir jāpiegriež vērība tiem orgāniem, kuri bagāti ar makrofāgiem, jo pārmērīgā daudzumā uzķertais salvarsans var ātri sākt tos bojāt. Saprotamāks tad veselas nervu sistēmas jutīgums pret direkti viņā ievesto salvarsanu, jo tur nav histiocītu, kas paralizē arsenobenzolu tiešo iedarbību. (Camus, Berger's, Weygandt's). Ar šām makrofāgu īpašībām var izskaidrot tuberkulozes un citu hronisku iekaisuma procesu uzliesmošanu pie arsenobenzolu lietošanas (Arkin's, Schlossberger's), kā arī sifilomu resorbēšanās (Ehrlich'a "Syphilmatropia"). Noteikts apgaismojums rodās arī sen novērotam labvēlīgam iespaidam uz slimnieka pašsajūtu un asins elementiem (Biezais, Ehrlich's, Sicard's un citi), kā arī ķermeņa svāra pieņemšanos (Jaquet's, Berghoff's, Almkvist's, Veegtlin's, Johnson's ar Dyer'u un citi).

Neraugoties uz daudzu zinātnieku pūļu un lielo laika patēriņu,

arsenobenzolu farmakologija vēl arvien paliek nenoskaidrta un pretruču pilna. Lai būtu iespējams orientēties visās parādībās, kas saistītas ar salvarsanu lietošanu, paredzēt un novērst varbūtējās sarežģījumu briesmas, pētnieki centās noskaidrot viņu likteni mēģinājumu dzīvnieku un cilvēka organismā, sekot viņam no iešļirkšanas momenta līdz organisma atbrīvošanai.

Pirmais un svarīgākais jautājums **b i j** noskaidrot, cik ilgi salvarsans paliek dzīvniekā un cilvēkā, kā un kādā veidā viņš atstāj organismu.

Ir noskaidrojies, ka šos apstākļos lielu lomu spēlē aplikācijas veids. Tā kā intravenozās injekcijas ir nobīdījušas pie malas visus citus pielietošanas paņēmienus, arī es atzīmēju arsenobenzolu likteni pēc viņu iešļirkšanas venās.

Iepriekš šā jautājuma apskatīšanas, pieminēju dažus vārdus par arsenobenzolu izmeklēšanas metodēm.

Vecākais salvarsana kontroles paņmiens ir sekot arsenam kā noteicošam komponentam, ar parastām kvalitatīvajām reakcijām un Maŕch'a aparātu. Šī metode kā arī Smith'a kolorimetrija ir diezgan komplicēti un klinikai nepiemēroti paņēmieni. Tāpat Sieburg'a eksaktās analīzes un Autenrieth'a ar Tæge kolorimetrija izrādījās par nepiemērotām parastos apstākļos. Plašākas simpatijas ir ieguvis Ehrlich'a-Bertheim'a reaktīvs (paradimetilamidobenzaldehīds), kuru plaši pielieto arsenobenzolu atrašanai audos.

Salvarsana noteikšanai urinā Abelin's **atradis** metodi, kura pamatota uz fenilarsinskābes diazotēšanas principa.

Lai gan pret šo reakciju ir vērsti daudzi nopietni teoretiski iebildumi, tomēr viņu lieto daudzās Vakarēiropas klinikās un arī pie viņas esmu pieturējies visos mēģinājumos Latvijas Universitātes ādas un venerisko slimību klinikā un izdaru sekšņi:

Vienā stobriņā paskābinu urīnu ar atšķaidītu sālskābi un diazotēju ar $\frac{1}{2}\%$ nātrija nītrīta šķīdumu, kamēr urīna piliens joda stērķeles papīra strēmeliņā nokrāso tumšā krāsā. Otrā stobriņā 1% resorcīna šķīdumā pieleju koncentrētu nātrija karbonāta šķīdumu un piepildīju diazotēto urīnu. Arsenobenzola diazotētie savienojumi vēl ļoti vājos

atšķaidījumos nokrāso alkalisko resorcina šķīdumu sarkanā krāsā.

Neskaitāmi mēģinājumi sākot ar Ullmann'i, Greven'i, Fischer'u, Martin'u un Tendron'u, rāda, ka izdalīšanās sākas tieši pēc salvarsana intravenozās injekcijas par 5-15 minūtēm. Tikai daži autori, kā Villa, Frenkel-Heiden's, Navassart's, nav varējuši urinā salvarsanu atrast pēc vairākām stundām pat dienām.

Šos rezultātus uzskata kā nenoskaidrotu nieru pārmaiņu sekas, lai gan nieru bojājumi pēdējā laikā ir ļoti reti.

Visi novērotāji, sākot no jau minētiem autoriem, konstatējuši, ka salvarsana izdalīšanas daudzums ļoti stipri svārstas. Sākoties ļoti intensīvi tieši pēc infūzijas, sasniedz maksimumu pirmās stundās, tad ātri nokrīt un vēlāk maz pamazām pazūd. Classen's un Jeans konstatējuši, ka lielāka arsena daļa izdalās pirmā pusstundā un viss izdalās $23\frac{1}{2}$ stundās. Kütter's uzstāda 2 izdalīšanas tipus, pirmais, kad viss arsens izdalās sešās stundās, otrais - 48 un vairākās stundās, pie kam vienam un tam pašam pacientam infūzijas atkārtojot izdalīšanās lieknes tips mainas.

Laikam gan visvairāk taisnības būs Stühmer'am, kurš netur par iespējamu noteiktas lieknes uzstādīt, jo rodas daudz dažādu iespaidu, kuri izdalīšanos var paātrināt un palēnināt.

Vai salvarsans var ilgāku laiku palikt organismā neizdalīts, ir grūti atbildēt. Taisni šinī jautājumā ir vismazāk skaidrības. Wechsälmann's un Eicke tādus gadījumus uzskata par nieru dziļākas bojāšanas sekām, kamēr lielāka daļa autoru tā nepielaiž. Visu mēģinājumu kopieaspāids pēc Stühmer'a domām ir tāds, ka tikai grūti nieru bojājumi, kuriem nav ar lues sakara, ir pietiekoša salvarsana injekciju koncentrācija.

Par to, cik ilgi salvarsans paliek organismā, vēl valda diezgan lielas domstarpības. Pirmās Schreiber'a izteiktās bažas, ka salvarsans par ātru atstājot organismu, nepaspējis pietiekoši attīstīt terapeitiskās spējas, citi atzīst par maz pamatotām. Hoppe, Fischer's un Hata konstatējuši to trīs līdz četras dienas, bet Riebes viņu varējis atrast lielākais 6 stundas pēc injekcijas.

Kontrolējot pie 50 slimniekiem ar to pašu Abelin'a reakciju, mani

rezultāti tūvojas vairāk pirmajiem mēģinātājiem, jo no viņiem tikai diviem otrā dienā reakcija bija negatīva. Trešā dienā vēl reagēja 37, bet ceturtdā 19 pacienti pozitīvi.

Ullman's savos mēģinājumos atradis, ka pirmās piecās dienās izdaloties tikai 64% As, bet arsena pazīmes vēl iespējams konstatēt dažas nedēļas pēc iešļirkšanas.

Par salvarsanu organisma atstāšanas ceļu pirmie pētītāji uzskatīja vienīgi nieres. Tiešam, pirmais ceļš ir nieres, jo pat Sieburg's 2 dienās varēja savākt urinā 42,33% iešļirktā arsena.

Par zarnu nozīmi salvarsanu izdalīšanā ieskati ir dažādi. Kamēr Fischer's ar Hoppe, Bornstein's, Bornier's, Sicard's, Bloch's domā, ka pēc nieru izdalīšanas procesa beigšanas, galvenā loma piekrīt zarnām, Bergmann's veselu zarnu ekskrementos nav varējis arsena nemaz atrast, bet Classen's un Jeans atzīst, ka caur zarnām arsens izdaloties 5 reizes vairāk, kā ar urinu.

Siekalām un ādas dziedzeriem gan piekrīt niecīga loma salvarsana izvadīšanā, lai gan viņos var bieži arsenu konstatēt. Lielāku vērību ir saistījis piens, t.i. vai viņā nokļūst salvarsans pēc tā injekcijas mātei. Šai svarīgā jautājumā klinicisti, kā Toege, Duhot's, Raubischek's, Scholtz's, Jesioneck's, pārliecinājušies par mātes **piena dziedinošo** iespaidu uz sifilisa slimo bērnu.

Tomēr mātes pienā salvarsans aprēķinamā daudzumā līdz šim nav atrasts. - Duhot's, Fischer's, Hoppe nav varējuši atrast pienā arsenu, kamēr Scholtz's, Bornstein's, Hartman's, Jesioneck's arsena pazīmes viņā konstatējuši.

Jesioneck's domā, ka pienā pāriet arsena savienojums, kurš ir spējīgs attīstīt kvalitatīvi un kvantitatīvi dziedinošas un toksiskas parādības.

Vai viss salvarsans atstāj organismu, tas jāuzskata vēl par nenoskaidrotu. Pēc rūpīgākiem mēģinājumiem Franck's un Stanton-Davis ir spējuši uziet tikai 64% no ievestā arsena. Visi ir viens prātos, ka daļa arsena vēl paliek organismā, bet kur un kādā veidā, tas ir galīgi nenoskaidrots.

Iešļirktie arsenobenzoli asinīs neuzturās ilgi. Pēc Bornstein'a domām, lielā daļa jau atstāj asinis $1\frac{1}{2}$ stundas laikā. Schreu's un

Holländer's pēc 3 stundām nav varējuši ar Abelin'a reakciju salvarsanu konstatēt asinīs, bet Ullmann's un Löhlein's vēl varējuši pēc 24 stundām asinīs uziet arsena vājas pazīmes.

Wechselman's, Lockman's un Ulrich's varējuši pēc stundas no iešļirktā salvarsannatrija asinīs un urinā uziet tikai 6,6%, kamēr 93,4% jau bijušas saistītas audos.

Kādu organu audi saista arsenobenzolus, tas jautājums nav vēl atrisināts. Stühmer's konstatējis, ka serumā salvarsans atrodas bioloģiski aktīvās formās, kuŗas pastiprinājas pie 56°C.

Šis aktīvās vielas ir salvarsana oksidācijas produkts, jo viņas natrija hidrosulfīts var reducēt līdz tam iedarbošanās līmenim, kāds viņām bijis priekš sildīšanas. Minētie salvarsana oksīdi ķīmiski stāv tuvu salvarsanam, jo tiem Ehrlich'a - Bertheim'a reakcija ir pozitīva.

Normalā serumā salvarsanu saista nezināma seruma sastāvdaļa, un viņš paliek inaktīvs (sintetiska atnāvēšana). Fischer's ar Hoppe otrā dienā pēc salvarsana infūzijas galvenās arsena atliekas konstatējuši lecetinā, kamēr pārējās asinssastāvdaļās varējuši atrast tikai vājas pazīmes.

Kad auna asinis samaisā ar salvarsanu, tad asiņu ūdens ekstrak-tā parasti arsenu nevar atrast. Tāpat neizdodas arsena uziet etera izvilkumā - t.i. arsens nesaistās asiņu tauku sastāvdaļās.

Minētie autori atzīst, ka dzīvā organismā salvarsana saistīšanās un šķelšanās process stipri atšķiras no tiem procesiem, kuŗi norisīnās mēģinājumu stobriņos.

Sieburg's, rūpīgi analizējot asinis un urinu pēc iešļirkšanas, konstatēja dažādus salvarsana pakāpeniskas šķelšanās produktus. Šo parādību pietiekoši var izskaidrot tikai tad, ja atzīst, ka organismā norisīnās dažādi oksidācijas un redukcijas procesi, viens pēc otra un cits caur citu.

Chemoterapijas uzdevums ir rast līdzekli ar maksimalām paraziototropām un minimalām organotropām īpašībām. Ka salvarsans pilnīgi atbilstu pēdējai prasībai, tā nevar teikt. Neskaitāmu mēģinājumu rezultāti, kuŗi iegūti šā jautājuma noskaidrošanai ir gan stipri pretrunīgi, tomēr visi uzgājuši organismā lielākus vai mazākus

salvarsana krājums.

Frenkel's un Ullrich's izmeklējot viena ārstēšanas laikā nomiruša pacienta organus, konstatēja, ka viņos attiecinot uz 1 klgr. substances, atradās arsens sekošos daudzumos, izteikts miligramos:

Smadzenēs	1,5
Liesā	4,5
Nierēs	15,4
Plaušās	4,6
Aknās	30,2
Sirdī	2,5.

No citiem organiem ādā un matos Ullman's, Bornstein's un Eurnaševs atrada noteiktas arsena pazīmes, kuŗas tur uzglabājās ilgāku laiku.

Par aci ir mēģinātāji nonākuši pilnīgi pretējās domās.

Kamēr Igersheimer's nav varējis pēc salvarsana iešķirkšanas/aciš atrast arsena, vesela virkne autoru, kā Löhlein's, Ullman's, Eurnaševs, Ricker's un Knape, atraduši arsena pazīmes normalā aci. Turpretī citi kā Neame, Humphrey un Franck's to nevar pastiprināt.

Kas attiecas uz smadzeņu audiem, tad pie mēģinājumu dzīvniekiem viņi arsenu nesaista, lai gan daži autori, kā Ullman's, Eurnaschew's, Stühmer's, niecīgas arsena pazīmes smadzenēs konstatējuši.

Izmeklējot sešu paralitiķu smadzenes, Weichbrodt's viņās atradis bagātīgas arsena atliekas, un arsena daudzums 4. smadzenēs sasniedzis 0,18 mg. uz 100 gr. substances.

Visi mēģinājumi norāda, ka smadzeņu šķidrumā salvarsans nenckļūst. Camp's, Stühmer's, Engmann's, Hall's), jeb niecīgā daudzumā (Sicard's, Bloch's, Ravant's, Mucha, Rudolfs Pulwer's).

Kādā veidā salvarsans uzkrājas organos, nav nemaz noskaidrots. No vienas puses Ehrlich'a - Bertheim'a reakcija uz salvarsanu vēl ilgi aknās un asins serumā dod pozitīvus rezultātus un turpina iešķircinājumus, tas pakāpeniski vairojas. Tas liek spriest, ka preparats paliek intakts, turpretīm Sieburg's domā, ka aknās arsens uzkrājas neorganiskos savienojumos.

Par salvarsana šķelšanās gaitu organismā nav nekādu noteiktu datu. Ilgi pastāvošā pozitīvā Ehrlich'a-Bertheim'a un Abelin'a reakcijas, pēc salvarsana infuzijas, bij pamats uzskatam, ka preparats cirkulē ilgāku laiku un uzkrājas intaktā veidā. Bergmann'a

pētījumi pierādīja, ka šās reakcijas paliek pozitīvas pie diezgan tālu šķeltiem salvarsana produktiem, kamēr vien arsens ir saistīts cikliskā riņķī.

Binz's un Schulz's un Binz's ar Laaru pierādīja, ka audu protoplasma organismā un arī ārpus tā spēj arsenpaskābi oksidēt arsenkābē un otrādi. Pie kam pat konstatēja, ka oksidācijas process noris ^{inās} / aizdedzeros, zarnu gļotādīnā, aknās, liesā, bet redukcijas process - asinīs un aknās. Šī pārveidošanās ir saistīta ar lielām skābēkļa maiņām olbaltumu molekulā un, jādūmā, ir galvenā arsena terapeitisko spēju un nāvīguma noteicēja. Salvarsana nāvīguma neitralizēšanas procesu nav izdevies pierādīt. Tomēr novērojumi aizrāda, ka salvarsans stājas ar aktīvu serumu savienojumos, kurus ķīmiski neizdodas noteikt. (Bruhn's, Sieburg's).

Rūpīgi pētot salvarsana izdalīšanos, Sieburg's ir nācis pie sekošiem slēdzieniem:

- 1) Intakts salvarsans urinā nenokļūst,
- 2) urinā sastopami salvarsana oksidācijas un redukcijas produkti,
- 3) arī neorganiskos arsena savienojumus var urinā atrast ievērojamā daudzumā.

Saslimušo organu un audu attiecības ar ievestiem arsenobenzoliem ir mēģināts noskaidrot daudzos virzienos un pierādīts, ka uz salvarsana sadalīšanos zināmu iespaidu atstāj audu un organu stāvoklis. Beeson's, Baaker's, Albrecht's, Fischer's un Hoppe konstatēja, ka paralitiķiem salvarsans urinā izdalās lēnāk, ka pie svaiga lues.

Ullman's izmeklēja mīkstā šankera, sporotrichozes, aktinomikozes, iekaisumu infiltratus un viņos arsena neatrada. Tālāk viņš konstatēja, ka veselā ādā nevar atrast arsena. Turpretīm, ja ādu ir bojājušas spirochetas, tad viņā to var viegli konstatēt. Tāpat visos organos, kur konstatētas spirochetas jeb tripanosomas, var atrast arsenu. Visu to vērā ņemot jāatzīst, ka veselos organos salvarsana sadalīšanās ir citāda kā slimos.

Par atkārtotu injekciju nozīmi mums trūkst noteiktu ziņu. Stühmer's, Ullmann's novērojuši, ka injekcijas atkārtojot arsena daudzums aknās pieaug.

Sīkāku pētījumu šinī virzienā trūkst. Kontrole mūsu klinikā rāda, ka neosalvarsana izdalīšanās ar urīnu ārstēšanai beidzoties no **sinās** lēnāk, kā viņai sākoties un vienai trešai daļai pacientu pie nākošās injekcijas (2 reizes nedēļā) Abelina reakcija bija vēl pozitīva.

Jāpiekrīt, ka atkārtojot salvarsana injekcijas pēc 3-4 dienām, vēl organismā atrodas atliekas no iepriekšējās devas, un tāpēc viņas, uzkrājoties un katrreiz vairojoties, ar laiku var izsaukt nopietnus bojājumus.

Liels svars ir jautājumam, kāds iespaids uz salvarsana izdalīšanos ir citiem medikamentiem, jo visplāšāk salvarsanu lieto kombinācijā ar dzīvsudrabu un pēdējā laikā ar bismutu.

Wechselman's ar Eicke un Kollē aizrādīja, ka dzīvsudrabs uzkrājoties nierēs un tā līdz ar salvarsanu bojājot viņa epitēliju.

Greven'a mēģinājumos trusīšiem parasti salvarsana izdalīšanās beidzas 10. dienā. Kombinējot ar dzīvsudrabu (kalomelu) izdalīšanās process vilcīs 13 dienas, bet jods paātrinājis līdz 6 dienām.

Manos mēģinājumos arī bismutam ir dzīvsudrabam līdzīgs iespaids.

Visā visumā ir jāpiekrīt Stühmer'am, ka zināšanas par salvarsana šķelšanās un izdalīšanās procesiem, vēl ir nepietiekamas. Tomēr šie ir galvenie faktori viņa terapeitisko spēju kā arī toksiskuma izteiksmē. Tāpēc ir nepieciešami neatlaidīgi turpināt pētījumus šinī virzienā, lai pienācīgi noskaidrotu minētos svarīgos jautājumus.

V.

A r s e n o b e n z o l u k o n t r o l e .

Visās tiesiskās valstīs pastāv oficiālas iestādes, kuras uzrauga un veicina saslimušo pilsoņu izārstēšanu. Tās iestādes savā daudzpusīgā darbībā arī raugās, lai slimniekiem valsts apjomā tiktu izsniegtas racionāli pagatavotas zāles no pilnvērtīgiem nebojātiem medikamentiem. Šim nolūkam tiek izdots noteikumu sakojums atsevišķā grāmatā - farmakopejā, par derīgu preparātu iegūšanas veidiem, viņu nepieciešamām īpašībām un bojājumu konstatēšanas paņēmieniem.

Izdotie noteikumi ir obligatoriski visām aptiekām un drogu pārdotavām un to pārkāpējus soda.

Irstēšanai pielietojamiem neorganiskiem savienojumiem ir viegli noteikt viņu īpašības. Grūtāki ir pārbaudīt organiskos savienojumus un no drogām iegūtos alkaloidus. Tomēr tas ir iespējams, jo viņi ir noteikti ķīmiski savienojumi pa lielāki daļai kristalos.

Modernā medicīnā arvien plašāku piekrišanu iegūst vielas un produkti, kuru dziedinošas un svarīgākās ķīmiski-fizikalās īpašības ir ārkārtīgi grūti noteikt un parastos apstākļos pat neiespējami. Pie tādiem līdzekļiem pieder arī visi arsenobenzola derivāti.

Ehrlich's jau savos iepriekšējos mēģinājumos ar arsenofenilglicīnu pārliecinājās, ka viņu bioloģiskais t.i. toksiskais efekts, nav pastāvīgs. Salīdzinot 2 preparātus, izgatavotus pilnīgi vienādā veidā un apstākļos, nāvēģumā dažureiz izrādījās liela starpība. Tāpēc viņš ieteica katru fabricējumu iepriekš izmēģināt laboratorijā pie dzīvniekiem.

Viss tas pats izteiktais ir jāattiecina uz arsenobenzola derivātiem, kuru pagatavošana ir daudz kōmplicētāka, tāpēc arī rezultātā pagatavotie preparāti savās īpašībās stipri atšķiras viens no otra. To apzinādamies Ehrlich's jau mēģinājumu sākumā ievēda pagatavotām salvarsanam stingru pārbaudījumu, iekams viņu varēja pielāist kliniskos mēģinājumos.

Pie preparata šķīdinājuma 1:150 iešļirkšanas venās, uz 20 gramu peles svara pa 0,5 k.ctm., dzīvām vajadzēja palikt 75%. Tādu salvarsanu kā hiperideālu atzina par derīgu terapijai. Ja izdzīvoja 60% peļu, tad tāds preparats skaitījās tikai par ideālu un to ieteica pielietot ar zināmu uzmanību.

Bet ar šādiem rezultātiem pie dzīvniekiem nav garantēti droši un gludi panākumi klinikā, jo cilvēkiem iešļirktais arsenobenzols rada daudz sarežģījumu, kurus pie dzīvniekiem nevaram novērot un kuri bieži saistās ar nopietnām sekām.

Tikai pēc pakāpeniskiem un uzmanīgiem izmēģinājumiem klinikā preparātu var laist pārdošanā - tas ir brīvā lietošanā.

Neosalvarsanu izmēģināja divās koncentrācijās un norma uzstādīta pelēm uz 20 gramu dzīvsvāra.

Piecām pelēm iešļirca 0,5 k.ctm. preparata ūdens šķīdinājumā 1:68, bet otrai piecu pelīšu serijai 1,0 k.ctm. fizioloģiskā sāls šķīdinājumā 1:120. Preparātu par ideālu atzina, ja 70% peļu no pirmās serijas un 50% no otrās serijas palika pie dzīvības.

Līdz pasaules karam salvarsana izgatavošanai bija patents ķīmiskai fabrikai "Meister Lucius Brüning Höchst a.M" un bioloģisko kontroli izveda Georga-Speyer'māja Frankfurtē pie Mainas.

Iestājoties pasaules karam, tika iznīcināta satiksme starp Eiropas valstīm un līdz ar to salvarsana eksports. Atsevišķās valstīs bija spiestas pašas ķerties pie nepieciešama tapušā salvarsana ražošanas.

Un tā kā pieprasījums pēc viņa bij liels, radās dažādas laboratorijas, kurās izlaida arsenobenzolus zem dažādiem nosaukumiem.

Līdz ar pieprasījuma pieaugšanu palika paviršāki preparātu pārbaudījumi un rezultātā klinikās, viņus lietojot pie cilvēkiem, sāka novērot sarežģījumus arvien biežāk.

Tāpēc daudzas valstīs izdeva stingrus noteikumus, kurus arsenobenzoliem uzstādīja noteiktas prasības.

Anglijā Board of Trade uzdeva salvarsana pagatavošanas kontroli uzraudzīt Medical Research Committee.

Līdz 1918.g. viņu arsenobenzolu (kharsivanu) izmēģināja pie

trusīšiem. Katrā mēģinājumā 2 trušiem injicēja 0,12 gr. kharsivanu uz kilograma dzīvsvara auss venā. Par derīgu un lietošanai pielaižamu atzina tikai tādu preparātu, pēc kuŗa injekcijas abi truši palika mazākais 1 nedēļu pie dzīvības.

Mēģinājumiem izlietoja 40 k.ctm. 0,3% alkalizēta salvarsana šķīduma.

No 1918.gada izmēģinājumos no trušiem pārgāja uz pelēm, no kurām 80% ir jāpanes 0,0025 - 0,003 medikamenta.

Pēdējā laikā arsenobenzolu kontroli Anglijā pielīdzināja Ziemeļ-Amerikas Savienoto valstu kontrolei un par oficiāliem izmēģinājumu dzīvniekiem ievēda baltās žurkas. Par d o s i s t o l e - r a t a ~~ie~~ noteiktas 0,08 gr. preparāta uz 1 kilograma dzīvsvara.

Ziemeļ-Amerikas Savienotās valstīs uz vietas pagatavoto un importēto arsenobenzolu kontrole ir uzdots farmakoloģijas nodaļai Vašingtonas Hygienic Laboratory. Izdotos "Regulations for the control of the manufacture and sale of arsphenamine", kuŗiem vēlāk pievienoja "sale of neoarsphenamine and its derivatives" jau bez nāvīguma ir noteikta preparātu stabilitātes un šķīšanas laika kontrole.

Preparātu iztur 24 stundas pie 56° C pie kam viņa krāsa, konsistence un citas īpašības nedrīkst mainīties.

Nāvīgumu noteic **pie** baltajam žurkām, dzīvsvarā no 100-150 gramu, kuŗas ir jātur un jābaro pēc zināma priekšraksta.

Izmēģinājumā 5 žurkām atpreparētā venā saphena injicē 0,12 gr. arsphenamina (6 k.ctm. 2% šķīdumā pusotras minutes laikā uz 1 klgr. izrēķināta), pie kam mazākais 60% no dzīvniekiem ir jānodzīvo 48 stundas.

Neoarsphenaminu izmēģina 4% šķīdumā un 0,24 gr. uz 1 klgr. dzīvsvara.

Ja balto žurku aptrūktu, mēģinājumiem atļauts izlietot trušus un baltās peles. Trušiem 1,5- 2 klgr. dzīvsvarā auss venā injicē 0,12 gr. arsphenamina un 0,24 gr. neoarsphenamina uz 1 klgr. dzīvsvara, bet pelēm par 20% lielāku devi (salīdzinot svaru). (Roth's, Lake, Hopper's, Voegtlin's ar Miller'i un citi).

Bez toksiskuma noteikšanas arī ievēda terapeitisko spēju pārbaudi pie Dourine infekcijas parazitājiem.

Beļģijā, Francijā, Itālijā, Kanādā un Polijā arsenobenzolu īpašību noteikšanai par labākajiem dzīvniekiem atzīst trušus. Katram izmēģinājumam tiek ņemti 4 veseli spēcīgi trušu tēviņi svarā no 1800 - 2000 gramu, kuriem uz 1 klgr. dzīvsvāra iešļirc 0,3 gr. preparata neosalvarsana tipa, 10% šķīdumā. Preparātus par derīgiem atzīst tad, ja 75% t.i. 3 truši 7 dienas paliek pie dzīvības.

Arsenobenzolu kontrolē truši ieguva piekrišanu tāpēc, ka pie viņiem varēja pārlicināties par preparātu nāvīgumu ne tikai atzīmējot nobeigušos dzīvnieku skaitu, bet arī sekot visu novērošanas laiku viņu iedarbošanas kliniskai ainai un pārmaiņām atsevišķos organos.

Lai gan visās zemēs, kur arsenobenzolu derivātus fabricēja, bija ieviesta viņu kontrole dažās saistošā, dažās tikai neoficiāla, tomēr viņu nekur nevarēja atzīt par pilnīgu.

Kontroles mērķis un rezultāti izteic tikai medikamentu nāvīgumu, t.i. nonāvēšanas robeždeves (Grenz dosis) zināmiem dzīvniekiem.

Tikai dažās valstīs, kā Vācijā un vēlāk Ziemeļ-Amerikas savienotās valstīs, paraleli nāvīgumam arī bija jāizmēģina viņu spirochetu iznīcināšanas spējas, uzstādot to terapeitisko indeksu (Ehrlich's) jeb therapeutic ratio (Kolmer's, Voegtlin's ar Smith'u un citi).

Tanī nolūkā katram preparātam bij jāatrod mazākās izdziedinošās deves (vācu "Dosis curativa - "C", amerikāņu - "clearingdose" "minimum effective dose" M.E.D.) un lielākas panesamās deves (Dosis maxima tolerata - T jeb "minimum lethaldose M.L.D.). Šo devu attiecības izteica preparāta lietderīgumu un terapeitiskās spējas.

Minētie indeksi gan mēģināja izteikt medikamenta parazitocidās spējas, bet neattēloja visas viņu īpašības.

Cienība pret šiem skaitļiem stipri mazinājās tālākos mēģinājumos, jo viņi izrādījās par stipri atkarīgiem nevien no izmēģināju-

mu dzīvnieku stāvokļa, bet pat no injekcijas tehnikas. Starp citiem, Fleig'am mainot tikai salvarsana šķīdinājuma koncentrāciju no 0,15% - 3,3% un fizioloģiskā sāls šķīduma koncentrāciju no 0,9% uz 0,7%, letālā devē trusīšiem no 0,19 gr. nokrita uz 0,0081 gr. t.i. nāvīgums pieņēmas 20-kārtīgi.

Lielu starpību Fleig's atrada, mainot medikamenta šķīdinātājus. Tā trusīti nonāvē 0,0097 gr. salvarsana ūdenī izšķīdinātas, kamēr piena cukura 10% šķīdumā vajadzīgs 0,54 gr. Izmēģinot salvarsana vienādus šķīdinājumus, autoru rezultāti arī nesakrīt, bet var svārstīties pat līdz 300%. (Trusīem dosis tolerata pēc Roth'a 0,06 gr., bet Mucha un Ketron'a 0,151 gr.).

Kad pēc pasaules kara dzīve ievirzījās normalās sliedēs un atjaunojās dzīva dzīve apmaiņa zinātnieku starpā, uzpeldēja arī arsenobenzolu kontroles reorganizācijas jautājums.

Šo jautājumu sāka diskutēt trijos virzienos: atrast labāko bioloģisko arsenobenzolu kontroles paņēmieni un pie tā pieturēties visos sīkumos, noteikt visas viņa īpašības ķīmiskā ceļā un rast paņēmienus, ar kuriem ātri pie slimnieka gultas varētu izklaidēt šaubas par medikamenta falsifikāciju vai bojāšanos.

Vienkāršu reakciju arsenobenzolu īpašību noteikšanai ir maz.

Myttenaer's ieteic pārlicināties par arsenobenzola identitāti sekošām vienkāršām reakcijām: Mineralskābes precipitē (rada duļķi) 1% nearsenobenzola šķīdumus jau aukstus, bet etiķa skābe tikai pie sildīšanas.

Ūdeņraža pārskābe arsenobenzolu dzelteno krāsu pārmaina sarkanā (diazotē). Natrija karbonāta šķīdums nedrīkst radīt nogulšņu.

Kofler's ar Perutz'u atzīdami, ka vēl nav atrasta droša metode salvarsana identitātes noteikšanai, ieteic praktiskam ārstam apmierināties ar sekošām vienkāršajām reakcijām: ņemt filtra papīra strēmelītes, piesatinātas ar 10% slāpekļainā sudraba vai dzelzs chlorīda šķīdumu, un uz viņām uzpilināt vienu pilienus salvarsana šķīduma no šļirces. Pilienu vieta nokrāsojas melnā un violetā krāsā. Šī reakcija ir pamatota uz arsenobenzolu lielajām reducēšanas spējām. 10% neosalvarsana šķīdums ar 3% ūdeņraža pārskābi nokrāsojas sarkans (diazotējas).

Arī ķīmiķu uz rūpīgāko izvestās arsenobenzolu kvalitatīvās un kvantitatīvās komplicētās izmeklēšanas metodes noder tikai orientēšanās nolūkos, bet viņas nespēj noskaidrot savienojumu dziļākas uzbūves nedz citas īpašības. Tikai Hirsch's ir publicējis savus novērojumus, ka stroncija urana šķīdums ar bojātiem neosalvarsana šķīdumiem radot duļķi, kamēr nebojātie šķīdumi paliekot skaidri. - Kolle ar saviem palīgiem pierādīja, ka šāds apgalvojums nav pamatots. Ar stroncija uranu reakcijā stājas nevis arsenobenzolu kodols, bet tie blakus produkti, kuŗi rodas pie salvarsana pagatavošanas, un no kuŗiem nav iespējams preparata atbrīvojot. Turpretīm neosalvarsana oksīds, kuŗš esot nāvīgais salvarsana šķelšanās un bojāšanas produkts, ar stroncija uranu duļķes nemaz nedod.

Hirsch'a reakcijai piemīt tikai gadījuma raksturs. Viņa reakcijas teoretiskie pamatojumi nav pārliecinoši un pat stroncija urana šķīduma saturs nenoteikts.

Šā jautājuma noskaidrošanai daudz enerģijas un laika ziedojuši ķīmiķi, sevišķi ķīmiķi-farmaceiti un komplicētākos mēģinājumos centušies noteikt arsenobenzolu īpašības ar ķīmisku reakciju palīdzību.

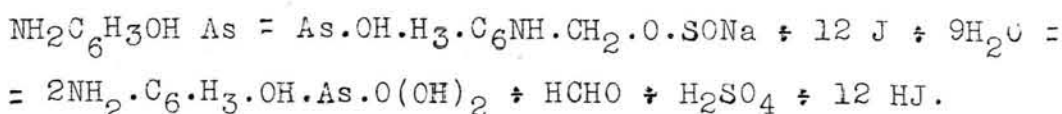
Apzinādamies arsenobenzolus par medikamentiem, sintezētus no vienkāršākām ķīmiskām vielām ar zināmām struktūras formulām, tā tad par noteiktu ķīmisku savienojumu, dabīgi rodas tieksme noteikt viņu īpašības un pārmaiņas laboratorijās ķīmiskā ceļā.

Pirmos panākumus, kuŗi saistīja vispārēju uzmanību, ziņoja A.D. Macallum's, kuŗš konstatēja ka arsenobenzoliem, līdzīgiem pēc ķīmiska sastāva, piemīt dažādas joda saistīšanas spējas. Šo spēju noteikšanai viņš publicēja sekošo metodi.

500 k.ctm. tilpuma kolbā ar pieslīpētu korķi ielej ar pipeti 10 k.ctm. 2% neoarsenobenzola šķīduma; pēc tam pielej 25 k.ctm. atšķaidītās sālsskābes 1:20 un tūdaļ no biretes pielaiž 50 k.ctm. 1/10 normala joda šķīduma un stērķeli kā indikatoru un saskalina. Pēc 3 minušu ilgas stāvēšanas un vairākreizīgas saskalināšanas jodu attitrē līdz krāsas zušanai ar 1/10 normala hiposulfīta

šķīdumu. Kubikcentimetros izteiktais saistītais $\frac{1}{10}$ normalā joda šķīduma daudzums, pareizināts ar 5, izteic pēc Macallum'a 1,0 gr. neosalvarsana joda saistīšanas spējas - joda skaitli.

Reakcija pēc viņa domām norit šādā kārtībā:



Reakcijas gala produkts paraoksimetaaminofenilarsinskābe.

Tālākos pētījumos Macallum's novēroja, ka neosalvarsana šķīdums saista jodu arī alkaliskā vidē un pie tam pēdējie joda skaitļi izrādījās lielāki un pastāvīgāki.

Analizēdams arsenobenzolu dažādas serijas, viņš pārlicinājās, kā tām jodu skaitļi nav vienādi. Pat vienas un tās pašas serijas dažādiem pagatavošanas numuriem joda saistīšanas spējās var gadīties liela starpība.

Ja iztitrē svaiga neoarsphenamina šķīdumu un pēc kāda laika to pašu šķīdumu pārtitrē, tad izrādās, ka tam pašam šķīdumam saistīšanas spējas ir mazinājušās. Tā kā visiem zināms, ka arsenobenzolu šķīdumi bojājas, Macallum's izteica domas, ka titrējot šādā kārtā būtu iespējams ķīmiskā ceļā noteikt viņu bojāšanās pakāpi.

Tālāk viņš arī atrada, ko pastiprināja Raizis un Falkov's, ka jodu saista ne tikai pats arsenobenzola savienojums, bet arī tās vielas, kuras pielieto kā reaktīvus arsenobenzola derivātu pagatavošanai, kā redzams no sekošas tabeles:

	Skābā šķīdumā P.R.P.	alkaliskā šķīdumā P.R.T.
Salvarsana baze	7,755	15,02
$\text{HOCH}_2\text{OSONa}$ (natrija metilensulfoksilats)	4	6
$\text{HOCH}_2\text{OSO}_2\text{Na}$ (natrija metilbilsulfits)	-	4

Eiropā šā jautājuma atrisināšanai daudz pūļu ir ziedojis Beļģijas galvenais farmācijas inspektors F.de Myttenaere's, kura pārlicībai piekrita Otrā starptautiskā stipri iedarbojošos ārstniecības vielu normēšanas konferencē Briselē, kā arsenobenzoliem kā ķīmiskiem produktiem svarīgāko īpašību galvenā noteikšana jāizdara ķīmiskā ceļā.

centos pierāda, ka pārdošanā nenāk tīrs preparāts, p.p. neosalvarsanā analizējot, arsena daudzums izrādījās 19%, bet tīrā produktā, pēc formulas, viņa būtu 32,2%. Tā tad preparatā var tikai 59,4% būt savienojuma natrijadioksidiarminoarsenobenzolasulfoksilāta, bet pārējās 40,6% ir nesaistītu reaktīvu un konservējošo vielu.

Rūpīgi analizējot Myttenaere's 100 gramos nearsenobenzola atrada:

1. Arsena kodola (arsenobenzola)	48,46 gr.
2. Atvietņa radikāla (natrija metil-sulfoksilāta)	12,15 "
3. Neisaistītu reaktīvu	9,21 "
4. Natrija sulfīta	2,64 "
5. Natrija sulfīda	11,41 "
6. Natrija chlorīda	8,16 "
Savienojumu, kuŗu nav iespējams noteikt	7,97 "

Fārliecībā, ka arsenobenzolu nāvīgumu, kā arī viņu terapeitiskās īpašības izteic arsens un īpaši tā savienojumu raksturs, Myttenaere's centīgi turpināja mēģinājumus šinī virzienā.

Pārbaudot Raizis'a ar Falkov'a un Proskurjakov'a novērojumus arsenobenzolu nāvīguma mainīšanos līdz ar joda skaitļiem, viņš mēģināja uzietos trūkumus novērst, ienesot Macellum'a metodēs dažus pārlabojumus.

Tā viņš joda titracijas metodi alkaliskā vidē papildināja ar natriju bikarbonātu, kuŗa 1,0 gr. piebēra priekš titrēšanas.

Vēl stabilāki rezultāti izlikās, kad pēc arsenobenzola un sārma šķīdumu sajaukšanas maisījumu 10 minutes silda smilšu vannā pie 60°.

Tomēr arī tādā veidā pārlabotās metodes rezultāti bieži izrādījās pretrunīgi - īpaši, ja ņēma dažādus fabrikātus. Tāpēc viņš meklēja citādu paņēmienu arsenobenzolu nāvīguma noteikšanai.

Pēc daudziem mēģinājumiem Myttenaere's par labāko atzina sekošo metodi.

1 gramu preparāta izšķīdina 90 k.ctm. verdošā destilētā ūdeņī un pielej 10 k.ctm. atšķaidītas etiķskābes un maisījumu, bieži sakalīnot, silda ūdens vannītē 10 minutes, skaitot no saduļķošanās

sākuma. Pēc tam nostādina vēsā vietā 10-12 stundas un nofiltrē. Filtratam ir jābūt labi caurspīdīgam. To uzsilda uz 60°, pielej 5 k.ctm. sālsskābes un uzturot šķīduma temperatūru pie 60°, piesa-
tina ar sērūdeņradi. Kad nogulsnēšanās process pabeidzies un mai-
sījums sāk atdzist, to nofiltrē. Nogulsnes izmazgā ar karstu ūdeni
līdz neitralai reakcijai, pēc tam digerē ar 20 k.ctm. amonija kar-
bonata šķīdinājumu un filtri izmazgā ar ūdeni. Filtratu karsē uz
smilšu vannas līdz amoniaka izgarošanai - smakas pazušānai. Tad
uzmanīgi pielej 10 k.ctm. ūdeņraža pārskābes un 10 k.ctm. 50%
sērskābes, ietvaicē vārot, kamēr atdalas baltie sērskābes tvaiki.
Pēc atdzisināšanas uzmanīgi atšķaida ar 100 k.ctm. destilēta ūdens,
pielej dažus pilienus 1% kalija hipermanganata šķīdinājuma līdz
rozā krāsai. Pēc tam piepilina 2% skābeņskābes šķīduma līdz krā-
sas pazušānai un beidzot vēl pielej 10 k.ctm. 24% kalija jodida
šķīdinājuma un silda uz ūdens vannas 20 minutes. Pēc tam atdzi-
sina un pielej 1/100 N natrija hiposulfīta šķīduma līdz krāsas
pilnīgai pazušānai. Tā apstrādātam šķīdumam pielej 25 k.cmt. auk-
stumā piesātināta natrija karbonāta šķīduma, drusku natrija bikar-
bonāta un titrē ar 1/100 normala joda šķīduma līdz gaiši-dzeltenai
neizzūdošai krāsai.

Titrešanai izlietotā 1/100 normalā joda šķīduma kubikcentimetru
daudzumu Myttenaere's apzīmē kā indeksu D M.

Pēc Myttenaere'a domām D M izteic arsenobenzolu oksidācijas
produktu daudzumu un tā noteic viņu nāvīgumu.

Otrā starptautiskā stipri darbojošos ārstniecības vielu priekš-
rakstu apvienošanas konferencē viņš ziņoja par ša skaitļa pārbaudī-
šanas rezultātiem pie 391 truša. Pēc arsenobenzola injekcijas at-
zīmēja nedēļas laikā netikai beigušos trušu skaitu, bet arī pre-
parata klinisku iespaidu uz viņu mainīšanos svarā.

Pievediņu Myttenaere'a rezultātus:

Indeks D M	Potēto trušu skaits	Nobei- gušos trušu skaits	Procen- tes	S v a r a	
				Pieņemša- nās	Zušānā
Zemāks par 10	233	24	10%	-	3 gr.
no 10 līdz 12	99	15	15%	-	44 "
" 12 - 14	24	3	12,5%	-	90 "
" 14 - 19,5	35	22	66%	-	160 "

Uz šo mēģinājumu rezultātu pamata viņš sprieda, ka tie neoarsenobenzoli, kuŗu D M indeks pārsniedz 14, ir uzskatāmi par nāvīgiem un ir absolūti nederīgi. Lai gan to arsenobenzolu nāvīgums, kuŗu indeks D M svārstas starp 12-14, mēģinājumos nav izrādījies liels, - nobeigušos trušu procents 12,5, ievērojot lielos traucējumus trušu veselības stāvoklī - 90 gr. svara zaudēšanu, savienojums ar tādu indeksu ir jāatzīst par stipri kaitīgu un ārstēšanai nederīgu. Tikai tos neoarsenobenzolus, kuŗu D M ir zemāks par 12, var atzīt par derīgiem un pielaist izmēģināšanai pie cilvēkiem.

Konferences dalībnieki, visu valstu farmācijas un farmaceitiskās ķīmijas priekšstāvji, vienprātīgi atzīmēja Myttenaer'a lielos nopelnus arsenobenzolu pētīšanas laukā, tomēr atzina, ka līdzšinējās ķīmiskās analīzes nespēj dot drošu norādījumu par salvarsana toksiskumu un terapeitiskām īpašībām. Viņi uzaicināja visu valšļu zinātniekus tālāk pētīt līdz jautājuma sekmīgai atrisināšanai.

Bez tam kongress nolēma griezties pie Tautu savienības higiēnas sekcijas, kur jau bij uzpeldējis arsenobenzolu kontroles un standardizācijas jautājums, ar aizrādījumu par arsenobenzolu, kā ķīmisko produktu, ķīmiskas pārbaudes nepieciešamību.

Paraleli bioloģiskai kontrolei ir vajadzīgas ķīmiskas izmeklēšanas metodes, kuŗas spēj noteikt preparātu ķīmiskas īpašības.

Tālākos pētījumos, pārbaudot Myttenaere'a D M indeksu, lielākā daļa autoru nevarēja pilnīgi piekrist viņa nozīmei.

Tikai D. Blumentals, Kahl's, Tomczynski's un Weil's atzīst D M nozīmi. Pēdējais autors atrod šā indeksa noteikšanai Myttenaere'a reakciju gaitē dažus trūkumus, kuŗu novēršanai ieteic dažus pārlabojumus. Polijas valsts farmaceitiskais institūts D M noteica sekošā kārtā:

Svaru glāzītē ieliek 0,9 gr. analizējamās substances. Paraleli kolbā uzvāra destilētu ūdeni precīsi aprēķinātu 9 k.ctm. uz 0,1 gr. ņemtas substances. Kad ūdens atdzisis līdz 90°, no viņa ar pipeti ielej 5 k.ctm. svaru glāzītē, pie kam neosalvarsans izšķīst viss bez atlikuma.

Šo šķīdumu ielej 200 k.ctm. tilpuma pudelē, kuŗa atrodas uz verdošas ūdens vannas un kuŗā jau iepriekš ieliets 20 k.ctm. karsta

destilēta ūdens. Pēc tam izskalojot reizes 5 vai 6 sveramo glāzīti un pipeti visu kolbā iemērīto ūdeni salej tanī 200 k.ctm. pudelē. Pēc tam pielej pudelē uz 0,1 grama substances l.k.ctm. atšķaidītas ētiķa skābes (99% acidi acetici glaciale atšķaidījumā 1 : 99 ūdens).

Šķīduma temperatūra pēc atšķaidītās etiķa skābes pieliešanas nokrīt uz 70° - 75° .

Šķīdumu uzsilda, un kad tā temperatūra sasnieguse 78° - 81° , kas parasti notiek pēc 3-5 minutēm, iesākas precipitācija. Tad atstāj pudeli ar visu saturu uz ūdens vannas, bieži saskalinājot un šķīduma temperatūru noturot 10 minutes uz 78° - 81° .

Pēc tam izņem pudeli ar šķīdumu un nogulsnēm un to atstāj stāvēt istabas temperatūrā $1\frac{1}{2}$ stundas. Kad temperatūra nokritusi līdz 25° , ielaiž pudeli bļodā ar aukstu ūdeni, lai šķīduma temperatūra nenoslīdētu pāri 15° .

Pēc tam saskalina un atfiltrē nogulsnes uz dubultfiltra (Schleicher et Schüll Nr. 589, diametris 9 ctm.), kurš ielikts analīzes piltuvē uz 100 k.ctm. tilpuma cilindra.

Ja šķīdums uzreiz neizfiltrējas pilnīgi skaidrs, procedūru atkārtoti 2, retums 3 reizes, līdz iegūst gluži skaidru šķīdumu. Kad šķīdums ir izgājis caur filtri, filtri pieslēdz pumpim, lai cilindrī izsūktu filtrī palikušo šķīdumu.

Precipitātu, kurš paliek uz filtra, apzīmē ar $As_1 + As_2$. Šinīs manipulācijās uz nogulsņu rēķina iet 1,5 - 2 k.ctm. šķīduma zudumā, kas iztaisa 1,8% - 2,5% no iemērītā šķīduma. (Vispārīgi vajaga iznākt apmēram 85 k.ctm. šķīduma).

Tagad ar pipeti ielej 50 k.ctm. filtrata 200 k.ctm. tilpuma Erlenmeier'a kolbā un pielej 10 k.ctm. koncentrētas sālskābes un ieliek kolbu bļodā ar verdošu ūdeni.

Pēc tam, kad temperatūra ir sasnieguse 60° , caur šķīdumu laiž 45 minutes sērūdenradi, atstājot kolbu vannītē. Šķīduma temperatūra šinī procedūrā turas uz 40° . Pēc tam izņem kolbu no vannas un ļauj šķīdumam atdzist. Kad temperatūra sasnieguse 20° , filtrē un nogulsnes izskalo ar 60° siltu ūdeni, kamēr nav izzuduse

skābā reakcija, kam parasti vajadzīgs skalošanu 4-5 reizes atkārtot.

Pēc tam aizkorķējuši piltuvi ar gumijas korķi, uzlej uz filtra 20 k.ctm. amonija karbonata šķīduma (1:6), kam piepilināti dažī pilieni ožamā spirta, un atstāj stāvēt uz vairākām stundām, parasti līdz otrai dienai.

Tad laiž šķīdumam notecēt Kjeldala kolbā, 150-200 k.ctm. tilpuma, un izskalo filtri ar karstu destilētu ūdeni un uzlej uz filtra vēl drusku amonija karbonata ar amonija sārma šķīdumu maisījumu, atstājot šo šķīdumu uz filtra vienu stundu un pēc tam nolaiž.

Vēl reiz filtri izskalo ar to pašu maisījumu un pēc tam divas reizes ar karstu ūdeni un silda Kjeldala kolbu, kurā atrodas apm. 60 k.ctm. šķīduma, uz smilšu vanniņas līdz amoniaka smakas pazušānai. Pēc tam uzmanīgi pielej 10 k.ctm. 50% sērskābes un 1,5 k.ctm. Mercka perhidrola un vāra, līdz rodas baltie sērskābēs garaiņi. Ja šķīdums jau gluži bezkrāsains, tad piepilina vienu reizi dažus pilienus perhidrola un vāra vēl 5 minutes. Pretējā gadījumā perhidrola piepilināšanu un vārīšanu atkārtot vairākas reizes līdz šķīduma galīgai atkrāsošanai. Ļauj šķīdumam atdzist, tad pielej uzmanīgi 25 k.ctm. destilēta ūdens un dažus pilienus 1% kalija hipermanganata šķīduma līdz pastāvīgai rozā krāsai. Tad uzliek vārīties uz smilšu vanniņas un, ja krāsa ir pazuduse, pielej vēl dažus pilienus kalija hipermanganata, ļauj vārīties vēl dažas minutes un pēc tam šķīdumu atkrāso ar minimalo kvantumu 2% skābeņskābes šķīduma. Rūpīgi visu šķīdumu salej Erlenmeier'a kolbā, 1/2 litra tilpuma, pielej 10 k.ctm. 25% kalija jodida šķīduma un silda uz ūdens vanniņas 20 minutes un tad atdzēsētu tekošā ūdenī līdz 17^o-18^o galīgi atkrāso ar 1/100 normala hiposulfīta šķīdumu. Tagad apstrādātam šķīdumam uzmanīgi maz pa mazam pielej natrija bikarbonata šķīdumu, un kad ogļskābe ir pārstājuse atdalīties, ūdeni un vēl natrija bikarbonatu pārpilnībā (apmērām 5 gr.). Pēdīgi iegūto šķīdumu titrē ar 1/100 normalā joda šķīdumu līdz pastāvošai gaišdzeltenai krāsai. No titrēšanas izlietotā 1/100 normalā joda šķīduma daudzuma izrēķina, cik kubikcentimetru viņa izietu uz 1 grama substances un dabūtais skaitlis ir meklētais indeks D M, jeb pēc poļu ziatnieku apzīmējuma D M¹.

Par šo modificēto izmeklēšanas gaitu autori - Weil's ar Poplavski uzsver, ka analizējot stingri jāpieturas pie norādīta priekšraksta un rūpīgi jāizpilda visi sīkumi.

Mazākās pārmaiņas reakciju gaitā stipri iespaidojot rezultātus un varot diskreditēt ieteikto metodi.

Iedziļinājoties arsenobenzolu pētīšanā, poļu zinātnieki pārliecinājās, ka viņos arsens nav saistīts tikai struktūras formulā izteiktā veidā, bet ir dažādu savienojumu maisījums.

Viņi pārliecībā, ka salvarsana visas komplicētās terapeitiskās kā toksiskās īpašības ir saistītas ar atsevišķām arsena savienojuma frakcijām, centās tās izdalīt. Kontrolējot arsenobenzolus bioloģiskā ceļā un rezultātus salīdzinot ar to frakciju indeksiem, autori mēģināja atrast nāvīgās grupas, necenšoties noskaidrot to savienojumu raksturu.

Jau Weil's ar Poplavski savos mēģinājumos ievēja indeksu $D M^2$. Šis skaitlis izteic to vajadzīgo 1/10 normalā joda šķīdumu, kurā saista viss filtra arsens, pēc šķīduma precipitēšanas ar etiķa skābi. ($D M^1$ - tikai sērūdeņraža saistītais arsens). Vēl sīkāk ir nodalījis arsena savienojumu dažādas frakcijas St. Kielbašinskis (Pēc Weil'a un Poplavska) sekošā kārtā.

Izšķīdina uz analitiskiem svariem nosvērta 1 gramu preparata ūdenī un šķīdumu papildina precīzi līdz 200 k.ctm.

20 k.ctm. šā šķīduma, kas atbilst 0,1 gr. substances, pielej vienu pilienu sērskābes. Pēc nogulsnināšanas viņš pieber natrija bikarbonatu pārpilnībā un titrē ar decinormalā joda šķīdumu līdz pastāvošai dzeltenai krāsai. Patērētā 1/10 normalā joda šķīduma kubikcentimetru skaitu viņš apzīmē ar J^1 .

160 k.ctm. tā paša analizējamā šķīduma, kurš atbilst 0,8 gr. substances, paskābina ar 2 k.ctm. 25% sērskābes un sasilda uz 60° . Pēc noturēšanas šinī temperatūrā 15 minutes, atdzišina, piepilda ar destilētu ūdeni līdz 200 k.ctm. un nofiltrē sausā traukā. Šādā kārtā iegūst nogulsnes (Myttenaere'a $A^1 + A^2$) un filtrātu.

25 k.ctm. filtrata, atbilstoša 0,1 gr. substances, ielej traukā, pasārmina pārpilnībā ar natrija bikarbonatu un titrē ar decinormalo joda šķīdumu.

Patērētā decinormalā joda šķīduma kubikcentimetru skaitu apzīmē ar J^2 .

125 k.ctm. filtrata (atbilst 0,5 gr. analizējamās substances) noliej porcelāna bļodiņā, lielāko daļu šķidrums iztvaicē, visu līdz pēdējam pārnes Erlenmeyer'a kolbā, pielej 3 k.ctm. 3% ūdeņraža pārskābes, pēc tam uzmanīgi 10 k.ctm. 50% sērskābes un uzliek vārīties līdz sērskābes baltajiem garaiņiem. Tad noņem no uguns, pielej uzmanīgi 10 k.ctm. ūdens, pēc tam dažus pilienus 1% kalija hipermanganata šķīduma līdz pastāvošai rozā krāsai, kuŗu atkal atkrāso ar 2% skābeņskābes šķīdumu un pielej 10 k.ctm. 20% kalija jodida šķīduma. Silda uz ūdens vannas 20 minutes un atkrāso ar decinormalo hiposulfita šķīdumu.

Tā apstrādātam šķīdumam pielej 20 k.ctm. aukstumā piesātināta natrija karbonata šķīduma un pieber natrija bikarbonatu un titrē ar $1/50$ normalā joda šķīduma līdz pastāvošai dzeltenai krāsai.

Patērētā joda šķīduma kubikcentimetru skaitli izdalītu ar 25 (jeb aprēķinātu decinormalā joda šķīduma skaitli uz 0,1 gr. substances) apzīmē ar SK^2 .

Šis skaitlis pareizināts ar 0,00375 dod arsena daudzumu, kuŗš pēc 0,1 gr. substances šķīduma ieskābēšanas paliek šķīdumā. Tāpat SK^2 atbilst Myttenaer'a DM^2 tikai nosēdināšanas paņēmiens pēc paskābināšanas ir cits.

Šis skaitlis izteic arsena daudzumu, kuŗa nenogulsnina sērskābe.

Kielbašinskis arī noteic to arsena daļu, kuŗa izkrīt nogulsnēs.

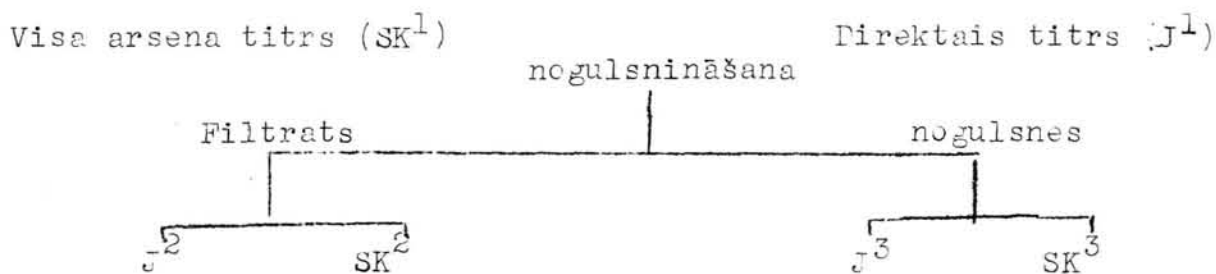
Šim nolūkam viņš precipitatu izskalo ar aukstu ūdeni un nostādina kopā ar filtri porcelāna bļodiņā 100 k.ctm. ūdeņa un kalija bikarbonata mazliet pārpilnībā (apmēram 3 k.ctm. normala šķīduma), pārlej šo maisījumu 200 k.ctm. tilpuma traukā, pielej līdz 200 k.ctm. ūdens un filtrē caur sausu filtri. 25 k.ctm. šā filtrata (kas atbilst 0,1 gr. substances) titrē ar decinormalo joda šķīdumu līdz pastāvošai dzeltenai krāsai.

Patērētā šķīduma kubikcentimetru skaits apzīmēts ar J^3 . Arsena daudzumu iegūst pareizinot J^3 ar 0,001875.

50 k.ctm. ta paša filtrāta (atbilst 0,2 gr. substances), iztvaicē līdz apmēram 5 k.ctm. šķīduma, neitralizē ar sērskābi, pielej 2 k.ctm. ūdeņraža pārskābes un 10 k.ctm. stipras 50% sērskābes. Pēc tam vāra līdz baltiem sērskābes garaiņiem, noņem no uguns, pielej 20 k.ctm. ūdens un piepilina 1% kalija hipermanganāta šķīduma līdz pastāvošai rozā krāsai. Pēc atkrāsošanas ar 2% skābeņskābes šķīdumu, pielej 4 gr. kalija jodida šķīduma, karsē uz ūdens vannītes 20 minutes, atdzesē un galīgi atkrāso ar decinormalo hiposulfīta šķīdumu.

Pēc tam pielej 40 k.ctm. aukstumā piesātināta nātrija karbonāta šķīduma ar nātrija bikarbonāta pārpilnībā un titrē ar $1/10$ normālā joda šķīdumu. Uz 0,1 gr. substances titrēšanas izlietotā joda šķīduma kubikcentimetru skaitli apzīmē ar SK^3 .

Visu šo indeksu attiecības var schematiski uzzīmēt sekošā kārtā:



Salīdzinot 66 dažādu preparātu bioloģiskas kontroles datus pie dzīvniekiem un kliniskos novērojumus pie slimniekiem ar analīzes iegūtiem indeksiem, Kielbašinski's pārliecinājās, ka nāvīguma galvenā cēloncēja ir SK^2 grupa, t.i. tie arsena savienojumi (frakcija), kuru sasildītos šķīdinājumos nenogulsnina sērskābi 15 minūtēs. Sakopojot savu pētījumu rezultātus tabelē, viņš pierādīja, ka visi tie preparāti, kuru indeks SK^2 nepārsniedz 0,5, ir bioloģiskā kontrolē teicami un klinikai derīgi.

Ar indeksa SK^2 pieaugšanu pieņemamas arī preparātu nāvīgums un, pielietotiem klinikā, nevēlamas parādības. Atstājot preparāta šķīdinājumu ilgāku laiku, t.i. ļaujot viņam samaitāties, indeks SK^2 pieņemamas un var pārsniegt 2 un vairāk.

Citu arsena savienojumu frakciju indeksiem, kā arī DM^1 , viņš nevarēja tādās saskaņās konstatēt. Dažiem bioloģiski nevainojamiem preparātiem tie bija lieli, bet samaitātiem mazi.

Tomēr Kielbašinska rezultāti, kuri sasniegti ar milzīgu darbu un laika patēriņu, nevarēja visus pārliecināt. Rodas šaubas, vai tiešam tik niecīgs arsena daudzums, kāds atbilst indeksam SK^2 , varētu noteikt preparātu bioloģiskās īpašības.

Tā kā literatūrā jau sen bij pacēlušies balsis, ka arsenobenzolu bioloģisko un klinisko īpašību galvenais noteicējs neesot visu viņu ķīmiskais sastāvs, bet fizikalās īpašības, pēdējā laikā mēģināja novērot viņu šķīdumos fizikalās pārmaiņas.

Varšavas farmaceutiskā institūtā Kahl's studēja dažādu arsenobenzolu šķīdumu refrākciju, jo zināms, ka visu caurspīdīgo ķermeņu gaismas laušanas spējas mainās ar pārmaiņām viņu fizikalā strukturā.

Mēģinājumiem Kahl's ņēma noteiktu daudzumu neoarsenobenzola, pagatavoja 10 procentīgu šķīdumu ūdenī un atstāja mierīgi mēģinājumu stobriņā.

Periodiski, pēc noteikta laika sprīža, viņš ar kapilāru no šķīduma pašas virsmas uzmanīgi noņēma dažus pilienus šķidrums un noteica tā refrākciju.

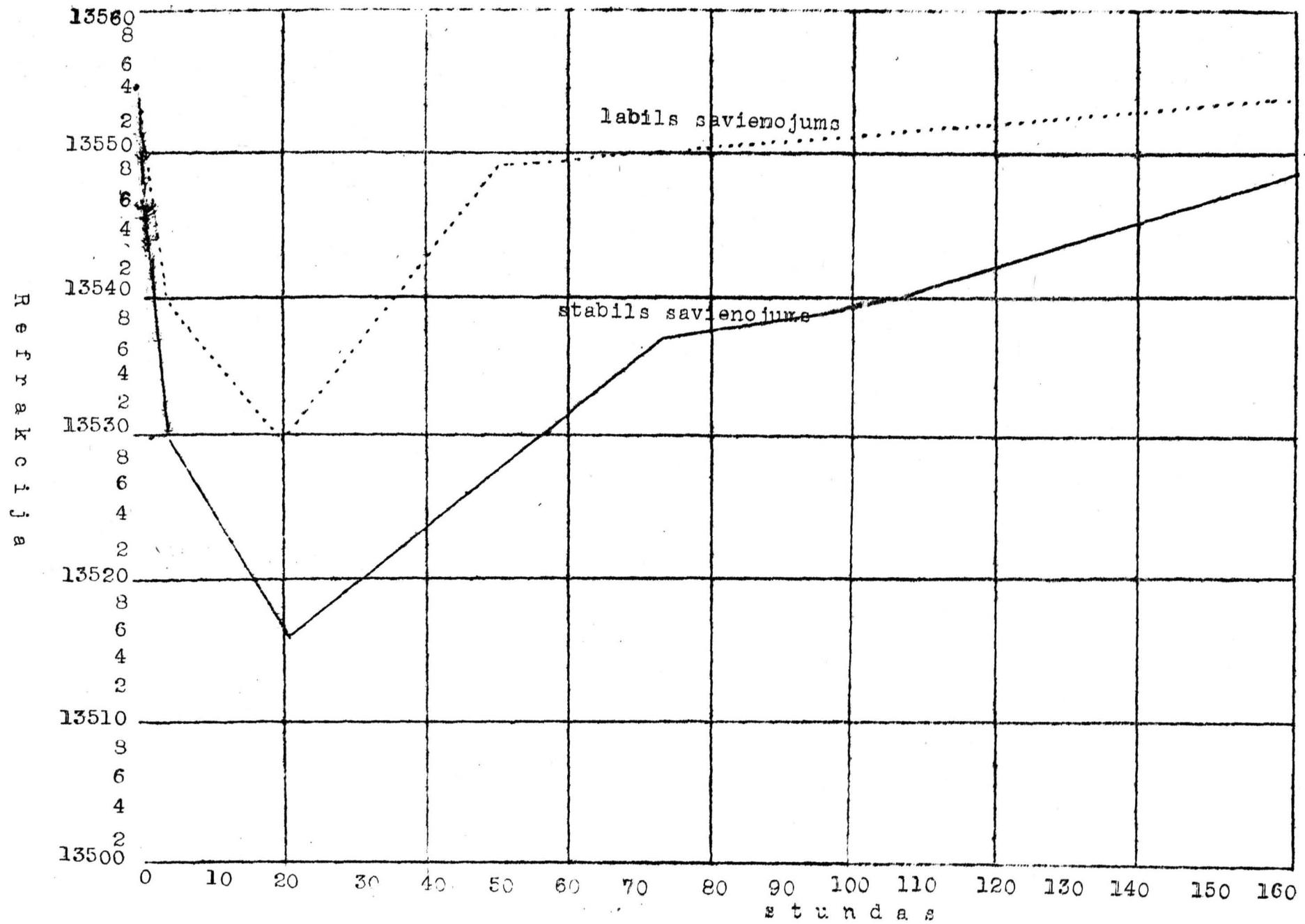
Mēģinājumos izrādījās, ka neoarsenobenzolu refrākcijas indeksi ir dažādi, bet visu viņu šķīdumu refrākcijas maiņas ir novērojama vienāda tieksme: pirmajā laikā tā krīt un tad ceļas. Taisni refrākcijas pavairošanas gaitā neoarsenobenzolu šķīdumi stipri atšķiras viens no otra.

Bioloģiskos mēģinājumos un klinikā par labiem atzīto preparātu šķīduma indekss ceļas ļoti lēni, bet nāvīgo un nederīgo savienojumu šķīduma refrākcija kāpj strauji.

Tālākos mēģinājumos noskaidrojas, ka refrākcijas maiņas ir tipiskas atsevišķiem fabrikātiem un viņas sava rakstura nemaina, mainoties mēģinājumu apstākļiem.

Tā militarās farmācijas laboratorijā Weil's ar Poplavski novēroja, ka refrākcijas lieknes, turot neoarsenobenzolu šķīdumus atklātus - brīvā gaisā, dažādu gāzu vidēs, paliek vienas un tās pašas.

Tāpēc pats Kahl's bij spiests atzīt, ka refrākcijas lieknes tikai izteicot arsenobenzolu ķīmisko savienojumu īpašības - viņu stabilitāti, bet nevis ķīmiskās pārmaiņas šķīdumos.



Latvijas kara sanitārās farmācijas pārvaldes priekšnieks Blumentals mēģināja pārmaiņas neosalvarsana šķīdumos noteikt kolorimetriski un par piemērotu atzīst Wolfa kolorimetru, kurā novērojot krāsas pārmaiņas, sekoja līdztekus pat niecīgām ķīmiski konstatētām pārmaiņām. Lai gan šos mēģinājumus, pēc autora laipniem paskaidrojumiem, nevar uzskatīt par pabeigtiem, tomēr cerēt, ka kolorimetriski varēs pilnīgi noskaidrot arsenobenzolu sastāvu un viņu nāvīguma attiecības, nav pietiekoša pamata.

Vēlāk pievestie Maschmann'a mēģinājumi un mani novērojumi rāda, ka neosalvarsana krāsas maiņa norāda tikai uz to, ka ir iesākusies šā preparata ķīmiskā sastāva oksidēšanās reakcijas, bet nenoteic to apjomu arsena savienojumos.

Rezumējot visus panākumus arsenobenzolu nāvīguma un farmakoloģisko īpašību noteikšanas eksperimentos ir jāatzīst, ka vēl neviena no līdz šim atrastām arsenobenzolu ķīmiskās analīzes metodēm nav spējīga pietiekoši noskaidrot preparātu nāvīgumu nedz viņa terapeitiskās spējas.

Tautu Savienība pēc pasaules kara stājās pie visas pasaules valstu un nāciju ciešāku sakaru nodibināšanas un svarīgāko jautājumu saskaņošanas vispasaules apjomā. Viņas higiēnas sekcijā, kuras galvenais uzdevums lipīgo slimību apkarošana, uzpeldēja jautājums par daudzu ļoti svarīgu, bet grūti pārbaudāmu ārstēšanas līdzekļu normēšanu.

Mēs zinām, ka katrai tautai un valstij ir sava kultūra un zinātne, kurās izpaužas nāciju raksturs un apkārtējo apstākļu īpatnības. Arī cīņu par tautas veselību atsevišķas valstis izved dažādi. Tas pats attiecināms uz dažiem ārstēšanas paņēmieniem un medikamentiem.

Sevišķi pēdējā laikā, kā jau minēju iepriekšējā nodaļā, kad medicīnā ar katru dienu redzamāku vietu ieņem līdzekļi, kuri ir ļoti grūti pārbaudāmi un normējami.

Tā kā daudziem no šiem līdzekļiem ir starptautisks raksturs, viņus eksportē un importē, bet pagatavo arī uz vietas, ^{tad} viņi nav saskaņoti. Šo ārstniecības vielu īpašības, viņu nāvīgums un dziedināšanas spējas ir stipri atkarīgas no niecīgākiem sīkumiem, pa-

gatavošanas paņēmienos, kuŗi paliek fabrikas noslēpums. Tāpēc apgrozībā zem viena apzīmējuma atrodas lietošanai preparāti, kuŗi stipri atšķiras viens no otra. Tādam juceklim bez teoretiskas ir arī ļoti liela praktiska nozīme, jo pie viņu pielietošanas bieži ārsts spiests pārliecināties par negaidītām, pat kļūmīgām sekām, un slimniekam viņš nebij sagādājis gaidīto veselību, bet ciešanas un postu.

Tautu Savienības higiēnas sekcijas piektās sesijas laikā 1923.gadā Anġlijas priekšstāvis Dale (Medical Research Council of London) iesniedza memorandumu par tādu vielu standardizēšanas nepieciešamību, aizrādot galvenā kārtā uz sirds līdzekļiem, organoterapeitiskiem preparātiem un arsenobenzola derivātiem.

Otrā starptautiskā bioloģisku produktu standardizēšanas konferencē no 31.aug. - 3.septembrim 1925.g. Ženevā starp citiem preparātiem arī par arsenobenzoliem pieņēma sekošas rezolūcijas. (Citēts pēc doc. J. Maizīts).

I. Starptautiski atzītā arsenobenzolu grupas ārstniecības līdzekļu standardizācija ir jāizdara ar standardpreparata seriju, pa vienam preparatam no katra še svarā krītošā savienojuma.

II. Patlaban starptautiskā apmērā būtu standardizējami sekoši preparāti:

- 1) Dioksidiamino-arsenobenzol-dichlorhidrats (Salvarsan, Arsphenamine, Arsenobenzol u.c.).
- 2) Viņa metalu derivāti (Silber-Salvarsan) un
- 3) Viņa natrija sāls (Natrium-Salvarsan);
- 4) Dioksidiamino-arsenobenzol-natrija sulfoksilats (Neosalvarsan, Neoarsphenamin, Neoarsenobenzol un citi);
- 5) Neosilbersalvarsans;
- 6) Sulfarsfenamins (Sulfarsenol).

III. Prof. Kolle (Georg-Speyerhaus-Frankfurt a.M.) tiktu lūgts uzņemties atbildību par zem 1-5 apzīmēto standardpreparatu gatavošanu, uzglabāšanu un izdalīšanu Tautu Savienības higiēnas komitejas uzdevumā un ka prof. Voegtlin's (Vašingtonā) tāpat tiktu uzaicināts būt atbildīgam par zem 6 apzīmēto standardpreparatu.

IV. Iepriekš terapeitiskās pielietošanas pie cilvēkiem-pacientiem, katrai šē svarā krītošai pagatavošanas serijai ir jābūt noteiktai pie normaliem dzīvniekiem uz nāvīgumu un pie inficētiem ar attiecīgu sugu patogenu tripanozomu (T. brucei, T. equiperdum u.c.) uz terapeitisko iedarbošanās spēju.

V. Paraugi no katras pagatavošanas serijas ir jānoteic uz nāvīgumu pie mazākais 10 pelēm, vai 5 žurkām, vai arī pie abām, pie kam katras serijas vairākas ampulas ir jānoteic atsevišķi. Tikai tādi preparāti var nākt lietošanā, kuriem zem vienādiem mēģinājuma noteikumiem nav lielāks nāvīgums, kā attiecīgam standardpreparatam.

VI. Katras serijas paraugiem ir jābūt noteiktiem uz terapeitisko iedarbošanās spēju pie inficētām ar attiecīgu sugu patogenu tripanozomu (T. brucei, T. equiperdum u.c.) pelēm, vai žurkām saskaņā ar sekošiem principiem:

- 1) peļu un žurku serijas ir jāņem no vienas lietoto tripanozomu infekcijas pakāpes, kas ir jānoteic ar skaitļu metodi asins tilpuma vienībā.
- 2) pie tādām dzīvnieku serijām ar vienādu infekcijas pakāpi katra preparātu serija ir jānoteic uz terapeitisko iedarbošanos vairākās (p.p. 2-4)devēs ar vismazākais 3 dzīvniekiem pie katras deves un gala rezultats jāizved salīdzinot ar standardpreparata iedarbību, pielietojot tās pašas sugas dzīvniekus ar tādās pašas infekcijas pakāpi un tādās pašās devu serijās.

VII. Tiek ieteikts, ka uz priekšu, iekams kādu attiecīgu līdzekļu seriju pielaiž vispārējā lietošanā, viņu paraugiem vajadzētu būt pielietotiem uz cilvēkiem zem kvalificēta lietpratēja-kliniciista uzraudzības.

Šās tīri zinātniskas konferences rezolūcijas piesūtīja Otrai starptautiskai stipri darbojošos ārstniecības vielu priekšrakstu apvienošanas konferencei, kuŗa sanāca Briselē no 21.-25 septembrim 1925.g. ar lūgumu viņām pievienoties. Pēdējai, sastāvošai no 25 valstu oficiāliem priekšstāvjiem, piemita oficiāls raksturs un viņas lēmumi, vismaz reprezentētām valstīm, pa daļai saistoši.

Konferencē šām rezolūcijām pievienojās ar papildinājumu, ka

bioloģiskai kontrolei jāpievieno arī ķīmiskā pārbaude.

Sakarā ar šo starptautisko konferences lēmumiem daudzās valstīs jau ir ievesti obligatoriski noteikumi par arsenobenzolu kontroli, bet tāns valstīs, kurās tādi pastāvēja, attiecīgi grozīti.

Arī Vācija ir saskaņojusi un izdevusi tādus noteikumus:

"P r i e k š r a k s t i p a r a i z s a r g ā š a n a s u n d z i e d i n ā š a n a s l i d z e k ļ i e m, k u ņ i p a d o t i v a l s t i s k a i k o n t r o l e i. "

Pēc deviņiem paragrafiem, kurās ir apskatīti vispārēji noteikumi par materiala noņemšanu un sazināšanās kārtību, ir uzskaitīti par katru arsenobenzola derivātu sīki noteikumi.

Šos noteikumus ir izdevusi Prūsijas tautas labklājības ministrija 26. augustā 1926. gadā, un Vācijas valsts veselības padome pēc apspriešanās ar attiecīgām komisijām izsludinājusi par obligatoriskiem arī citām valstijām.

Tā kā Latvija lieto gandrīz vienīgi Vācijas preparatus, pieveidišu šos noteikumus, kuriem ir jāatbilst Latvijā slimniekiem pielietotiem salvarsaniem, negrozīti, un kuri attiecas uz pirmo salvarsanu un visplašāki pielietoto savienojumu - neosalvarsanu.

VI.

S a l v a r s a n u v a l s t i s k ā k o n t r o l e
V ā c i j ā.

PRIEKŠRAKSTI

PAR SALVARŠANA- (ALTSALVARŠAN) VALSTISKU PĀRBAUDIŠANU

(Meta-diamido-para-dioxyarsenobenzol-dichlorhydrat)

I. P a r a u g a n o ņ e m š a n a
i z m ē ģ i n ā š a n a i.

§ 1. No katra pagatavojuma (Herstellungsnummer), kurš ir jāpārbauda, kontroles ierēdņa klātbūtnē, pēc plombes noņemšanas, no viņam nodotā un zem viņa atslēgas atrodošos trauka, noņem 50 gramu preparata, no kuriem nosūta iekausētus pārdošanai parastos

stobriņos ar attiecīgu pareizu uzrakstu 10 paraugus ā 0,3 gr. ķīmiskai, - 10 paraugus ā 0,2 gr. bioloģiskai pārbaudei, bet 50 paraugus ā 0,2 gr. un 0,3 gr. izmēģināšanai kliniskā noderīguma noteikšanai.

Kontroles ierēdnis izgatavo pavadrakstus 2 eksemplaros un nosūta viņus līdz ar paraugiem izmēģināšanas iestādei. Krājumu traukus, pēc paraugu noņemšanas, kontroles ierēdnis no jauna aizplombē un ieslēdz.

II. I z m ē ģ i n ā j u m u g a i t a.

§ 2. Pārbaudīšana sadalās ķīmisko un bioloģiskos izmēģinājumos, kā arī preparata kliniskā noderīguma noteikšanā pie cilvēkiem.

A. Ķ ī m i s k ā p ā r b a u d e.

§ 3. Ķīmiskā pārbaude sastāv no ķīmiski-fizikālo īpašību noteikšanas, identitātes reakcijām, vērību piegriežot šķīšanas spējai, arsena un sēra daudzuma noteikšanai:

- a) Ķ ī m i s k ī - f i z i k ā l ā s ī p a š ī b a s. Salvarsans ir dzeltens irdens pulvers, viegli šķīstošs ūdenī, grūtāk etil-alkoholā un nešķīstošs eterī.
- b) I d e n t i t ā t e s r e a k c i j a s. No natrija sārma ūdens šķīdumos rodas dzeltenas nogulsnes - diamidodioksīarsenobenzols, kurš sārma pārpilnībā izšķīst kā diamidodioksīarsenobenzola natrija sāls.

Izšķīdinot 0,1 gr. salvarsana 5 k.ctm. ūdens un pielejot $\frac{1}{10}$ normalā sudraba nitrāta šķīduma, rodas skaidrs tumši sarkans šķidrums. Ar 5 k.ctm. kūpošas slāpēkļskābes izdalās baltas siera-veidīgas nogulsnes (Chlora sudrabs), kurās izšķīst amoniaka šķīdumā. Ja pēc maisījuma uzvārišanas atdala no nogulsnēm šķīdumu, to nolejct, piepilina viņam 5 pilienus 25% sālskābes un nofiltrē, pēc tam pielej pārpilnībā līdzīgās daļās amoniaka šķīdumu un magnēzijas miksturu, tad pamazām izdalās kristāli (amonijs-magnēzija arsenīds). Pēdējie dod, izmazgāti ar atšķaidītu amoniaka šķīdumu un izšķīdināti sālskābē ar alva chlorīta šķīdumu uzkaršējot brūnas nogulsnes (arsens). Citrona dzeltens 0,02 salvarsana šķīdums 5 k.ctm. ūdens ar 1 pilienu sālskābes pāriet gaišdzeltenā krāsā,

pēc tam ar 1 pilieni normalā natrija-nitrita šķīduma, sarkan-dzeltenā un beidzot ar 10 pilieniem normalā natrija sārma šķīduma - tumšisarkanā krāsā.

c) Šķīšana sspēja s. 40 mm. platā un 55 mm. augstā svaru glāzītē, kurā ir ieliets 10 k.ctm. ūdens pie 20°C. iekaisa lēni un pa druskai 0,2 gr. salvarsana, nogaidot katras porcijas izšķīšanu. Visa pulvera izšķīšanas laiks nedrīkst pārsniegt 10 minutes. 0,2 gr. salvarsana sarivē mēģinājumu stobriņā ar noapaļotu stikla spieķīti 6 pilienos absolutā alkohola un pielej 5 k.ctm. destilēta ūdeņa, pie kam iegūtajam šķīdumam ir jābūt skaidram. Ja šeit pielej 6,5 k.ctm. 1/5 normalā natrija sārma šķīduma, tad lielākai daļai izkritušo pārslu ir jāizšķīst, Ja pēc neilgas nostādīšanās virsējo šķīdumu nolej 20 k.ct. tilpumā, mērojamā cilindri, tad palikušo nogulšņu galīgai izšķīdināšanai drīkst patērēt lielākais 0,3 k.ctm. 1/5 normalā natrija sārma šķīduma. Salejot abus šķīdumus mērojamā cilindri, piepilda ar ūdeni, izskalnot mēģinājumu stobriņu, līdz 20 k.ctm. atzīmei, maisījumam jābūt gluži skaidram.

d) Ārsena saturs. Pēc Kirchner'a un Ruppert'a (Archiv für Pharmacie Bd. 262, S. 613. 1924) metodes analīzes iegūtā arsena daudzumam ir jāiztaisa 31,5% no salvarsana kopsvara. Nosvēršanās par 0,5% uz augšu jeb leju ir pielaižama.

e) Sērs a s a t u r s. 0,3 gr. Salvarsana ievāra ar 0,3 gr. nedzēstu kaļķu un 20 k.ctm. 16% ūdeņraža pārskābes atšķaidījuma Kjeldala kolbā 250 k.ctm. tilpuma apmērām līdz 5.k.ctm. Pēc tam uzlej vēl 20 k.ctm. ūdeņraža pārskābes atšķaidījuma un 10 k.ctm. slāpekļskābes (īpatnēja svara 1,4). Tagad šķīdumu vāra pielejot ūdeņraža pārskābes atšķaidījumu, kamēr šķīdums pilnīgi atkrāsojas. Pēc tam šķīdumu pārlej bikera glāzē, kolbu tīri izskalojot un šķīdumā atrodošos sērskābi, kā parasts ar barija nitrīda šķīdumu izsēdina kā barija sulfīdu, nosver un uz sēru aprēķina (modificēta Mandel-Neuberg'a metode Biochemische Zeitschrift Bd. 71, S. 196. 1915.) Tā iegūtais sērs nedrīkst pārsniegt 1,5 procentes.

B. Bioloģiskā pārbaude.

4. Bioloģiskā pārbaude izpaužas nāvīguma noteikšanā mēģinājumu dzīvniekiem un dziedināšanas spēju noteikšanā izmēģinājumos pie dzīvniekiem.

N ā v ī g u m a n o t e i k š a n a.

- a) No katra pagatavojuma izmēģina trīs atsevišķi novērotāji, pa 1 stobriņam ā 0,2 gr. preparata uz sešām pelēm ar dzīvsvaru ņaurmērā 15 gramī. Bez tam vēl viens pārbaudītājs izmēģina nāvīgumu uz 6 žurkām ap 150 gr. dzīvsvārā. Tā tad pavisam izmēģina uz 18 pelēm un 6 žurkām. Mēģinājumos pelēm un žurkām iešļirc intravenozi katrai dzīvnieku sugai noteiktas robeždeves, pie kam daļai kustoņu ir jānobeidzas (Schwellenwerte). Deves ir aprēķinātas uz peļu 20 gramu dzīvsvara, bet žurkām uz 1 klgr. dzīvsvara, kuņas iepriekšējā dienā ir labi baņotas. Novērošanas ilgums pelēm 3 dienas, žurkām 6 dienas.
- b) 0, 2 gr. salvarsana saslapina ar 0,2 gr. etilalkchola (96 procentīga), rīvējot Jenas stikla mēģinājumu stobriņā ar stikla spieķīti un tad ar 4 k.ctm. divreiz destilēta ūdens skaidri izšķīdina. Pielejot 6,5 k.ctm. $\frac{1}{5}$ normalā natrija sārma šķīduma, rodas gaišdzeltenas pārslainas nogulsnes, kuņas rīvējot ar stikla spieķīti, izšķīst gandrīz visas līdz beidzamām. Pēc nostādīšanās nolej skaidro šķīdumu mērojamā cilindri un palikušās atsevišķās pārslīņas izšķīdina 1-2 pilienos $\frac{1}{5}$ normalā natrija sārma šķīdumā. Salietus kopā abus šķīdumus uzpilda ar svaigu divreiz destilētu ūdeni līdz vēlamam tilpumam.
- c) Katrā mēģinājumu serijā 6 pelēm uz 20 gramu dzīvsvara injicē venās pa 1 k.ctm. atšķaidījuma 1:300. Bez tam 3 žurkām iešļirc venās uz 1 kilograma dzīvsvara pa 4 k.ctm., bet 3 gabalām pa 3,5 k.ctm. atšķaidījumā 1:50. Tā tad 3 žurkas dabon uz 1 klgr. dzīvsvara 0,08, bet pārējās 3 pa 0,06 gr. preparata. Stipri alkalisku un uz 30°C sasildītu šķīdumu injicē lēni, $\frac{1}{2}$ minutes laikā, lai izsargātos no šoka.

Par preparata nāvīgumu spriež, atzīmējot katru mēģinājumu atsevišķi un salīdzinot visus mēģinājumus kopā.

Atsevišķu pagatavošanas numuru var atzīt par lietojamu, ja no injicētām pelēm un žurkām 60% paliek pie dzīvības.

D z i e d i n ā š a n a s s p ē j u
n o t e i k š a n a.

- a) Dziedināšanas spējas nosaka mēģinājumos pie inficētām pelēm salīdzinot ar standardsalvarsanu.
- b) Vajadzīgo peļu daudzumu (24 gab.) iepotē ar svaigu tripanozo-, mām inficētu peļu asiņu emulsiju, kuŗa atšķaidīta ar 0,85% sāls šķīdumu tādā veidā, ka katrā mikroskopa redzes aplokā, ar 400 kārtīgu palielinājumu, iznāk 8-10 tripanozomas. Katrai pelei zem ādas iešļirc 0,5 k.ctm. šādas emulsijas.

Otrā dienā ir jākonstatē pelēm 4m infekcija, t.i. mikroskopiski izmeklējot, asinīs ir jāsaskaita 40 redzes aplckos 4-9 tripanozomas. Salvarsana dziedināšanas spējas ir jāizmēģina uz pelēm šādā infekcijas pakāpē.

9 pelēm iešļirc venās standardsalvarsanu un tikpat daudzām izmēģinājamā preparata, dažādās, bet paraleli vienādās devēs, tā ka abās mēģinājuma serijās pa 3 pelēm dabon vienādas deves.

Pārējās 6 peles atstāj nešļirktas, infekcijas gaitas novērošanai.

Sekošā tabelē ir atzīmētas caurmēra deves, kuŗas lieto mēģinājumos uz preparatu dziedināšanas spējām.

Standardsalvarsans		Kontrolējamais pagatavojums	
3 peles atšķaidījuma 1:10000	pa 1 k.)	3 peles atšķaidījuma 1:10000	pa 1 k.)
3 " " " 1:7500	ctm. uz)	3 " " " 1:7500	ctm. uz)
3 " " " 1:5000	20 gr. pe-)	3 " " " 1:5000	20 gr.)
	les sva-)		peles)
	ra)		svara)

No visiem dzīvniekiem 10 dienu novērošanas laikā, katru dienu izmeklē no astes venas iegūtā asins piliena mikroskopiski segstikliņu preparatus ar 400-kārtīgu palielinājumu, atzīmējot skaitišanas rezultatus.

Rezultatus atzīmē sekoši:

- ÷ lm 1 - 3 parazitītiem 40 redzes aplokos
- ÷ m 4 - 9 " 40 " "
- ÷ 10 - 40 " 40 " "
- ÷÷ 3 - 8 " katrā redzes aplokā
- ÷÷÷ 9 un vairāki parazitīti katrā redzes aplokā.

Nākošā tabelē ir apzīmēta caurmēra infekcijas gaita ar Georg-Speyerhaus pielietotām tripanozomām, injicējot standardsalvarsanu.

S t a n d a r d s a l v a r s a n s .

Infekcija iepriekšējā dienā, injicēts pie 1/4 m.

Pēc	1:10000	1:10000	1:10000	1:7500	1:7500	1:7500	1:5000	1:5000	1:5000
1 dien.	1/4	1/4m	1/4 lm	1/4 m	1/4	1/4lm	-	-	-
2 "	1/4	1/4	-	-	1/4	-	-	-	-
3 "	1/4	1/4	-	-	1/4	-	-	-	-
4 "	nobeigu- sēs	1/4	1/4m	-	1/4	-	-	-	-
5 "		nobei- gusēs	1/4	-	nobei- gusēs	-	-	-	-
6 "			nobei- gusēs	-	-	-	-	-	-
7 "				1/4m	-	-	-	-	-
8 "				1/4	1/4m	-	-	-	-
9 "				nobei- gusēs	1/4	-	-	-	-
0 "					nobei- gusēs	-	-	-	-

e) Izmēginājamo preparātu pagatavošanas numuru, attiecībā uz dziedināšanas spējām, skaita par nevainojamu, ja viņš mēģinājumos uzrāda standardsalvarsanam līdzīgus rezultātus.

C. K l i n i s k ā n o d e r ī g u m a n o t e i k š a n a .

§ 5. No katra izgatavojuma, kurš pārbaudījumos ķīmiski, kā arī bioloģiski uz nāvīgumu un pie dzīvniekiem uz dziedināšanas spējām, ir atzīts par nevainojamu, nosūta pa 25 stobriņiem ar 0,2 gr. un 0,3 devēm divām, valstiski par piemērotām atzītām dziedināšanas iestādēm preparata kliniskas iedarbošanas noteikšanai.

Tikai pēc tam, kad no šām iestādēm ir iesūtīts izmēģināšanas institutam paziņojums par klinisko iedarbību, kā arī pastiprinājums par nevēlamo blakus parādību izpalikšanu, kas ir jāizdara 3 nedēļu laikā, seko izmēģināšanas instituta atļauja preparātu izlaist brīvā tirdzniecībā.

III. Pārbaudes iestādes paziņojums pagatavotājiem.

§ 6. Sakarā ar pagatavošanas numura izmēģinājumu rezultātiem pārbaudes iestādei ir pagatavotājiem jāiesūta paziņojums (pēc parauga Nr. II.). Pārbaudes iestādēm ir paziņojuma uzraksts tieši jāiesūta kontroles ierēdnim.

PRIEKŠRAKSTS
PAR NEOSALVARSA NA VALSTISKU
PĀRBAUDI.

("Neosalvarsan", dioksidiamido-arsenobenzolsulfoxylsaures Natrium)

I. Paraugu noņemšana izmēģināšanai.

§ 1. No katra pārbaudamā pagatavošanas (Herstellungsnummer) kontroles ierēdņa klātbūtnē, pēc plombas noņemšanas, no viņam nodotā un zem viņa atslēgas atrodošās trauka noņem 50 gr. preparāta, no kura iekausētus pārdošanā parastos stobriņos ar attiecīgu pareizu uzrakstu nosūta pa 10 paraugiem ā 0,3 gr. ķīmiskai un bioloģiskai pārbaudei un 50 paraugus pa ā 0,45 gr. un 0,6 gr. izmēģināšanai klīniska noderīguma noteikšanai.

Kontroles ierēdnis izgatavo pavadrakstu 2 eksemplāros un nosūta viņus līdz ar paraugiem pārbaudes iestādei. Krājuma traukus pēc parauga noņemšanas kontroles ierēdnis no jauna aizplombē un ieslēdz.

II. Izmēģinājumu gaita.

§ 2. Pārbaudīšana sadalās ķīmiskos un bioloģiskos izmēģinājumos, kā arī preparāta klīniskā noderīguma noteikšanā pie cilvēkiem.

A. Ķīmiskā pārbaude.

§ 3. Ķīmiskā pārbaude sastāv no ķīmiski-fizikālo īpašību noteikšanas, identitātes reakcijām, sevišķu vērību piegriežot šķīšanas spēju, arsena, sēra, formaldehidsulfoksilata daudzuma noteikšanai.

a) Ķīmiski-fizikālās īpašības. Neosal-

varsans ir dzeltens pulveris, kurš blakus neorganiskiem sāļiem, kā natrija chlorīds, satur iedarbojušos sastāvdaļu dioksidiaminoarsenobenzolmetilensulfoksilāta natriju. Viņš viegli izšķīst ūdenī dzeltenā krāsā, ar neitrālu līdz vāji alkaliskai reakcijai, turpretim nešķīst absolūtā etilalkoholā un eterī.

- b) **I d e n t i t ā t e s r e a k c i j a s.** Neosalvarsana ūdens šķīdumā (0,1 gr-5 k.ctm.) dažī pilieni atšķaidītas sālskābes rada dzeltenas dioksidiaminoarsenobenzola metilensulfoksilskābes nogulsnes. Šāda maisījuma garaiņi pie vārīšanas uz laiku zili krāso ; kalija jodida stērķeles papīru (sēra paskābe). Ja nodestilējot paskābinātu ar fosforskābi 0,2 gr. neosalvarsana šķīduma 10 k.ctm. ūdens kolbā ar dzesinātāju apmēram līdz pusei un pārslāņojot destilātu, pēc 5 pilienu karbolskābes atšķaidījuma ($1 + 99 H_2O$) piepilināšanas, ar sērskābi, abu šķīdumu piešķāršanās plāksnē rodas karminsārta zona (formaldehīds). Kaisot maz pa mazām sakarsētā porcelana podiņā rūpīgi samaisītus 0,1 gr. neosalvarsana ar 0,1 natrija nitrātu, iegūstam baltu vienādas masas kausējumu. Ja pēc atdzesināšanas piepilina 20 pilienus sērskābes un uzmanīgi silda tik ilgi, kamēr brūno garaiņu vietā parādās balti, un saberž atdzisušo masu ar 5 k.ctm. alvas chlorīta šķīdumu, tad pēc īsa laiciņa rodas brūnas arsena nogulsnes.
- c) **Š ķ ī š a n a s s p ē j a s.** 40 mm. platā un 55 mm. augstā svaru glāzītē, kurā ir ielieti 5 k.ctm. ūdeņa pie $20^{\circ} C$, iekaisa lēni un pa druskai 0,2 gr. preparāta, pie kam nogaida katras uzkaisītās porcijas izšķīšanu. Visa pulvera izšķīšanas laiks, mierīgi stāvot, drīkst aizsniegt augstākais 5 minutes. Pilnīgi skaidrs šķīdums, lai tam būtu neitrāla jeb vāji alkaliska reakcija, no dažiem pilieniem natrija bikarbonāta šķīduma nedrīkst saduļķoties (Salvarsans).
- d) **A r s e n a s a t u r s.** Pēc Kircher'a un Ruppert'a (Archiv für Pharmacie Bd. 262, S. 613. 1924.g.) metodes analizējot iegūtā arsena daudzumam jāiztaisa 19 procentés. Nosvēršanās 0,5 procentes uz augšu jeb uz leju ir pielaižama.
- e) **S ē r a s a t u r s.** 0,3 gr. neosalvarsana ievāra ar 0,3 gr.

nedzēstu kaļķu un 20 k.ctm. un 15 procentīgu ūdeņraža pārskābes atšķaidījumu Kjeldala kolbā 250 k.ctm. tilpuma, apmēram līdz 5 k.ctm. Pēc tam uzlej vēlreiz 20 k.ctm. ūdeņraža pārskābes atšķaidījuma un 10 k.ctm. slāpekļskābes (ar īpatnēju svaru 1,4). Tagad šķīdumu vāra, arvien pielejot ūdeņraža pārskābes atšķaidījumu, kamēr šķidrums pilnīgi atkrāsojas. Pēc tam šķīdumu pārlej biķera glāzē, kolbu tīri izskalojot, un šķīdumā atrodošos sērskābi, kā parasti, izsēdina ar barija nitrata šķīdumu, kā barija sulfīdu, nosver un aprēķina uz sēru (modificēta Mandel-Neiberga metode Biochemische Zeitschrift Bd. 71, S. 196, 1915.g.). Sērā saturs augstākā pielaižamā robeža ir 10 procentes.

f) S u l f o k s i l g r u p a s n o t e i k š a n a. 25.k.ctm. indigo karmina šķīduma zilās krāsas atkrāsošanai drīkst izlietot, piepilinot pa pilienam augstākais 1,5 k.ctm. neosalvarsana šķīduma (0,1 gr. - 10 k.ctm.). Indigo šķīdums ir pēc Mayerhofer'a jāiztitrē kā 5 k.ctm. atbilstu 0,5 mgr. kalija nitrata. (Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs und Genuss-Mittel u.s.w. Bd. 1, S. 174. 1922.g.).

B. B i o l o g i s k ā p ā r b a u d e.

§ 4. Biologiskā pārbaude izpaužas nāvīguma noteikšanā mēģinājumu dzīvniekiem un dziedināšanas spēju noteikšanā izmēģinājumos pie dzīvniekiem.

N ā v ī g u m a n o t e i k š a n a.

a) No katra pagatavojuma izmēģina trīs atsevišķi novērotāji pa 2 stobriņi ā 0,3 gr. preparata uz 2 serijām pa 5 pelēm ar dzīvsvaru caurmērā 15 gramu. Bez tam vēl viens pārbaudītājs izmēģina nāvīgumu uz 5 žurkām ar 150 gr. dzīvsvārā. Ta tad pavisam injicē 30 pelēm un 5 žurkām. Mēģinājumos pelēm un žurkām iešļirc intravenozi katrai dzīvnieku sugai noteiktās robeždeves, pie kam daļai no kustoņiem ir jāno- beidzas (Schwellenwerte). Deves ir aprēķinātas pelēm uz 20 gr. svarā, bet žurkām uz 1 klgr. dzīvsvara, kuŗas iepriekšējā dienā ir labi barotas. Novērošanas ilgums pelēm 3 dienas, žurkām 6 dienas.

- b) 0,3 gr. neosalvarsana iekaisa 10 k.ctm. tilpuma jenas stikla trauciņā, kuņā ir ielieti 6 k.ctm. divi reizes destilēta ūdens, tā ka pulveris viegli izšķīst uz ūdens virsmas vai nogrimstot. Niecīgas nogulsnes izšķīdina trauciņu viegli līgojot jeb ar pipetes palīdzību. No šā 5 procentīgā pamata šķīduma, tālākos atšķaidījumus pagatavo ar 0,6% vāramā sāls šķīdumu.
- c) Pirmā mēģinājuma serijas 5 pelēm iešļirc venās pa 1 k.ctm. atšķaidījuma 1:135, bet otras serijas 5 pelēm pa 1 k.ctm. atšķaidījuma 1:120 uz 20 gramu peļu svara.

Bez tam žurkām (caurmēra svars 150 gramu) uz 1 klgr. dzīvsvara iešļirc lēni, $\frac{1}{2}$ minūtes laikā, lai izsargātos no šoka, astes venā pa 4,5 k.ctm. 5% šķīduma (0,225 uz 1 klgr.).

Par pagatavojama nāvīgumu spriež atzīmējot katru mēģinājuma seriju atsevišķi un salīdzinot visus mēģinājumus kopā.

Preparatu atzīst par derīgu, ja mēģinājumos no inficētām pelēm ar vājāko šķīdumu (zemāko robeždevi) izdzīvo 66%, bet ar stiprāko šķīdumu (augstāko robeždevi) 50%, bet no žurkām 60 procentes paliek pie dzīvības.

D z i e d i n ā š a n a s s p ē j u n o t e i k -
š a n a.

- a) Dziedināšanas spējas noteic mēģinājumos uz inficētām pelēm, salīdzinot ar standardneosalvarsanu.
- b) Vajadzīgo peļu daudzumu (24 gab.) inficē ar svaigu, tripanozomām inficētu peļu asiņu emulsiju, kuņā atšķaidīta ar 0,85% sālsšķīdumu tādā veidā, ka katrā mikroskopa redzes aplokā, ar 400-kārtīgu palielinājumu, iznāk 8-10 tripanozomas. Katrai pelei zem ādas iešļirc 0,5 k.ctm. šādas emulsijas.

Otrā dienā ir jākonstatē pelēm + m infekcija, t.i. - mikroskopiski izmeklējot asinis ir jāsaskaita 40 redzes aplokos 4-9 tripanozomas. Neosalvarsana dziedināšanas spējas ir jāizmēģina uz pelēm šādā infekcijas pakāpē.

9 pelēm iešļirc venās standardneosalvarsanu un tikpat daudzām izmēģinājamo preparatu dažādās, bet paraleli vienādās, devēs, tā

ka abās mēģinājumu sērijās pa 3 pelēm dabon vienādas deves.

Pārējās 6 peles atstāj nešļircinātas, infekcijas gaitas novērošanai.

Sekošā tabelē ir atzīmētas caurmēra deves, kuņas lieto mēģinājumos uz preparātu dziedināšanas spējām.

Standardneosalvarsans

Kontrolejamais pagatavojums.

3 peles atšķaidījumā 1:12000) pa 1 k.	3 peles atšķaidīj. 1:12000) pa 1 k.
3 " " 1: 8000) 20 gr.	3 " " 1: 8000) uz 20 gr.
3 " " 1: 5000) peles	3 " " 1: 5000) peles sva
	ra
	svara

No visiem dzīvniekiem 10 dienu novērošanas laikā, katru dienu izmeklē mikroskopiski segstikliņu preparātus no astes venas iegūtā asins piliena ar 400-kārtīgu palielinājumu, atzīmējot skaitišanas rezultatus.

Rezultatus atzīmē sekoši:

+	lm	1 - 3	parazītiem	40	redzes	aplokos
+	m	4 - 9	"	40	"	"
+		10 - 40	"	40	"	"
++		3 - 8	katra	redzes	aplokā	
+++		9 un vairāk	parazītu	katrā	redzes	aplokā.

Nākošā tabelē ir attēlota caurmēra infekcijas gaita, ar mēģinājumos pielietotām Georga-Speyer'haus tripanozomām, injicējot standardneosalvarsanu.

S t a n d a r d n e o s a l v a r s a n s .

Infekcija iepriekšējā dienā, injicēts pie + m

	1:12000	1:12000	1:12000	1:8000	1:8000	1:8000	1:5000	1:5000	1:5000
1 dien.	++	+m	+lm	+ lm	-	+ m	-	-	-
2 "	+++	++	-	+ m	-	+lm	-	-	-
3 "	nobei-	+++	-	++	-	-	-	-	-
4 "	gusēs	nobei-	-	+++	-	-	-	-	-
5 "		gusēs	-	nobei-	-	-	-	-	-
6 "			-	gusēs	-	-	-	-	-
7 "			+m		-	-	-	-	-
8 "			++		-	-	-	-	-
9 "			nobei-		+m	-	-	-	-
0 "			gusēs		+	-	-	-	-

e) Izmēģinājamo preparātu, attiecībā uz dziedināšanas spējām, skaita par nevainojamu, ja viņš mēģinājumos izrāda standardneosalvarsanam līdzīgus rezultatus.

C. Klīniskā noderīguma noteikšana.

§ 5. No katra izgatavojuma, kuŗš pārbaudījumos ķīmiski, kā arī bioloģiski uz nāvīgumu un pie dzīvniekiem uz dziedināšanas spējām ir atzīts par nevainojamu, nosūta pa 25 stobriņiem no 0,45 gr. un 0,6gr. devēm divām valstiski atzītām par piemērotām dziedināšanas iestādēm preparata klīniskās iedarbošanās noteikšanai.

Tikai pēc tam, kad no šām iestādēm ir izmēģināšanas institutam iesūtīts paziņojums par klīnisku iedarbību, kā arī pastiprinājums par nevēlamu blakus parādību izpalikšanu, kas ir jāizdara 3 nedēļu laikā, seko izmēģināšanas institūta atļauja preparatu izlaist brīvā tirdzniecībā.

III. Pārbaudes iestādes paziņojums
pagatavotājiem.

§ 6. Sakarā ar pagatavotā preparata izmēģinājumu rezultātiem pārbaudes iestāde piesūta pagatavotājiem paziņojumu pēc noteikta otrā pusē pievesta parauga. Pārbaudes iestādēm ir paziņojuma noraksts ir tieši jāiesūta kontroles ierednim.

Līdzīgi noteikumi ir pārējiem arsenobenzola derivātiem, kā zilbersalvarsanam, neozilbersalvarsanam, salvarsana natrijam un sulfoksilsalvarsanam, kuŗu standardpreparatus uzglabā un izsniedz Georg -Speyerhaus Frankurtē pie Mainas.

Metilensulfinskābes salvarsana sulfarsfenamina, un sulfarsenola standardizaciju ir Tautu Savienības Higienas sekcija uzticējusi Voegtlin'am Vašingtonā.

P a v a d r a k s t s

J.G. Krāsu industrijas Akciju Sabiedrības,
fabrika Höchst a.M. iesūtītā Salvarsana pārbaudīšanai.

Salvarsana šķirne.....op. Nr.

Kontroles Nr.....

Žurnala Nr.....

Pagatavošanas datums.....

Pagatavotais daudzums.....

Iesūtīto stobriņu daudzums.....

- Ķīmiskās analīzes rezultāti
-) a) As saturs
 -) b) Ag-saturs
 -) c) S - saturs
 -) d) Šķīšanas spējas
 -) e) Sulfoksila reakcija

Iesūtīšanas datums.....

Piezīres.....

Höchst a.M.

Iestādes vadītāja un kontroles iecredņa paraksti

.....
.....

P ā r b a u d e s r e z u l t ā t i p i e
p a v a d r a k s t s Nr.....
attiecībā uz

J. G. K r ā s u - I n d u s t r i j a s a k c i j u
sabiedrības, fabrikas Höchst a.M.

.....iesūtītā salvarsana

Salvarsana šķirne.....

Fabrikas kontroles Nr.....

Fabrikas žurnala Nr.....

Pārbaudes galvenās grāmatas ienākušais Nr.....

Šķīdums.....

- Ķīmiskās pārbaudes rezultāti.
- (a) As-saturs.....
 - (b) Ag-saturs.....
 - (c) S-saturs.....
 - (d) Šķīšanas spējas.....
 - (e) Sulfoksila reakcija.....

Biologiskās pārbaudes rezultāti:

- a) Pelēm stobriņi I - II
- " III - IV
- " V - VI
- b) žurkām stobriņš VII

Dziedināšanas spēju noteikšana:

Standardsalvarsans.....

Izmēģinājamais pagatavojums.....

Kliniskais noderīgums:

- a)klinikas.....
- b)klinikas.....

Gala slēdziens.

Frankfurtē a.M..... Pārbaudes instit

Arsenobenzoli ir izplatīti un tos pielieto plašos apmēros visās pasaules valstīs. Apzinādamās klinikām noderīgu preparātu grūto pagatavošanu, attiecīgās oficiālās iestādes visās valstīs viņam ir piegriezušas uzmanību, izdodamas saistošus noteikumus kā viņu pagatavošanai tā arī pārdošanai.

Tikai Latvijas veselības departaments vēl šinī virzienā nav neka darījis un pie mums var ievest, pārdot un pielietot kaut kuŗu arsenobenzolu, kā ķīmisku produktu, bez kādas kontroles. Ar nožēlošanu jākonstatē, ka Latvijai nav vēl savas farmakopejas, lai gan sešus gadus pie Farmācijas valdes strādā speciala komisija pie mūsu aptiekām tik nepieciešamas vadošas grāmatas sastādīšanas.

Pagaidām ir ieteikt pieturēties pie vācu zāļu grāmatas - "Arzneibuch" pēdējā izdevuma. Pēdējā kā obligatoriski ir ievesti minētie priekšraksti par salvarsaniem, kuŗiem vēl ir piemetināts sekošais vispārējais ievads.

Salvarsanus pagatavo sevišķā kārtā un viņus drīkst pārdot tikai pēc tam, kad tie ir attiecīgi pārbaudīti valsts institutā eksperimentālai terapijai Frankfurtē uz Mainas, ir izpildīti visi saistošie noteikumi, un ir iegūta atļauja to pārdošanai.

Salvarsana preparātus laiž tirdzniecībā īpašās aizkausētās stikla ampulās resp. pulvera veidā, izņemot sulfoksilsalvarsanu. Uz ampulām un viņu iesaiņojumiem ir uzraksti, kuŗos ir atzīmēti: pagatavošanas vieta, preparata nosaukums, daudzums un pagatavošanas numurs. Uz uzrakstiem bez tam vēl ir atzīme "Valstiski izmēģināts" ar izmēģinājumu pabeigšanas datumu. Valsts kontrolei ir īpatnējs zīmogs: centrā tās valstiņas gērbons, kuŗā preparats pagatavots. Viņam apkārt uzraksts: "Valsts kontrole".

Tādu pagatavojuma numura salvarsana preparatus, kuŗi nav pārbaudījumu izturējuši un noraidīti, nedrīkst tālāk pārdot.

Salvarsana preparatus uzglabā vēsā, bet ne saltā un tumšā vietā.

Bez tam aptiekas ir atbildīgas par to, ka preparāti atbilstu viņu pievestām identitates reakcijām.

B. E K S P E R I M E N T A L Ā D Ā Ļ A.

VII.

M ē g i n ā j u m u p a m a t o j u m i.

Sifilis ir viena no visizplatītākām slimībām. Tas katru gadu visām kultūras tautām nodara neapraķstāmu postu, gan kropļodams viņu locekļus, aizraudams kapā tūkstošas dzīvības un degenerēdams pēcnācējus.

Arī visās mežoņu tautās jau lues ir laidis dziļas saknes, pat veselu smagu epidemiju veidā.

Simtiem gadu ir pūlējusās visas valdības ~~mēģinājums~~ šo slimību ierobežot, un zinātnieki rast līdzekļus, kā viņu vieglāk izārstēt, bet bez manāmiem panākumiem.

Tikai priekš divdesmit gadiem daudzi domāja, ka drīzi šās brismīgās slimības apkaŗošana kļūs viegls un vienkāršs paņēmiens. Pirmajos mēģinājumos zem salvarsana iespaida sifilisa parādības zuda kā uz burvja ziļļa māģiena.

Tagad tādu optimistu, kuŗi no salvarsaniem sagaida brīnumus, nav daudz. Tomēr lues terapijā arsenobenzoli ir iekaŗojuši pastāvīgu izcilus vietu, - ādas un venerisko slimību klinikās bez viņiem ir grūti iztikt pat kādu dienu. Arī citās klinikās citas specialitātes bieži ķeras pie šiem savienojumiem, jo nav tādas organisma daļas vai atsevišķa orgāna, kuŗa lues nevarētu sakropļot.

Drīz klīnicisti, pēc pirmās sajūsmas, bija spiesti atzīt, ka arsenobenzoliem piemīt netikai lielas terapeitiskas, bet arī ļoti bīstamas īpašības. Viņi ne tikai sekmē lues redzamo simptomu pazušānu, bet arī atstāj uz slimnieku veselu virkni smagu, pat dzīvību apdraudošu parādību. Pat salvarsana nāves gadījumi, lai gan ir retāki palikuši, nav galīgi izzuduši un tos vēl arvien var sastāpt medicīnas literāturā un retums arī mūsu tēvijā.

Simtiem autoru ir centušies izpētīt salvarsana iedarģības nevēlamo blakus parādību - viņu bojāģumu cēloņus.

Ir izteiktas daudz un dažādas hipotezes šinī virģienā, bet

neviens no viņām nav spējis pietiekoši un pārlicinoši šo jautājumu noskaidrot.

Analizējot visus arsenobenzolu toksisko parādību cēloņus, tos var sadalīt trijās grupās.

- I. Nāvīgums ir saistīts ar preparata sintezi un strukturu.
- II. Nevainojams preparats ir izmainījies līdz ievēšanai organismā, jeb nepareizi aplicēts.
- III. Pacienta organisma pārjūtība, atkarībā no viņa pārmaiņām un stāvokļa.

Kas attiecas uz salvarsanu nāvīguma pirmās grupas cēloņiem, tad tās ir pētījuši simtiem autoru sākot ar Ehrlich'u un Hata, Nierenstein's, Wechsellmann's, Jeanselme, Pomaret's, Nicolle ar Mesnil'i, Mouneyrat's, Duhot's, Alt's, Nikolai's, Ivašencevs, Kričevskis, Jacksohn's ar Smith'u, Ullmann's, Andrejevs, Milian's un citi.

Sākot ar Blumenthal'a konstatējumiem eksperimentos, ka arsena nāvīgums mazinās stājoties organiskos savienojumos, līdz arsenobenzolu sintezei, pētītāji ir virzījušies soli pa solim uz priekšu, pamatojamies uz tūkstošiem mēģinājumu.

Arsenobenzoli līdz ar Ehrlich'u un Bertheim'u ir atzīti par idealākiem arsena savienojumiem, kādus līdz šim ir izdevies sintezēt. Tomēr drīz, uz simtiem novērojumu pamata, pašam Ehrlich'am bija jāatzīst, ka viņam salvarsanā nav izdevies realizēt ideālu chemoterapeitisku līdzekli un ka tam piemīt stipras organotropas īpašības, kā to mēģināju attēlot IV.nodaļā.

Par otrās grupas cēloņiem literatūrā es sastapu maz mēģinājumu.

Diezgan ātri noskaidrojās jautājums par lietderīgāko arsenobenzolu aplikācijas veidu. Tā kā pirmais Ehrlich'a ieteiktais aplikācijas veids - intramuskulārās injekcijas bija ļoti sāpīgs un izsauca ilgstošus infiltrātus, centās no tiem izvairīties, jo vairāk tāpēc, ka pēc Martini, Fischer'a, Duhot'a, Scholtz'a un citu domām šos infiltrātus uzkrājies preparats varēja sekmēt dažādas intoksikācijas, pat pacienta nāvi.

Pielietojot arsenobenzolus tiešu uz lues bojājumiem - substancē (Rolleston), šķīdumā (Kričevskis), smēros (Jakimovs, Levy-Bing's un Morin's) autori nevarēja konstatēt manāmu terapeitisku panākumu. Vēl līdz šim lieto un atzīst panākumus pie Plaut-Vincenta angīnas lokālai arsenobenzolu pielietošanai.

Rektālai aplikācijai arī pēc Trossarello mēģinājumiem nav terapeitisku panākumu.

Arī perorālais pielietošanas paņēmieni pēc Shamberg'a, Kolmer'a un Raizis'a eksperimentiem nedrošs un ar niecīgiem terapeitiskiem rezultātiem. Līdzīgs liktenis ir sagaidāms arsenobenzoliem tuvu stāvošajam savienojumam - stovarsolam- spirocidam.

Tāpat endolūmbālās salvarsana injekcijas, lai gan viņas silti ieteic Ellis, Swift's, Gennrich's, Marshall's, Lafora, Rigg's un Hammes pie smadzeņu lues, tomēr tās ir saistītas ar risku, kā to aizrāda Schönfeld's, Stern's, Nonne, Jadassohn's, Mc. Cline, Marie ar Levaditi, Pilsbury un citi sifilidologi ar neirologiem ir spiesti no šā aplikācijas veida ikdienišķā praksē atturēties.

Iversen'a sekmīgie mēģinājumi pārnest pie cilvēkiem intravenozās injekcijas, kuras jau no sākuma Ehrlich's izdarīja savos dzīvnieku eksperimentos, ir izskaudušas visus citus aplikācijas paņēmienus. Arī visos eksperimentos, kā arī literatūrā, kur runā par arsenobenzolu pielietošanu, neminot aplikācijas veidu, - ir saprotamas intravenozas injekcijas.

Kas attiecas uz pašu intravenozās injekcijas tehniku, tad jau oficiālos noteikumos par preparāta nāvīgumu ir sacīts, ka šķīdums ir jāinjicē lēni, lai izsargātos no šoka. Šis aizrādījums ir pamatos uz Ehrlich'a, Kionka, Alwens'a, Roth'a, Pusey'a, Mc. Joung'a, Lake, Pomaret'a, Stockes'a un citu eksperimentiem. Šos mēģinājumos ir pierādīts, ka preparāta nāvīguma gala rezultāti ir stipri atkarīgi no injekcijas ātruma un šķīduma koncentrācijas, patiesībā no noteikta daudzuma ieviešanas asinīs zināmā laika vienībā. Tā Lake mēģinājumā, injicējot 60 mgr. salvarsana 2% šķīdumā ar ātrumu 0,5 k.ctm., minūtē nobeidzās tikai 2 žurkas, kamēr to pašu šķīdumu iēšļircot ar ātrumu 1 k.ctm. minūtē, no 12 žurkām tikai 3 palika dzīvas. Ņemot 2 reizes vājākus šķīdumus, injekcijas procesu, nekaitējot dzīvniekiem, var

2-kārtīgi pāātrināt, jo tad starpības dzīvnieku izturībā nevar novērot. Kas attiecas uz pašu šķīduma pagatavošanu, tad katram preparata iesaiņojumam ir pielikta pamācība kā ir jārikojas, sākot no stobriņa attaisīšanas līdz pašai iešļircināšanai, kur ar trekniem burtiem ir brīdināts to lēni izdarīt.

Pilnīgi piekrītot uzspiestiem aizrādījumiem, ir jāatzīst, ka ikdienišķā praksē visos sīkumos noteikumus neviens nepilda. Katram ārstam, katrai klinikai un katrai skolai ir izstrādājušies savi pamēieni, kuŗi kādā sīkumiņā atšķiŗas no originalās Ehrlich'a ieteiktās metodes.

Vispirms ne katru reiz ārstam pie salvarsana injekcijas ir pie rokas spirta lampiņa, kur varētu vilīti un stikla spieķīti sasildīt.

Tad preparata izšķīšana nēnorit tik gludi un ātri, kā pavadrakstā apzīmēts, jo ne katru reiz izdodas tik uzmanīgi vienādi un pakāpeniski pulveri uz ūdens virsmas uzkaisīt, kas garantētu viņa ātro izšķīšanu.

Klinikās, ambulatorijās un arī lielākā daļā dermatologu privātai praksei iegādā arsenobenzolu preparatus klinikas iesaiņojumos, t.i. pa 50 porciju vienā iesaiņojumā, kāds, saskaņā ar muitas noteikumiem, iznāk lētāk.

Šādam krājumam nokrītot, apgāŗoties jeb citos apstākļos dažām ampulām gadās ieplīst. Vai tad tiešām viņu visu saturs kā bojāts ir jāiznīcina, jeb viņas vēl var izlietot pacientu ārstēšanai. Ikdienišķā praksē bieŗi atgadās, ka jau sagatavoto salvarsana šķīdumu, tieŗi tam pacientam, kuŗam viņš šķīdināts, neizdodas iešļirkt, vai pacientam paliek slikti, vai kādreiz neizdodas venas atrast, vai citu apstākļu dēļ. Tādās reizēs pats par sevi uzpeld jautājums, vai sagatavotais šķīdums tūliņ jāiznīcina, vai viņš ir vēl derīgs nākoŗam pacientam vai arī tam pašam pacientam, kad viņš pēc dažām minutēm ir atspirdzis. Ņos un tamlīdzīgus jautājumus ir spiests izšķirt katru dienu praktisks ārsts, kas ne katreiz ir viegli. Arsenobenzoli ir samērā diezgan dārgi medikamenti, kāpēc ne katru reizi viņus bez apdomāšanas var iznīcināt. Salvarsana ir ļoti

bīstams dziedināšanas līdzeklis, kuŗu lietojot bieži rodas sarežģījumi. Tāpēc no liela svara ir dažreiz ^{ne vien}juridiskā ziņā, bet jo vairāk katra sifilidologa sirdsapziņai, noskaidrot, vai šie sarežģījumi ir saistīti ar arsenobenzolu, kā tāda pielietošanu, jeb vai tie ir uzskatāmi kā klūdas vai nepietiekošas ārsta uzmanības sekas.

Kad pēc kara Latvijā sāka piedāvāt dažādus salvarsanus, patrupjus falsifikatus, radās nopietns jautājums, kā atšķirt derīgu arsenobenzolu no falsifikata vai sabojāta savienojuma.

1925. gada pavasarī Latvijas venerologu biedrībā savā referatā, demonstrēdams neosalvarsana falsifikatus, mēģināju koleģu uzmanību vērst uz šo kara preces pielietošanas sekām, kā arī iepazīstināju ar vienkāršajām dzelzschlorida un zelta chlorida identitātes reakcijām, kā arī dažiem apstākļiem, to starpā gaisa skābēkli, kuŗi ātri bojā salvarsana šķīdumus.

Iztirzājot šinī referatā aizkustinātos jautājumus, mans šefs, Latvijas Universitātes medicīnas fakultātes ādas un venerisko slimību katedras vadītājs, profesors Sņiķera kungs, uzdeva mēģināt noskaidrot salvarsana bojāšanās veicināšanas momentus klinikas apstākļos, kā arī, pārbaudot līdzšinējos mēģinājumus, noskaidrot drošāko un, pēc iespējas, vienkāršāko bojātā salvarsana pazīšanas paņēmienu.

Tuvāki iepazīstoties literatūrā ar veiktajiem darbiem šinī virzienā, pārliecinājos, ka pie pēdējā jautājuma drudzaini strādā visās valstīs ķīmiķi, meklēdami ķīmiskas analīzes metodes, kā noteikti atšķirt labus no bojātiem arsenobenzoliem.

Salīdzinot visus šo darbu rezultātus pārliecinājos, ka ķīmiķu jaunākās analīzes metodes kļūst arvien komplicētākas, bet rezultāti daudz neatšķiņas no vienkāršākas vecākās Macallum'a metodes - arsenobenzolu titrēšanas ar joda šķīdumu, skābā vidē.

Tāpēc paraleli bioloģiskiem eksperimentiem ar dzīvniekiem, mēģināju salīdzināt iespējamo šķīdumu joda skaitļus, lai pavairotu tādu mēģinājumu skaitu un līdz ar to atvieglotu šāda paņēmiena novērtēšanu.

Mēģinājumos pievestie joda skaitļi ir iegūti sekošā kārtā:

500 k.ctm. tilpuma pudelē ar pieslīpētu korķi ielēju ar pipeti 5 k.ctm. 2% neosalvarsana šķīduma, pēc tam pielēju 25 k.ctm. sālskābes šķīduma 1:20 un tūdaļ no bīretes pielaidu 50 k.ctm. 1/10 normalā joda šķīduma ar 1 k.ctm. stērķeles šķīduma kā indikatoru un saskalināju. Pēc 3 minūtu ilgas stāvēšanas un vairākreizīgas saskalināšanas jodu attitrēju līdz krāsas pazušanaī ar 1/10 normalā hiposulfīta šķīdumu. Mēģinājumos atzīmētais skaitlis izteic patērēto 1/10 normalā joda šķīduma kubikcentimetru daudzumu attiecinot uz 0,1 gr. substances.

Saviem mēģinājumiem es pielietoju tikai neosalvarsanu, jo pārliecinājos, ka tikai pēdējo Latvijā ērsti klinikās, ambulancēs un privatpraksē pielietoja. Tā pēc Neukirch kunga, minētās krāsu industrijas akciju sabiedrības priekšstāvja, laipniem paskaidrojumiem pārliecinājos, ka 1928.g. Latvijā neosalvarsana izlietots vairāk kā 34.000 injekcijām. Pēdējā gadā radies pieprasījums līdz tam laikam nelietotiem neosalvarsanam un sulfoksilsalvarsanam, bet pārējo salvarsana derivātu injekciju skaits ietilpst dažos desmitos. Arī citās valstīs salīdzināšanas eksperimentos ir lietoti gandrīz eksklusīvi neoarsenobenzolu savienojumi. Savos mēģinājumos es lietoju trušus, baltās peles un jūras cūciņas. Visu mēģinājumu ar vienas pašas sugas dzīvniekiem man neizdevās izdarīt aiz to trūkuma. Mēģinājumos dažās dienās bija jāizlieto vairāki dzīvnieki, tā kā dabiskais viņu pieaugums vairs nevarēja atjaunot patērēto dzīvnieku skaitu. Atjaunot dzīvnieku krājumus ar pirkšanu Latvijas apstākļos nav iespējams, jo šie dzīvnieki pārdošanā nāk tikai izņēmuma gadījumos un atsevišķos eksemplāros. Dažās audzinātavās kultivētie gaļas sugas truši, eksperimentiem maz piemēroti, jo viņi ir ļoti vāriģi un ātri beidzās no niecīgiem insultiem. Dažu īpatnēju apstākļu dēļ laboratorijas dzīvnieku skaits bija tā sašļucis, ka mēģinājumus biju spiests pabeigt ar jūras cūciņām, lai gan mēģinājumu sākumā tās nevarēju atzīt vajadzīgiem eksperimentiem par piemērotiem dzīvniekiem.

Amerikā iesākto un pēdējā laikā oficiāli ievesto mēģinājumu

pie žurkām man neizdevās salīdzināt, jo baltās žurkas Latvijas laboratorijās ir vēl retums, kāpēc plašākiem mēģinājumiem viņas nav dabujamas. Arī pašas bojāšanās noteikšanā es atdūros uz nepārvaramiem šķēršļiem. Līdz šim nav vēl izdevies noskaidrot arsenobenzolu šķelšanās - bojāšanās procesus, nedz arī dzīvniekiem un cilvēkiem radušos kaitīgo produktu strukturu.

Tāpēc noteikt neosalvarsana šķelšanās sākuma, nedz arī procesa gaitas man nebija iespējams.

Es biju spiests šim jautājumam pieiet indirektā ceļā. Atstāju neosalvarsana substanci jeb šķīdumu kādam iespaidam ilgu laiku pēc tam nostādīju blakus ar tādiem preparātiem, vai viņu šķīdumiem, kuriem šis kaitīgais moments bija izslēgts vai mazināts, salīdzināju to krāsu, irdenumu, šķīšanas ātrumu, joda saistīšanas spējas un nāvīgumu uz dzīvniekiem. Ja rezultātā mēģinājumā lielas starpības salīdzināmos substratos nevarēju konstatēt, tādu momentu, kurš darbojas uz neosalvarsanu ilgu laiku, ambulatorijas praksē, kur viņš darbojas minutes, lielākais stundas, atzinu par nenozīmīgu. Turpretim tādas apstākļus, kurus neosalvarsans jeb viņa šķīdums dažās dienās un pat stundās uzkrītoši mainās, es uzskatu par bīstamiem un ārstēšanas praksē nepielaižamiem.

Lai gan isajā slimnieku pieņemšanas laikā šie iespaidi preparātu substancē jeb šķīdumā nespēj tik dziļi izmainīt, kā ar rupju salīdzināšanas metodi to varētu jau noteikt, bet uz daudz jūtīgāko objektu - slimnieka organismu, viņš jau var atstāt dziļu iespaidu, sarežģījumu un bojājumu veidā.

Savos eksperimentos es mēģināju noskaidrot sekošos jautājumus:

- A. Cik stabils ir neosalvarsans substancē klinikas un ambulatorijas apstākļos.
- B. Kādi momenti šos apstākļos veicina neosalvarsana šķīduma bojāšanos un ir bīstami.

Mēģinājumos es uzdūros uz dažiem apstākļiem, kuri simulē salvarsana bojāšanos un rada sarežģījumus, lai gan neosalvarsans nav mainījies. Šie apstākļi ir gan literatūrā vienā un otrā vietā aizrādīti, bet nevarēju atrast noteiktu mēģinājumu aprakstu.

Tāpēc pēdējā mēģinājumu grupā centos noskaidrot:

C. Kādi momenti ambulatoriskā praksē pamazina pacientu izturību neatkarībā no patoloģiskām pārmaiņām viņu organismā.

Mēģinājumu aprakstīšanā es nepieturējos pie eksperimentu chronoloģiskās kārtības, bet viņus sagrupēju pēc piederības pie minētiem jautājumiem.

VIII.

A. Mēģinājumi neosalvarsana substances stabilitātes noskaidrošanai.

1. Mēģinājums.

Neosalvarsana stobriņa bojāšanās.

Izņemti no klinikas iesaiņojuma vienas un tās pašas serijas pagatavojuma 3 stobriņi ar 0,9 gr. neosalvarsana. 2 stobriņiem kakliņi ievīlēti un, pēc pieliktā aizrādījuma, nolauzti aizkausētie gali, un visi trīs stobriņi stāvus ievietoti sterilā stikla bļodiņā ar vāku.

Bļodiņai vāks uzlikts, lai vaļējos neosalvarsana stobriņos neiekļūtu putekļi, bet gaisa cirkulācijai zem vāka palikti tievi sterili kociņi, kādus, aptītus ar vati, lieto ķirurģiskās nodaļās joda apsmērēšanai.

Stikla trauks ar neosalvarsana stobriņiem ievietots atsevišķā nodaļā laboratorijas skapī, kur uzglabājas aparāti.

Katru nedēļu vienu reizi izņemu trauku, nesakratot stobriņu saturu, un uzmanīgi salīdzināju ievietoto neosalvarsanu pēc ārējā izskata. Sešu nedēļu laikā uzkrītošas starpības neosalvarsana krāsā, salīdzinot aizkausēto un vaļējās ampulas, nevarēju konstatēt. Pēc sešām nedēļām no katra stobriņa 0,1 gr. substances tika nosvērts joda skaitļa noteikšanai, bet pārējie izšķīdināti 8 k.ctm. divreiz destilētā ūdenī.

Pie šķīdināšanas pulveļu irdenumā, kā arī viņu šķīšanas spējās uzkrītošas starpības nevarēju konstatēt. Šķīdumus iešļircu lēni 3 trušiem auss venās, pa 0,2 gr. uz 1 klgr. dzīvsvara.

Pēc injekcijas truši ātrāki elpoja, pēc kāda laika apgūlās un, nogulējuši apmēram $\frac{1}{2}$ stundu, atspirga. Otrā dienā visi trīs truši bija spirgti, labi ēda un nekādu klinisku traucējumu neizrādīja. Trušus uzraudzīju 16 dienu laikā un novērojumi atzīmēti schematiski tabelē Nr. 1.

Tabele Nr. 1.

Dzīvnieka apzīmējums	Pelēks trusis birka Nr. 1.	Melns trusis birka Nr.2.	Pelēks trusis birka Nr.3.
Dzīvsvars gramos	2250	1950	2050
Šķīdums	vaļējā stobriņā	vaļējā stobriņā	slēgtā stobriņā
daudzums k.ctm.	4,5	3,9	4,1
Joda skaitlis	15,4	15,3	15,6
Injekcijas sekas	ātri elpo, pēc 15 minutēm apgulstas, pēc 2 stund. lēkā	ātri elpo, pēc 10 minutēm apgulstas, noguļ 1 stundu, sāk lēkāt	ātri elpo, pēc 12 minutēm apgulst. 1 stundu nogulējis, lēkā
II.dienā	trusis ēd, spirgts	trusis spirgts, vairāk dzer	trusim vājāka, ēstgriba
III. "	bez pārmaiņām	bez pārmaiņām	ēstgriba labojas
IV. " svars	2180	1740	2010
V. "	spirgts	spirgts	spirgts
VI. "	"	"	"
VII. " svars	2200	1800	2000
VIII. "	spirgts	spirgts	spirgts
IX. "	"	"	"
X. " svars	2210	1820	2025
XI. "	spirgts	spirgts	spirgts
XII. "	"	"	"
XIII. " svars	2250	1870	2050
XIV. "	spirgts	spirgts	spirgts
XV. "	"	"	"
XVI. " svars	2270	1900	2030.

Pēc šā novērošanas laika trušus nonāvēju iepumpēdams gaisu auss venās.

2. M ē g i n ā j u m s.

Neosalvarsans izkaisīts Petri bļodiņā.

Izņemtas no tā paša neosalvarsana klinikas iesaiņojuma 3 ampulas, no kurām 2 ampulām ievīlēti un atlauzti kakliņi, bet saturs izbērts plānā kārtiņā uz stikla bļodiņas un ielikts tanī pašā skapī,

kurā tika turēti neosalvarsana stobriņi pirmā mēģinājumā. Blakus nolikts neattaisītais stobriņš.

Pēc 2 nedēļām vaļēji uzglabātā neosalvarsana krāsa neatšķīrās no aizkausētā ampulā stāvējušā preparata.

Pēc stobriņu attaisīšanas no abām porcijām noņemts pa 0,1 gr. neosalvarsana analizei, bet no atlikuma pagatavoti 10% šķīdumi.

Vaļējais pulvers izrādījās tāds pats irdens, bet viņa šķīšanas spējas bija grūtāki salīdzināt; jo no Petri bļodiņas neizdevās tik uzmanīgi pārkaisīt divreiz destilēto ūdeni, ielietu sveģamā glāzītē. - Nogrimušo pulveri nācās izšķīdināt maisot ar sterilu stikla spieķīti.

Abu šķīdumu krāsas bija vienādas un no vaļēji uzglabātā neosalvarsana šķīduma lēni iešļircu 2 trušiem auss venā, un kontrolei no tikko attaisītā stobriņa neosalvarsana šķīduma 1 trušam.

Paraleli noteicu arī viņu joda skaitli. Mēģinājuma rezultāti atzīmēti sekošā tabelē:

Tabele Nr. 2.

Dzīvnieka apzīmējums	Balts trusis birka Nr.14	Pelēks trusis birka Nr. 19	Pelēks trusis birka Nr. 7
Dzīvsvars gramos	2100	2500	1850
Šķīdums daudzums k.ctm.	vaļēji uzglabāts 4,2	5,0	slēgta stobriņa 3,7
Joda skaitlis	14,8	14,8	15,2
Injekcijas sekas	ātri elpo, pēc 10 minutēm apgulstas; nogulējies 2 st.sāk lēkāt	pēc 20 minutēm apgulstas, nogulējies 45 min. sāk lēkāt	ātri elpo, pēc 25 minutēm apgulstas; nogulējies 2 st. sāk lēkāt
II.dienā	trusis dzer, neēd	sāk ēst	ēstgriba vāja
III. "	sāk ēst	spirgts	ēstgriba labojas
IV. "svars	2000	2210	1720
V. "	spirgts	spirgts	spirgts
VI. "	"	"	"
VII. "svars	2020	2250	1700
VIII. "	spirgts	spirgts	spirgts
IX. "	"	"	"
X. "svars	2075	2360	1710
XI. "	spirgts	spirgts	spirgts
XII. "	"	"	"
XIII. "svars	2080	2420	1700
XIV. "	spirgts	spirgts	spirgts
XV. "	"	"	"
XVI. "svars	2090	2490	1680

Pēc novērošanas pārtraukšanas trušus nenonāvēju, bet atstāju citiem serologiskiem mēģinājumiem laboratorijā iesūtīto vakcinu un sērumu kontrolei.

3. M ē ģ i n ā j u m s.

Vaļēja substance kratāmā aparatā.

Trešam mēģinājumam ņēmu trīs neosalvarsana stobriņus ā 0,9 gr. Attaisījis divus stobriņus, to saturu izbēru uz Petri bļodiņas. Petri bļodiņu neaiztaisījis ietinu marlijā un ievietoju ūdens kratāmā aparatā un blakus viņai novietoju kastīti ar trešo ampulu.

Pēc 48 stundu ilgas kratīšanas stobriņa un Petri bļodiņas saturā krāsā starpības nevarēju konstatēt. Pēc stobriņa attaisīšanas no tā satura, kā arī no Petri bļodiņā izkaisītā neosalvarsana noņēma pa 0,1 gr. joda skaitļa noteikšanai. No pārējiem pagatavoju 10% šķīdumu. Petri bļodiņas substanci pie šķīdināšanas vajadzēja maisīt ar sterila stikla spieķīti.

Nāvīguma salīdzināšanai no stobriņa neosalvarsana šķīduma iešļircu vienam trusim, bet no Petri bļodiņas satura 2 trušiem auss venā pa 0,2 gr. uz 1 kilograma dzīvsvāra.

Injekcijas visi trīs truši panesa labi, kā tas redzams no ¹⁰ sekšās tabeles.

Tabele Nr. 3.

Dzīvnieka apzīmējums	Balts trusis birka Nr. 4.	Gaiši pelēks trusis birka Nr.5	Tumšpelēks trusis birka Nr.6.
Dzīvsvārs gramos	3100	2200	2025
Šķīdums	v a ļ ē j i k r a t ā m ā		slēgtā stobriņā
daudzums k.ctm.	6,2	4,4	4,1
Joda skaitlis	14,6	14,6	15,2
Injekcijas sekas	ātri elpo, pēc 10 minūtēm nogulstas; apgulējies 30 min. sāk lēkāt	ātri elpo, pēc 8 min. apguļas; noguļ 1½ stund.	ātri elpo, pēc 15 minūtēm apguļas; noguļ 1 stundu.
II.dienā	spirgts, ēd un dzer	noguris, maz ēd	spirgts
III. "	spirgts	spirgtāks	"
IV. " svars	2800	2650	1910
V. "	spirgts	spirgts	spirgts
VI. "	"	"	"
VII. " svars	2750	2000	1900
VIII. "	spirgts	spirgts	spirgts
IX. "	"	"	"
X. " svars	2700	1990	1920
XI. "	spirgts	spirgts	spirgts
XII. "	"	"	"
XIII. " svars	2760	2000	1930
XIV. "	spirgts	spirgts	spirgts
XV. "	"	"	"
XVI. " svars	2900	2050	1930

Pēc novērošanas pārtraukšanas truši vēlāk izlietoti citiem mēģinājumiem (Sēruma nāviguma kontrolei).

4. M ē g i n ā j u m s.

Mitruma iespaids.

Šim mēģinājumam es ņēmu 4 neosalvarsana stobriņus, no kuriem 3 stobriņus atlauzu iepriekš iezāgējot, bet ceturto atstāju aizkautu. No attaisītiem 2 stobriņiem saturu izkaisīju uz Petri bļodiņas, bet trešo atstāju neizbērtu. Petri bļodiņu, kā arī abus neosalvarsana stobriņus stāvus ievietoju ledus skapī, kuŗa iekšējās telpās, vienu plauktu zemāk novietoju ledus gabalus, lai skapī ieturētu pastāvīgu piesatinātu mitrumu.

Pēc 48 stundām konstatēju, ka neattaisītā ampulā neosalvarsans ir bez kādām pārmaiņām. Uz Petri bļodiņas uzkaisītais pulveris ir apsarcis un viņu gāžot tās vairs nebirst, bet turas salīpis kopā. Vaļējā stobriņā varēja konstatēt, ka ir pārmainījusies preparata virsas kārtā, bet pēc 1 mm. sākas nemainīgies pulveris.

Pēdējos stobriņus zemāk novīlēju, uzmanīgi nobēru virsējo kārtu, bet apakšējo irdeno neosalvarsana pulveri izlietoju tālākiem mēģinājumiem.

No abiem stobriņiem, kā arī no Petri bļodiņā iekaisītā neosalvarsana pa 0,1 gr. izlietoju joda skaitļa noteikšanai. No pārējiem pagatavoju 10% šķīdumus. To nāviguma novērošanai lēni iešļircināju trušiem auss venās, - no Petri bļodiņā turētā neosalvarsana šķīduma 2 trušiem, bet no stobriņos atstātā preparata pa vienam trusim. Pāri palikušā Petri bļodiņā turētā neosalvarsana šķīduma brūnā krāsa sāka atkrāsoties. Atkrāsošanās vilkās apm. 3/4 stundas, pēc kam tas atkal sāka pieņemt tumšāku krāsu.

Visu šķīdumu injekcijas sekas ir atzīmētas nākošā tabelē.

tabele Nr. 4.

zīvnīka pazīmējums	Pelēks trusis birka Nr. 8	Melns trusis birka Nr.11	Tumšpelēks tru- sis, birka 13.	Raibs trusi birka Nr.15
zīvsvars ramos	1900	2600	2100	2025
ķīdums	P e t r i bļodiņā uzglābāta		vaļējā ampulā	slēgtā ampu
audzums .ctm.	3,8	5,2	4,2	4,1
oda skaitlis	7,8	7,8	13,5	14,8
injekcijas sekas	ļoti ātra elpoša- na; spontana urin., guļ 2 st.	ātra elpošana, spontan.urin. caureja	ātra elpošana, pēc 8 min. tru- sis apgulstas, noguļ 45 min.	ātra elpoša pēc 12 min. noguļ 1 stur
II.dienā	noguris, dzer	krampji, caur- ēja	noguris, sāk ēst	ēd maz, dzer
II. "	caureja	nobeidzies	atspirgst	daudz dzer daudz
IV. " svars	nobeidzies 1800		1920	1910
V. "			spirgts	spirgts
VI. " svars			1900	1900
VII. "			spirgts	spirgts
VIII. "			"	"
IX. " svars			1910	1920
X "			spirgts	spirgts
XI. "			"	"
XII. " svars			1915	1960
XIII. "			spirgts	spirgts
IV. "			"	"
XV. " svars			1930	2010

Nobeigušamies trušiem pie sekcijas varēja konstatēt zarnu hiperemiju un aknu uzpampumu.

Pie trešā truša nonāvēšanas iespējot auss venā gaisu, izdarīju sekciju, pie kam nekādu pārmaiņu iekšējos organos nevarēju konstatēt. Arī arsena urinā un nierēs nevarēju atrast. Marsch'a aparats ar aknām rādīja vājas arsena pazīmes.

5. M ē g i n ā j u m s.

Temperatūras iespaids.

Piektam mēģinājumam ņemti 6 neosalvarsana stobriņi. 3 no tiem ievīlēti, aizkausētie gali nolauzti, bet pārējie 3 atstāti neaiztikti. Pa vienam neattaisītam un pa 1 attaisītam stobriņam ievietoti termostatā pie 37°, parafina krāsnī pie 56° un trešais pārē uz termostata pie istabas temperatūras tumšā kastītē.

Piektā dienā salīdzinot stobriņu saturu, varēja konstatēt sekošo:

To stobriņu saturs, kuŗi stāvēja uz termostata un termostatā, palika bez kādām redzamām pārmaiņām krāsas un irdenuma ziņā.

Pie 56° stāvējušas vaļējas ampulas saturs bija iesarcis, bet

aiztaisītās saturs krāsā nemainījies. Pie šķīdināšanas to stobriņu saturs, kuŗi stāvēja uz termostata un neattaisītāis stobriņš termostatā šķīda viegli skaidros šķīdumos. Valēji termostatā stāvējušā stobriņa saturs šķīda gausāk un šķīdums opalescēja.

Pie 56° stāvējušo stobriņu saturs šķīda lēnāk un šķīdumi bija neskaidri.

To stobriņu saturu, kuŗi bija stāvējuši parafina krāsni un termostatā, kā arī valējā uz termostata stāvējušā stobriņā saturu izšķīdināju 2 reizes destilētā ūdenī 5% šķīdumos. Noņēmis pa 2 k.ctm. joda skaitļa noteikšanai, no atlikušiem šķīdumiem pagatavoju ar 0,6% sāls šķīdumu atšķaidījumus 1:140 nāvīguma izmēģināšanai baltām pelēm, ņemdams pa 8 pelēm katrai ampulai.

Rezultāti atzīmēti sek^{jo}ošās tabelēs:

Tabele Nr. 5.

Neosalvarsans, kuŗš stāvējis valējā ampulā virs termostata. Joda skaitlis - 15, 2, Šķīdinājums 1 ; 140.						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.diena	II.diena	III.diena	IV.diena
1	18	0,9	spirg.	spirg.	spirg.	spirg.
2	17	0,85	"	"	"	"
3	19	0,95	"	slīma	nobeig.	-
4	20	1,0	slīma	spirg.	spirg.	spirg.
5	22	1,1	spirg.	spirg.	spirg.	spirg.
6	22	1,1	slim.	nobeig.	-	-
7	23	1,15	spirg.	spirg.	slīma	slīma
8	23	1,15	"	"	spirg.	spirg.

No 8 pelēm nobeigušās divas, bet sešas izdzīvojušas.

Tabele Nr. 6.

Neosalvarsans, kuŗš termostatā pie 37° stāvējis aiztaisītā stobriņā. Joda skaitlis 15,4. Šķīdinājums 1 : 140.						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.diena	II.diena	III.diena	IV.diena
9	16	0,8	spirgta	spirgta	spirgta	spirgta
10	16	0,8	"	slima	slima	"
11	18	0,9	slima	nobeig.	-	-
12	19	0,95	spirgta	sp.	sp.	sp.
13	20	1,0	"	"	"	"
14	20	1,0	nobeig.	-	-	-
15	21	1,05	sp.	sp.	sp.	sp.
16	22	1,1	"	sl.	nob.	-

Nobeidzās 3 peles, bet 5 izdzīvoja.

Tabele Nr. 7.

Neosalvarsans, kuŗš stāvējis vaļējā ampulā termostatā pie 37°. Joda skaitlis 14,8; šķīdinājums 1 : 140.						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.diena	IV.diena
17	16	0,8	spirgta	spirgta	spirgta	spirgta
18	17	0,85	"	"	"	"
19	17	0,85	"	slima	nobeig.	-
20	17	0,85	sp.	sp.	sp.	sp.
21	19	0,95	sp.	sl.	sl.	nobeig.
22	21	1,05	"	sp.	sl.	sl.
23	21	1,05	sp.	sp.	sp.	sp.
24	23	1,15	sl.	nobeig.	-	-

no 8 pelēm 3 nobeidzās, bet 5 izdzīvoja.

Tabele Nr. 8.

Neosalvarsans stāvēja aiztaisīta ampulā, parafina krāsni
pie 56°. Joda skaitlis 16,8. Šķīdinājums 1 : 140.

Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
25	17	0,85	spīrgta	spīrgta	spīrgta	spīrgta
26	18	0,9	slima	slima	nobeig.	-
27	18	0,9	"	nobeig.	-	-
28	20	1,0	sp.	sp.	sp.	sp.
29	20	1,0	"	"	"	"
30	21	1,05	sl.	nobeig.	-	-
31	21	1,05	sp.	sl.	sl.	sl.
32	22	1,1	nobeig.	-	-	-

Parafina krāsni uzglabāts neosalvarsans jau bija noteikti pieņemies nāvīgumā, lai gan joda skaitlis izrādījās lielāks.

No 8 pelēm jau nobeidzās 4 peles, kaut iešķīrktā preparata atšķaidījums vājāks par zemāko robeždevi.

Tabele Nr. 10.

Neosalvarsans stāvējis vaļējā ampulā parafina krāsni
pie 56°. Joda skaitlis 15,4. Atšķaidījums 1 : 140.

Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
33	18	0,9	spīrgta	slima	nobeig.	-
34	18	0,9	"	spīrgta	slima	spīrgta
35	19	0,95	sl.	nob.	-	-
36	19	0,95	nobeig.	-	-	-
37	20	1,0	sp	sp.	sp.	sp.
38	21	1,05	sl.	sl.	nob.	-
39	21	1,05	sp.	sl.	sp.	sp.
40	22	1,1	nob.	-	-	-

Pēdējā serijā no 8 pelēm izdzīvoja tikai 3 gabalas un arī no tām visu laiku spīrgta palika tikai viena pele. Nobeidzas 5 peles.

6. Mēģinājums.

Mitruma un temperatūras iespaids.

Pēdējam mēģinājumam ņēmu 8 neosalvarsana stobriņus no tā paša klinikas iesaiņojuma un visiem ievīlējās kakliņu, galus nolauzu.

4 uzbēru uz Petri bļodiņām un viņām vienā malā stikla podiņos ieliku stāvus neizbērtās neosalvarsana ampulas.

Bļodiņas saliku uz koka klucīšiem, kuņi peldēja fotografu attīstīšanas bļodiņās ar ūdeni.

Šās bļodiņas ievietoju uz 24 stundām ledus skapī, termostātā pie 20°C. termostātā pie 37°C un parafina krāsnī pie 56°C. Visus aparatos jau 2 iepriekšējās dienas stāvēja minētās fotografu bļodiņas ar ūdeni, lai rastos vides ar piesatinātiem ūdens garaiņiem.

Otrā dienā izņēmu visas Petri bļodiņas, lai salīdzinātu neosalvarsanā notikušās pārmaiņas.

Ledus skapī noliktā bļodiņā izbērtais pulvers bija pieņēmis iesarkanu krāsu un nebija vairs tik irdens. Ampulas virskārta apmēram 0,5 mm. biezumā bija arī mainījusēs krāsā, bet pārējais stobriņa saturs palicis bez uzkrītošām pārmaiņām.

Pie 20°C stāvējušas Petri bļodiņas substance bija jau mitra, tumšsarkanā krāsā. Ampulas satura 3 mm. biezā virskārta bija mainījusēs krāsā no gaiš- līdz tumšsarkanai. Termostātā pie 37°C izbērtais pulveris bij izšķīdis. Šķīdums biezas konstances un brūnā krāsā. Arī ampulā viss saturs bij pieņēmis sarkanu krāsu.

Pie 56°C stāvējušā Petri bļodiņā atradu melnu, biezu šķidrumu, bet stobriņā tumšbrūnu salīpušu - šķīšanas stādijā pulveri.

Visas neosalvarsana porcijas izšķīdināju 18 k.ctm. divreiz destilēta ūdens, pie kam no to ampulu satura, kuņas atradās ledus- skapī pie 4°C un termostātā pie 20°C, uzmanīgi stobriņus pārzāgējis, centos noņemt tikai apakšējo nemainījušos daļu.

Pēc šo neosalvarsanu šķīdināšanas man uzkrīta, ka tumšie bojātie preparāti šķīdumos sāka atkrāsoties. Atkrāsošanās pakāpi Volfa

kolorimetra varēja novērtēt no 20% - 60%. Pēc 30-45 min. šķiduma krāsa sāka atkal palikt tumšāka.

Atskaitot minēto divu ampulu apakšējās daļas saturu, visos traukos neosalvarsans bija stipri mainījies kā joda skaitļa, tā arī nāvīguma ziņā. Pēc joda skaitļa noteikšanas pagatavoju ar 0,6% sāļšķidumu neosalvarsana atšķaidījumus 1 : 140 un tos iešķircu pelēm astes vēnā pa 6 gabalām no katras serijas. Tam salvarsanam, kurš 24 stundas bija stāvējis mitras parafina krāsns geraiņos pie 56^o, joda skaitlis izrādījās izbērtajam - 6,5, bet ampulā 7,8. Visas 16 peles no Nr.Nr. 41 - 52 nobeidzās, kāpēc tabeles nemaz nesastādīju.

Pie 37^o stāvējušam izkaisītam neosalvarsanam joda skaitlis bija 7,4, bet ampulā 9,2. Arī injicētās peles no Nr.Nr.53-64 visas nobeidzās, un tikai 2 peles, kurām iešķircu ampulas satura šķidumu, izdzīvoja līdz 3.dienai. Pārējo 4 ampulu satura rezultātus atzīmēju sekošās tabelēs.

Tabele Nr. 10.

Neosalvarsans 24 stundas atradies mitrumā izkaisīts uz Petri bļodiņas pie 20 ^o . Joda titris 9,2, atšķaidījums 1 : 140.						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
65	15	0,75	nobeig.	-	-	-
66	15	0,75	slima	slima	atspirg.	spirgta
67	19	0,95	nobeig.	-	-	-
68	20	1,0	slima	sl.	nob.	-
69	20	1,0	nob.	-	-	-
70	21	1,05	sl.	atsp.	spirgta	spirgta

No 6 pelēm līdz ceturtaī dienai izdzīvoja 2 peles.

Tabele Nr. 11

Neosalvarsans 24 stundas atradies mitrumā vaļējas ampulas dibenā pie 20°. Joda skaitlis 14,8. Atšķaidījums 1:1.

Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
71	16	0,8	spirgta	spirgta	spirgta	spirgta
72	16	0,8	"	slima	atspirg.	"
73	17	0,85	slima	"	nobeig.	-
74	19	0,95	sp.	sp.	sl.	sl.
75	19	0,95	sp.	nob.	-	-
76	21	1,05	sp.	sp.	sp.	sp.

Šinī serijā nobeidzās 2 peles, bet pārējās 4 izdzīvoja.

Tabele Nr. 12.

Neosalvarsans nostāvējis 24 stundas mitrumā, izkaisīts uz Petri bļodiņas ledusskapī pie 4°. Joda skaitlis 10,2. Atšķaidījums 1 : 140

Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
77	17	0,85	slima	nobeig.	-	-
78	17	0,85	spirg.	spirg.	slima	atspirg.
79	18	0,9	nobeig.	-	-	-
80	18	0,9	spirg.	slima	nob.	-
81	20	1,0	"	sp.	sp.	sp.
82	21	1,05	sl.	nob.	-	-

Šinī serijā nobeidzās 4 peles, pie dzīvības palika 2 peles.

Tabele Nr. 13.

Neosalvarsans nostāvējis 24 stundas mitrumā, vaļējas ampulas dibenā ledusskapī pie 4°. Joda skaitlis 14,8. Atšķaidījums 1:140

Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
83	16	0,8	spirgta	slima	slima	atspirg.
84	17	0,85	sp.	sp.	sp.	sp.
85	18	0,9	sp.	sl.	nobeig.	-
86	18	0,9	sl.	nobeig.	-	-
87	21	1,05	sp.	sp.	sp.	sp.
88	22	1,1	"	"	"	"

Pēdējā serijā nobeidzās 2 peles, bet vairāk par 4 dienām izdzīvoja 4 peles.

Erlich's ar Bertheim'u pēc salvarsana sintezes aizrādīja, ka viņu atrastais līdzeklis ir ļoti nepastāvīgs savienojums. Par atmosfēras gaisa, resp. viņa skābekļa nenoliedzamo nozīmi un kaitīgumu, bij izdevība pārliedzināties jau pie pašām savienojuma iepriekšējām reakcijām, kāpēc tām lika norisināties ^{āties} gaisam noslēgtās telpās un turpat sadalīja evakuētos stobriņos un aizkausēja. Tikko pilnīgais hermetiskums kaut kādi bija bojājies un gaisa preparātam piekļuvis, vairs reakciju beigās nav iespējams iegūt irdeno dzelteno salvarsana pulveri, bet brūnu, pat melnu dažādas redukcijas pakāpes savienojumus ar nepastāvīgām, bet nāvīgām īpašībām.

Par tādu pašu gaisa skābekļa iespaidu pārliedzinājās citi ķīmiķi, kā Kahn's, Knoll's, Poulen's, Cechslin's un citi. Neskatoties uz lielajām pūlēm un visnopietnāko uzmanību, pirmā laikā iegūtā salvarsana savienojumu īpašības izrādījās nepastāvīgas, lai gan viņu pagatavošanas veidā un paņēmienos mēģināja stingri pieturēties pie vienas un tās pašas kārtības. Pārliedzināti piedziņojumos pie citu sintezētu ķīmisku savienojumu īpašībām, ķīmiķi domāja, ka salvarsana savienojumus izdodas iegūt pastāvīgus un noteiktus, tikai viņi samaitājas vēlāk uzglabājot vai pielietojot mēģinājumos vai pie cilvēkiem.

Ka salvarsana bojāšanās galveno lomu spēlē gaisa skābeklis, par to neviens nešaubījās. Arī arsenobenzola iesaiņojumus sūta līdzīgi starp citiem aizrādījumu, ka šis preparāts par visām lietām ir jāglābj no gaisa.

Neosalvarsanam nāca līdzīgi sekošie aizrādījumi: "Neosalvarsans ir ļoti jutīgs pret atmosfēras gaisu un, skābeklim piekļūstot, ļoti ātri, ^{un} stipri pieņem nāvīgumā. No ārējā izskata šo pārmaiņu nav iespējams konstatēt, jo krāsa un šķīšanas spējas paliek nemainījušās. Tikai mēģinājumos ar dzīvniekiem ir iespējams viņa nāvīguma pieņemšanos konstatēt.

Tāpēc neosalvarsanu iekausē stikla ampulās, kuras pildītas ar indiferentu gāzi un tikai šīnī originalā iesaiņojumā viņš ir pasargāts no oksidēšanās un uzglabājas neierobežotu laiku nemainīties. Transportā bojāto un tāpat agrāk attaisīto ampulu saturu

nedrīkst pielietot pacientiem, jo ar to viņiem var rasties lielas briesmas. Pēdējā laikā iesaiņojumos atrodam jau mazliet mainītu pavadrakstu. Viņā neosalvarsana ķīmiski-fizikalās īpašības ir apzīmētas sekoši : neosalvarsans ir dzeltens pulvers ar īpatnēju smaku, ļoti viegli šķīstošs ūdenī neītrālā šķīdumā. Neliela starpība substances krāsā nav bīstama, viņai ir fizikāli cēloņi. Neosalvarsana iedarbojošās sastāvdaļa, blakus neorganiskiem sāļiem, ir m-diamino-p-dioksiasenobenzolsulfoksilata natrijs.

Neosalvarsans ir ļoti jūtīgs pret atmosfēras gaisu un piekļūstot skābēklim, maināmi pieņem toksiskumā. Tāpēc neosalvarsans ir iepildīts evakuētās jeb ar indiferentu gāzi pildītās ampulās un tikai šinī originalā iesaiņojumā ir pasargāts no oksidēšanās procesiem, kāpēc uzglabājas neierobežotu laiku nemainīties. Arī citu valstu ķīmiķi nav grozījuši Vācijā dominējošos ieskatus par neosalvarsana šķelšanos un visi autori atzīmē, ka arsenobenzoliem piemīt ārkārtīgi lielas izmaiņās tieksmes.

Savā pirmā mēģinājumā negaidoti guvu pavisam citu iespaidu neosalvarsanam, stāvot 6 nedēļas vaļējā ampulā, nevarēju konstatēt lielas izmaiņās, t.i. uzkrītošas nāvīguma pieņemšanās.

Varēja rasties aizdomas, ka ampulas tievo galu nozāgējot, viņas satura apkārtnes apstākļi daudz nemainās. Caur nolauzto galu evakuētā stobriņā ieplūst gaiss, bet samērā mazā kvantumā. Ampulas šaurais kakliņš kavē neosalvarsanu apņēmuša gaisa apmaiņu ar apkārtējo gaisu un tā pasargā viņu no pārmaiņām nepieciešamā skābēkļa pieplūšanas.

Tāpēc otrā eksperimentā šo varbūtību izslēdzu, uzkaisot neosalvarsanu uz Petri bļodiņas dibena.

Kā redzams no mēģinājuma rezultātu apzīmējuma II. tabelē, truši ar injicētu svaigi attaisītā stobriņa neosalvarsanu, tā arī no vaļēji uzglabāta preparata šķīduma palika spīgti. Ņekojot dzīvnieku svaram pa novērošanas laiku, kam daži autori kā Myttenaere's mēģinājumu novērtēšanā piešķir lielu nozīmi, varētu rasties iespaids, ka vaļējais preparats ir guvis pozitīvas īpašības, jo truši Nr. 14 un 19. ir svarā mazāk zaudējuši, kā Nr. 7 pēc svaigi izšķīdināta neosalvarsana injekcijas.

Šīs paradoksalās parādības cēlonis gan citur meklējams.

Pēc mēģinājuma visus trīs trušus atstāju vienā būrītī. Trusis Nr.7 kā mazākais un vājākais, tika nobīdīts no labākā kumosa. Arī būrītī, griežot ceļu stiprākajiem trušiem, viņš kustībām varēja patērēt vairāk enerģijas. Vispārīgi kustoņu eksperimentos dzīvsvara pārmaiņām nevarētu ierādīt izcilus vietas. Kustoņu barošanās procesi ir atkarīgi no ļoti daudziem apstākļiem, kurus mēģinājumos nav iespējams kontrolēt.

Tā kā gaisa apmaiņas apjomu nevarēju kontrolēt, un varēja rasties aizdomas, ka ap izmēģinājamo neosalvarsana pulveri ir radusies gaisa kārtā, kura līdzīgi sferoidālam stāvoklim, substanci pasargā no skābekļa kaitīgā iespaida, es trešā mēģinājumā to ievietoju uz 48 stundām kratāmā aparatā. Kratāmā aparatā izmēģināmais pulveris pastāvīgi jaucās ar svaigiem gaisa slāņiem, kāpēc skābekļa iespaidam šķēršļu nebija.

Mēģinājumu rezultāti 3. tabelē rāda, ka vajējā neosalvarsana nāvīguma pieņemšanos nevarēja konstatēt.

Literaturā eksperimentu, kuri noskaidrotu atmosfēras gaisa un arsenobenzolu substances attiecības, neatradu. Tikai 1912. gadā Ehrlich's ar Bertheim'u izsakas: "Līdz ar visiem arsenobenzolu savienojumiem sālskabajam diaminodioksiarsenobenzolam (Salvarsanam) piemīt vieglas oksidēšanās īpašība. Ja viņu dara pieejamu gaisam, tad tūdaļ viņā rodas aminooksifenilarsinoksids. Šim apstāklim praktiskai pielietošanai, kā dziedināšanas līdzeklim, ir ļoti liela nozīme, jo aminooksifenilarsinoksids ir 20 reizes nāvīgāks par salvarsanu."

Jādomā, ka Bertheim'a lielā autoritāte arsenobenzolu savienojumu jautājumos iedvesa arī vēlākiem mēģinātājiem viņa ieskatu, kuram piekrita bez pretrunas.

Tikai D. Blumentals IV. starptautiskā kara medicīnas kongresā 1927. g. aizrāda, ka arsenobenzoli substancē ir stabils savienojums.

Tai pašā vasarā, kad daļu mēģinājumu jau biju pabeidzis, Frankfurtē uzzināju, ka šā jautājuma noskaidrošanai ir eksperimentējis "Georga-Speyerhaus" ķīmiķis Ernst Maschmanns, kurš izmē-

ģinājis tīra skābēkļa iespaidu uz arsenobenzola derivātiem.

Publicējot savus eksperimentus 1926.gada rudenī, viņš iesāk: "Tā kā, cik man zināms, līdz šai dienai nav vēl bijuši eksperimenti, kuŗi mēģinātu noskaidrot molekularā skābēkļa iespaidu uz arsenobenzoliem, es esmu mēģinājis šo robu aizpildīt un noskaidrot, vai patiesi arsenobenzolu jūtīgums pret skābēkli ir tik liels, kā mēdz spriest. Varbūt precīzos izmērojumos būtu iespējams uziet viņu nāvīguma svārstīšanās iemeslu jeb iemeslus. Jo vairāk tāpēc, ka līdz šim valda uzskats, ka še galvenā lomu spēlē zem gaisa iespada izveidojušies arsenooksīdi, kuŗa pareizība nav vēl pierādīta".

Savus novērojumus viņš izdarījis komplicētā Willstätter'a aparatā, kuŗu pēdējais konstruējis katalitiskas hidrēšanas noteikšanai. Šā aparata kratāmā bumbā ievietotais pulveris, un vēlāk šķīdums atstāts visu laiku skābēkļa atmosfērā, un patērētā skābēkļa volumetriskais daudzums atzīmēts. Mēģinājumos aparats kratījies dienāš, bet naktīs apturēts.

Lai mēģinājumu rezultāti iegūtu pārliecību, ka viņos nav noteicoša loma kādam nejāušam blakus apstāklim, Maschmann's izveidis 2 mēģinājumus, kuŗu rezultāti atzīmēti sekosā ^{jo} tabelē.

Tabele Nr. 14

I z m ē ģ i n ā t i e a r - s e n o b e n z o l i	Uzņemtā skābēkļa daudzums kubikcentimetros. 6 grami substances 7 dienu laikā pie 0° un 760 m/m sp.	
	A. mēģinājums	B. mēģinājums
Arsenobenzols (Baze)	savienojas ar eksploziju.	
Arsenofenilglicins	33,3	35,3
Salvarsans	12,4	15,5
Salvarsannatrijs	19,7	23,5
Salvarsanglicins	18,5	13,0
Neosalvarsans	21,4	22,6
Sulfoksilsalvarsans	16,0	17,5
Arsalīts (tetrachlorhidrats)	9,0	10,0
Silbersalvarsans	17,2	19,5
Neosilbersalvarsans	19,8	21,4

Analizējot savienojumus pēc mēģinājumiem, viņam ne reizes neizdevies uziet arsenooksīdu.

Savus mēģinājumus Maschmann's rēzumē sekoši: Salvvarsana un viņa derivātu pulveru indiferece pret molekularo skābēkli atļauj jautājumā par šo preparātu nāvīguma svārstīšanās iemesliem būt citādās domās. Tā kā mēģinājumos nav pamata arsenooksīdu izveidošanai, tad normalos apstākļos atrodošos preparātu nāvīguma svārstīšanās nevar celties no arsenooksīdu tapšanas zem gaisa skābēkļa iespaids.

Runājot par neosalvarsanu, kurš pie mēģinājumiem krāsā nebija mainījies, viņš atzīmē, ka salīdzinot ar salvvarsanu lielākais daudzums uzņemtā skābēkļa ir izskaidrojams ar brīvā hiraldita piemaisījumu. Neosalvarsana krāsa visā mēģinājuma laikā palika neizmainījusies. Vispār ir zināms, ka neosalvarsans atstāts vaļējs gaisam, pēc kāda laika nokrāsojas un paliek sarkanbrūns. Krāsas mainīšanās cēlonis ir sulfoksilata grupas un brīvā hiraldita šķelšanās parādība, bet ne arsenogrupas oksidācijas process.

Tie fizikālie eksperimenti pastiprina manus novērojumus, ka arsenobenzoli, resp. neosalvarsans, sausā veidā ir stabils savienojums.

Apstākļi, ka ieplaisājušas ampulas saturu mēs atrodam stipri mainījušos jau pat krāsā, neapgāž šādu apgalvojumu.

Nav zināms, cik ilgi viņās neosalvarsans ir atradies. zem gaisa iespaids un kādos atmosfēras apstākļos viņa ir stāvējusi.

Parastos klinikas, ambulances un ārsta kabineta apstākļos ieplīsušas jeb pārplīsušas neosalvarsana ampulas saturs ilgāku laiku paliek nebojājies.

Tāds preparāts atzarda/^{mies} dažas minutes, stundas, pat dienas zem gaisa iespaids, ir vēl lietojams terapeitiskos nolūkos un viņa iznīcināšanai nav pamata. Ceturtais mēģinājums norāda, ka neosalvarsans ir gan viegli šķīstošs pulvers, bet viņa higroskopiskums ir pārspīlēts.

Parastā istabas sausā gaisā viņš nepievelk mitruma, bet piesātinātā mitrā gaisā ūdens garaiņi nosēzdamies izšķīdina pulvera virskārtu, kurā iesākas savienojuma šķelšanās process.

Mitrumam ir ļoti liels iespaids uz neosalvarsanu, ja preparāts ir izkaisīts plānā kārtiņā. Tad drīzi pārmaiņas no virskār-

tas pāriet uz visu substanci, turpretīm ampulā apmierinājas ar nelielu daļu. Līdz ar to pieņemams preparata nāvīgums, kā redzams no 4. tabeles.

Nelielas temperatūras svārstīšanās apdzīvojamo telpu robežās uz neosalvarsanu neatstāj iespaidu.

Augstāka temperatūra jau iespaido neosalvarsana substanci, sevišķi viņa fizikalās īpašības - šķīšanas spējas. Vaļējās ampulās šis process šķiet noris ^{ināmiēs} drūsku intensīvāki. Vai šē t² palīgā nāk gaisa skābeklis, vai parastais mitrums, grūti ir noteikt.

Kā redzams 7., 8. un 9. tabelēs, tad arī nāvīgums manāmi pieņemams. Maz mainījies joda skaitlis liek domāt, ka šā nāvīguma pieņemšanās galvenais izteicējs ir fizikalās pārmaiņas un nevis dziļākas pārmaiņas preparata ķīmisko savienojumu raksturā. Sevišķi ātri neosalvarsana bojāšanās process noris ^{inās} kad abi kaitīgie momenti - mitrums ar augstu temperatūru - savienojas, kā redzams pēdējā mēģinājuma rezultātos.

B. M ē ģ i n ā j u m i a r n e o s a l v a r s n a š ķ ī d u m i e m.

7. M ē ģ i n ā j u m s.

Vaļēja šķīduma bojāšanās.

Neosalvarsana ampulai ar 4,5 gr. satura aizvīlēts un nolauzts gals, izbērts 3,0 gr. substances un vaļējais gals aizlipināts ar zīmoglaku. Nosvērtie 3 gr. substances izšķīdināti 8.ctm. augstā un 4.ctm. platā sveramā glāzītē 30 k.ctm. divreizdestilētā ūdenī. Šķīdinājums atstāts uz galdiņa laboratorijas vidū, lai saules stari un temperatūras maiņas to neiespaidotu. Glāze pārklāta ar baltu zīda papīri, lai putekļi nesēstos šķīdumā.

Jau pēc pusstundas varēja novērot šķīduma krāsas mainīšanos, kuŗa sākās no viņa virsmas. Krāsa palika arvien tumšāka un no virsmas virzījās uz leju.

Pēc četrām dienām, kad šķīdums bij viss palicis brūns un sākās rasties nogulsnes, es nolēmu izmēģināt viņa nāvīgumu.

Attaisījis aizlipināto stobriņu no viņa 0,1 gr. substances noņemu joda titra noteikšanai, bet 1,0 gr. izšķīdināju 10 k.ctm. divreiz ¹destilēta ūdens.

Ar stikla spieķīti izmaisījis tumšo agrāk pagatavoto šķīdumu, 1 k.ctm. no viņa noņemu joda skaitļa noteikšanai, bet no atlikušā lēni iešļircu auss venās 3 trušiem pa 0,15 gr. uz kilograma dzīv.svara. Paraleli no svaigā šķīduma iešļircu auss venā vienam trusim 0,2 gr. uz kilograma svara.

Rezultāti atzīmēti sek^{jo}šā tabelē:

Tabele Nr. 15.

Dzīvnieka apzīmējums	Pelēks trusis birka Nr.18	Melns trusis birka Nr.15	Tumšpelēks trusis birka Nr.17	Baltraibs trusis birka 16
Dzīvsvars gramos	2320	1650	2100	1900
Šķīdums	v a ļ ē j i s t ā v e j i s			svaigi pagatavots
daudzums k.ctm	3,48	2,48	3,15	3,8
Joda skaitlis	8,2	8,2	8,2	16,2
Injekcijas sekas	Pēc injekcijas prostracija. Spont.urinēš. Pēc 2 st.mēģina celties	Pēc injekcijas prostracija. Pēc 10 min.nobeidzas krampjos	Pēc injekc. prostracija. Pēc 1 stund. mēģina piecelties	Pēc 5 min. paliek guļot. Noguļ 1/2 stundu, ātri elpojot
I.dienā	visu dienu guļ	-	uz vakaru pieceļas, pakājkājas paralizētas	maz ēd
II. "	nobeidzies	-	mēģina celties, dzer, bet neēd	ēd un ir spirts
III. "	-	-	nobeidzas	spirts
IV. " svars	-	-	-	1800
V. "	-	-	-	spirts
VI. "	-	-	-	"
VII. " svars	-	-	-	1750
VIII. "	-	-	-	spirts
IX. " svars	-	-	-	1700
X. "	-	-	-	spirts
XI. "	-	-	-	"
XII. " svars	-	-	-	1740
XIII. "	-	-	-	spirts
XIV. "	-	-	-	"
XV. " svars	-	-	-	1800

Nobeigušies truši netika secēti. Pēc piecpadsmit dienu novērošanas ceturtnam trusim piepotēju stafilokokus, viņu virulences noteikšanai.

Trauka platuma iespaids.

Vienai neosalvarsana ampulai ar 4,5 gr. preparata aizvīlēju un nolauzu kaklu. 4,2 gr. substances izšķīdināju 105 k.ctm. divreiz-destilēta ūdens 250 k.ctm. tilpuma ķīmiskajā glāzē, viegli līgojot. Kad pulveris uzmanīgi uzbārstot uz ūdens virsmas bij viss izšķīdis, šķīdumu lēni samaisīju ar stikla spieķīti un uzmanīgi bez skalināšanas ielēju pa 50 k.ctm. divos sausos sterilos mēģinājumu cilindros ar 1,6 un 3,3 ctm. diametrā, gradētus pēc tilpuma ik pa 1 k.ctm. Cilindrus, pārklājis ar baltu zīda papīri, atstāju laboratorijā uz galda 3 dienas. Tad, šķīdumus aplūkojot, varēju atzīmēt, ka viņiem abiem no virsas ir izmainījusies krāsa. Mazākajam cilindrim krāsa līdz 48,5 atzīmējumam bij tumšbrūna un tad sāka palikt gaišāka dziļākos slāņos. Sākot no 46,5 atzīmējuma krāsas mainīšanos nevarēju konstatēt. Lielākajā cilindri tumšā krāsa sniedzās līdz 40. strīpiņai, bet krāsas vielu mainīšanos varēja novērot līdz 31,0. Zem tās šķīduma krāsa bij palikusi nemainījusies.

Abus šķīdumus, pārlējis 100 k.ctm. tilpuma ķīmiskā glāzītē, uzmanīgi sajaucu ar steriliem stikla spieķīšiem. No abām glāzītēm noņēmu pa 2,5 k.ctm. joda skaitļa noteikšanai, bet pārējos šķīdumus izlietoju iešļirkšanai, ^{auss venās} trušiem pa 5 k.ctm. uz 1 klgr. dzīvsvara, ~~XXXXXX~~ 3 trušiem no katra šķīduma.

Rezultāti atzīmēti sekošā tabelē.

Tabele Nr. 16.

Dzīvnieka apzīmējums	Pelēks trus birka 29	Melnš tr. birka 27	Tumšpelēks birka 25	Pelēks tr. birka 26	Balts tr. birka 22	Pelēks birka 23
Svars gram.	2730	2450	1900	2250	2100	2050
Šķīdums	platā cilindri			šaurā cilindri		
Āudzums k.ctm.	13,6	12,4	9,5	11,3	10,5	10,3
Joda skaitl.	9,4	9,4	9,4	13,2	13,2	13,2
Injekcijas sekas	Prostracija 2 stund., mēģina celt.	Prostracija nobeidzas krampjos	Prostrac. spontana urinēš.	ātra elpoš. pēc 8 min. apgulstas nogul 1½ st.	ātra elp. pēc 10 m. apgulstas nogul 2 st.	ātra el pēc 5 m apgulst defekac
I. dienā	paķalkājas paralizēt.	-	galvu griež uz sāniem	dzer, neēd	neēd, dzer	paķalkājas par
II. "	neēd	-	neēd	ēd sienu	ēd sienu	dzer
III. "	nobeidzas	-	neēd	noguris	atspirg.	sāk ēst
IV. d. svars			nobeidz.	1950	1925	1875
V.				sabozies	spirgt.	neēd
VI.				maz ēd	"	nobeidz.
VII. svars				1875	1930	-
III.				labojas	spirgt.	
IX.				spirgtāks	"	
X. svars				1900	2000	
XI.				spirg.	spirg.	
XII.				"	"	
III. svars				1950	2060	
XIV.				spirg.	spirg.	
XV.				gurdien.	"	
XVI. svars				2010	2090	

Tie truši, kuriem iešļircināju neosalvarsana šķīdumu no lielākā cilindra, visi nobeidzās. Pēc mazākā^{jā} cilindri turētā šķīduma injekcijām truši pārcieta diezgan grūti pēcoperācijas gaitu. Viens no viņiem nobeidzās, bet divi pamazām atlabojās.

9. M ē g i n ā j u m s.

Šķīduma koncentrācijas nozīme.

Neosalvarsana ampulai ar 4,5 gr. satura ievīlēju kaklu un to nolauzu. Ķīmiskā glāzē 100 k.ctm. tilpuma, kurā bij atzīmēts 45 k.ctm. tilpums, ielēju 30 k.ctm. svaiga divreizdestilēta ūdens un uz tā virsmas lēni izbārstīju no attaisītās ampulas neosalvarsanu. Lielākā daļa substances izšķīda. Nogrimušās nelielās nogulsnes izšķīdināju uzmanīgi apjaucot ar sterilu stikla spieķīti. Papildījis šķīdumu līdz 45 k.ctm. atzīmējumam, no tā uzmanīgi ielēju pa 20 k.ctm. divos mērojamajos cilindros ar 200 k.ctm. tilpuma.

Vienā cilindri šķīdumu atstāju pagatavotā koncentrācijā, bet otru piepildīju ar svaigu divreizdestilētu ūdeni līdz 100 k.ctm. atzīmējumam. Abus cilindrus pārklājis ar zīda papīri, atstāju laboratorijā uz galda.

Pēc trijām dienām varēju atzīmēt, ka abos cilindros šķīdumu virsējā kārtā pieņēmusi tumšu krāsu.

Izmainījušās krāsas kārtas biezums bij stiprākājam šķīdumam 4 ctm., bet vājākājam 6 ctm.

Abu cilindru šķīdumus uzmanīgi pārlēju sterilās sausās glāzītēs. Samaisījis ar stikla spieķīti, noņemu no 10% šķīduma 1 k.ctm, bet no 2% šķīduma 5 k.ctm. un noteicu viņiem joda skaitli. No atlikušiem šķīdumiem iešļircu auss venās trim trušiem pa 0,2 gr. uz kilograma dzīvsvara, kopā 6 trušiem. Divprocentīgam šķīdumam pieliku 0,3% natr. chlorati.

Injekcijas rezultāti atzīmēti sekošā^{jo} tabelē:

Tabele Nr. 17

Dzīvnieka apzīmējums	Pelēks tr. birka 52	Tumšpelēks birka 50	Melns tr. birka 57	Gaišpelēks birka 59	Raibs tr. birka 58	Balts tr. birka 58
Dzīvsvars gramos	2415	2230	1920	1620	1710	1550
Šķidums	10%	10%	10%	2%	2%	2%
daudz.k.ct.	4,8	4,5	3,8	16,2	17,10	15,5
Joda skaits	10,1	10,1	10,1	12,6	12,6	12,6
Injekcijas sekas	Prostrac. spontana defekacija	prostrac. spont.urin. krampji	prostrac. pakāļkāju paralize	prostracija spontana urinēšana	gurdens pēc injekc. urinēšana	prostrac. spontana urinēšana
I.dienā	uz vakaru ceļas kājās	nobeidz.	pakāļkājas nespēcīgas	gurdens	sāk atspirgt	gurdens
II. "	daudz dzer	-	ļoti gurdens	sāk ēst	ēd un dzer	atspirgst
III. "	sāk ēst	-	nobeidz.	spirgts	spirgts	spirgts
IV. svars	2110	-	-	1480	1520	1320
V. dienā	spirgts	-	-	spirgts	sp.	sp.
VI. "	"	-	-	"	"	"
VII. svars	2070	-	-	1510	1530	1340
III. dienā	sp.	-	-	sp.	sp.	sp.
IX. "	paliek gurdens	-	-	"	"	"
X. svars	2020	-	-	1560	1515	1360
XI. dienā	gurdens	-	-	sp.	neēd	sp.
XII. "	neēd	-	-	sp.	caureja	"
III. svars	2000	-	-	1580	1420	1420
XIV. dienā	nobeidz.	-	-	sp.	neceļas	sp.
XV. "	-	-	-	sp.	nobeid.	sp.
XVI. svars	-	-	-	1600	-	1475

Visi 3 trīs truši, kuriem injicēju koncentrēto šķidumu, drīzi nobeidzās, tikai viens izdzīvoja līdz 14.dienai.

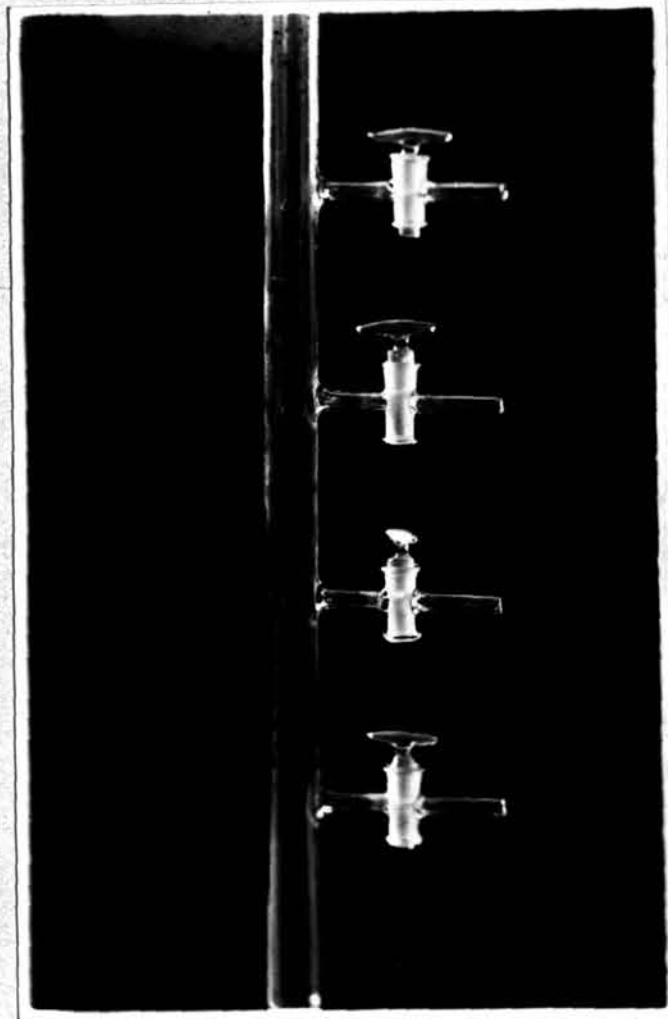
Trušiem, kuriem injicēju divprocentīgo šķidumu bija, salīdzinot ar agrākiem mēģinājumiem, pēcoperācijas laiks grūtāks. Tomēr viņi atspirga, tikai viens nobeidzās 15.dienā.

Pie minētā truša sekcijas varēju konstatēt zarnu gļotādiņas hiperemiju, bet citu patalogisku pārmaiņu neatradu. Vai attīstījies enteritis bij vedams sakarā ar neosalvarsana injekciju, un cik liela nozīme pēdējai, grūti noteikt. Izmeklējis urina un zarnu saturu, viņos arsena neatradu.

10. M ē ģ i n ā j u m s.

Pārmaiņas dažādos slāņos.

Sausā, sterilā 250 k.ctm. tilpuma ķīmiskā glāzē, kurā iepriekš bij atzīmēti un atmērīti 100 k.ctm. tilpuma, ielēju 80 k.ctm. divreizdestilēta ūdens. Paņēmu 3 neosalvarsana ampulas ar 4,5 gr. pulvera, ievīlēju un nolauzu kaklus. Saturu sabēru stikla bļodiņā un samaisīju. No maisījuma 10 gr. uzmanīgi uzkaisīju uz ielietā



ūdens virsmas. Lielākā neosalvarsana daļa grimstot izšķīda, Ne-
lielas atliekas, kuņas nogulās uz glāzes dibena, izšķīdināju, apjauk-
dams ar sterila stikla spieķīti. Atlikušo neosalvarsanu iebēru
vienā ampulā un to aizlipināju ar zīmoglaku. Sagatavoto šķīdumu
papildināju ar divreizdestilētu ūdeni līdz 100 k.ctm. atzīmējumam
un vēl samaisīju ar to pašu spieķīti. Pagatavoto šķīdumu ielēju
speciāli šim nolūkam firmas Apel pagatavotā cilindri, kuram pēc
katra 20 k.ctm. tilpuma ietaisīts stikla krāns. Šo aparātu ar
neosalvarsana šķīdumu, iespiestu statīvā un pārklātu ar zīda pa-
pīri, atstāju laboratorijā. Pēc 3 dienām varēju atzīmēt, ka puse
no šķīduma vairs augšējā krāna, ir pieņēmusi tumšu krāsu. Krāsas
mainīšanās, kuņa pakāpeniski mazinājās, varēju vēl konstatēt līdz
pusei starp augšējo un nākošo krānu. Pārējā šķīduma krāsas mainī-
šanās, salīdzinot ar atstātā neosalvarsana maisījuma 10-procentīgu
šķīdumu, nevarēju konstatēt.

Atsevišķus slāņus, sākot no augšējā, caur krāniem nolaidu
25 k.ctm. tilpuma sveramos trauciņos ar stikla korķiem sekojošā
kārtībā:

Uzmanīgi, lai nesatricinātu cilindri, attaisījis virsējo
krānu, notecināju vairs viņa atrodošos šķīdumu un iepildīto trauci-
ņu, aiztaisījis ar korķi, apzīmēju ar Nr. 5.

Kad šķīdums vairs pa krānu netecēja, tad no palikušā šķīduma
virsmas uzmanīgi nosūcu ar kapilārā izvilkta pipetes galu 3 k.ctm.
palikušās viņa virskārtas, pēc kam pārējo šķīdumu nolaidu caur nā-
košo krānu. Iepildīto trauciņu apzīmēju ar Nr. 4. Tā to turpināju
līdz pēdējam slānim, kuru izņēmu ar pipeti un apzīmēju ar Nr. 1.
Ar kapilāro pipeti nosūktos virsslāņus neraisīju trauciņos, bet
tos izlēju.

No katra trauciņa pa 1 k.ctm. noņēmu joda skaitļa noteikša-
nai, bet pārējo izlietoju nāvīguma noteikšanai pie trušiem. Šim
nolūkam no katra trauciņa iešļircu 3 trušiem pa 0,2 gr. uz 1 ki-
lograma dzīvsvara.

Mēģinājuma rezultāti atzīmēti tabelēs Nr. 18, 19 un 20.

Tabele Nr. 18.

Truša apzīmējums birkas Nr.	Pelēks	Pelēks	Melns	Raibs	Melns	Pelēks
Dzīvsvars gramos	32 2450	29 2320	41 1950	34 2310	28 2610	31 1850
10% šķīdin. daudzums	Nr.5 4,9	Nr.5 4,6	Nr.5 3,9	Nr.4 4,6	Nr.4 5,2	Nr.4 3,7
Joda skaitl.	8,8	8,8	8,8	12,2	12,2	12,2
Injekcijas sekas	prostracija pēc 1½ st.	prostrac. urinēšana pēc 2 st. atspirgst	prostrac. caureja pakārkāju paralīze	pēc 10 m. apgulst. nogul 1½ stund.	pēc 12 min.ap- gulstas nogul 45 min.	pēc 15 min. apgulstas, spont.urin. nogul 1 st.
I.dienā	-	neēd	dzer	ēd sienu	neēd, dzer	ēd auzas
II. "	-	krampjos nobeidz.	neēd, gul nobeid.	ēd, dzer	ēd	ēd labi
III. "	-	-	-	gurdens	sāk at- spirgt	spirgts
IV. svars	-	-	-	2050	2480	1710
V. dienā	-	-	-	ātrāk el- po, gurd. spirgtāks	sp.	spirgts
VI. "	-	-	-	-	spirg.	"
VII. svars	-	-	-	1980	2500	1760
VIII. dienā	-	-	-	spirg.	sp.	sp.
IX. "	-	-	-	"	"	"
X. svars	-	-	-	2010	2520	1780
XI. dienā	-	-	-	spirgt.	sp.	sp.
XII. "	-	-	-	"	"	"
XIII. svars	-	-	-	2065	2540	1810
XIV. dienā	-	-	-	sp.	sp.	sp.
XV. "	-	-	-	"	"	"
XVI. svars	-	-	-	2050	2520	1810

Tabele Nr. 19

Truša apzīmējums birkas Nr.	Pelēks	Tumšs	Pelēks	Balts	Pelēks	Raibs
Dzīvsvars gramos	30 2250	33 2100	36 1930	38 2320	44 2220	42 2020
10% šķīdin. daudz.kctm.	Nr.3 4,5	Nr.3 4,2	Nr.3 4,0	Nr.2 4,6	Nr.2 4,5	Nr.2 4,0
Joda skaitl.	14,2	14,2	14,2	16,9	16,9	16,9
Injekcijas sekas	ātra elpoš. pēc 15.min. apg.nogul 1½ stund.	ātra elp. pēc 12 m. apg.nogul 1 st.	ātra elp. pēc 10 m. apg.nogul 45 m.	ātra elp. pēc 10 m. apg.,nogul 2 st.	ātra elp. pēc 15 m. apg.,nogul 1 st.	ātra elp. pēc 20 m. apg.,nogul ½ st.
I.dienā	noguris, neēd	ēd	noguris	sāk ēst	dzer,neēd	spirgts
II. "	sāk ēst	ēd,dzer	sāk ēst	ēd	sāk ēst	"
III. "	spirg.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
IV. svars	1980	1910	1760	2150	2110	1880
V. dienā	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
VI. "	"	"	"	"	"	"
VII. svars	2060	1980	1810	2230	2000	1860
VIII. dienā	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
IX. "	"	"	"	"	"	"
X. svars	2115	2020	1800	2270	2020	1850
XI. dienā	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	nobeidz.
XII. "	"	"	"	"	"	-
XIII. svars	2200	2040	1890	2360	2040	-
XIV. dienā	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	-
XV. "	"	"	"	"	"	-
XVI. svars	2200	2075	1910	2375	2120	-

Tabele Nr. 20.

Truša apzīmējums birkas Nr.	Pelēks	Tumšs	Melni raibs
Dzīvsvars	39	37	35
gramos	2110	1910	1875
10% šķīdināj daudz.k.ctm.	Nr.1 4,2	Nr.1 3,8	Nr.1 3,8
Joda skaitl.	14,8	14,8	14,8
Injekcijas sekas	ātra elpošana, pēc 12 min. apgust.noguļ 1½ stund.	ātra elpošana, pēc 15 min. apgulstas, noguļ 1 stundu	ātra elpošana, pēc 18 min. apgulstas, noguļ ½ stundu
I. dienā	noguris	noguris	spirgts
II. "	sāk ēst	spirgtāks	"
III. "	spirgts	spirgts	"
IV. svars	1910	1800	1650
V. dienā	sp.	sp.	sp.
VI. "	"	"	"
VII. svars	1900	1860	1620
VIII. dienā	sp.	sp.	sp.
IX. "	"	"	"
X. sv."	1910	1910	1675
XI. "	sp.	sp.	sp.
XII. "	"	"	"
XIII. svars	2020	2030	1745
XIV. dienā	sp.	sp.	sp.
XV. "	"	"	"
XVI. " sv.	2075	2090	1820

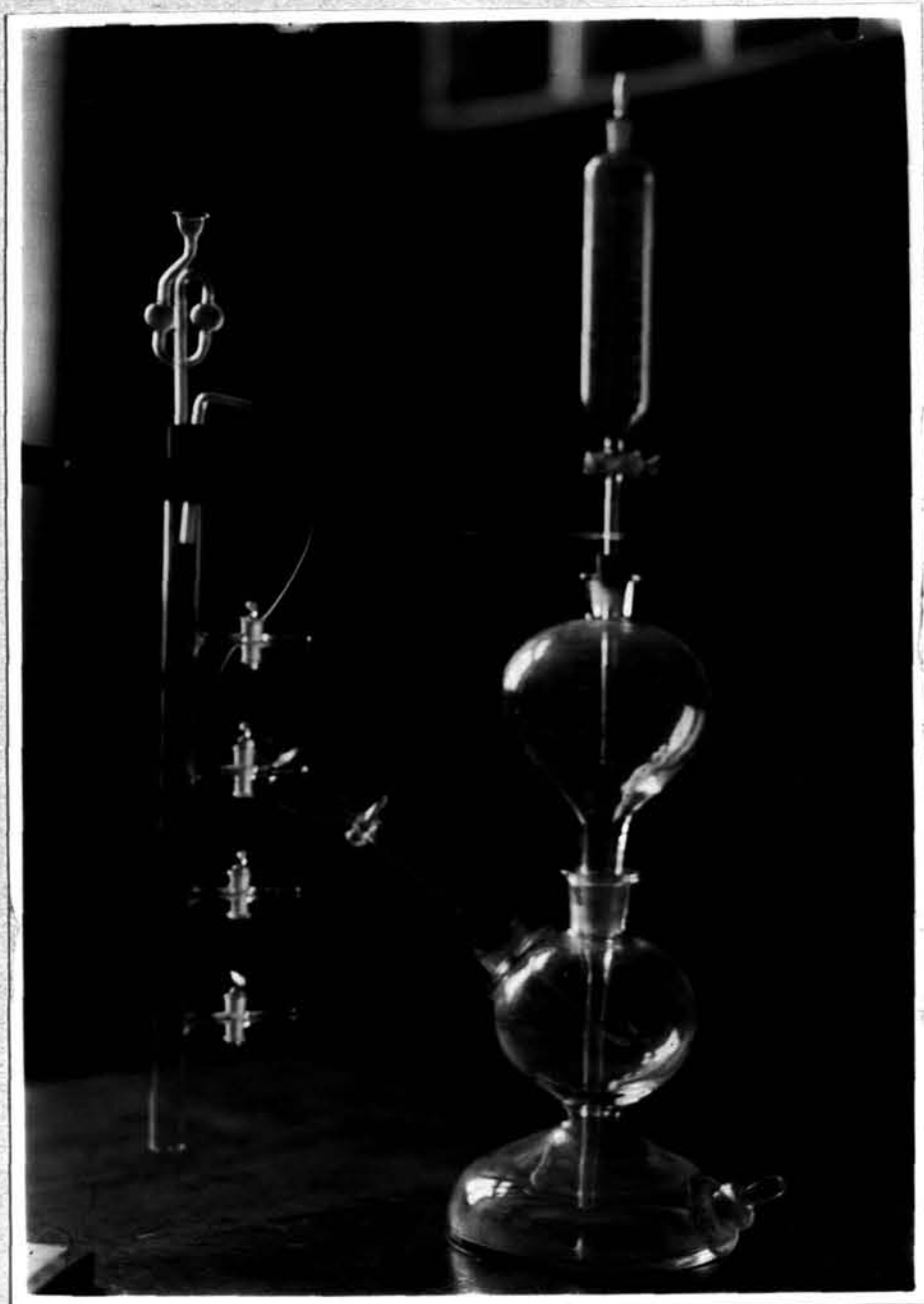
Šai mēģinājumā visi truši, kuriem iešļircu neosalvarsana šķīdumu no augšējā slāņa, nobeidzās. Nākošo slāni dabušie truši gan palika dzīvi, bet viņiem varēja novērot lielākus traucējumus. Pārējie truši injekciju panesa viegli un drīz atspirga. Tikai trusis Nr. 42, kuram iešļircu no šķīduma Nr.2, pilnīgi atspirdzis, devītā dienā saslima un vienpadsmitā dienā nobeidzās.

Pie obdukcijas viņam konstatēju lebulāro plaušu karsoni.

11. M ē ģ i n ā j u m s .

Gaisa skābēkļa iespaids.

Trijām neosalvarsana ampulām ar 4,5 gr. satura aizvilēju un nolauzu kaklus. Ķīmiskā glāzē 250 k.ctm. tilpuma, kurā jau iepriekš bij atzīmēts 100 k.ctm. tilpums, ieleju 75 k.ctm. svaiga divreiz destilēta ūdens. Attaisīto ampulu saturu izbēru sausā sterila stikla bļodīnā un ar sterilu stikla spieķīti uzmanīgi samaisīju. No maisījuma atbēru 3,5 gr. vienā ampulā un to aizlipināju ar zīmoglaku. Pārējos 10 gr. substances uzmanīgi uzbērstīju uz ķīmiskā glāzē ielietā ūdens^{un} mogaidīju, kamēr katrā uzbērtā porcijā no ūdens virsmas pazūd.



Lielākā daļa iebērtā neosalvarsana ūdenī grimstot izšķīda, tās izmaisīdams bet nelielās nogrimušās atliekas izšķīdināju ar sterilu stikla spieķīti ~~xxxxxxxxxx~~. Pēc tam ar divreiz destilētu ūdeni piepildīju šķīdumu līdz 100 k.ctm. tilpuma atzīmei un apmaisīju ar stikla spieķīti. Pagatavoto šķīdumu ielēju cilindri, kurā lietoju neosalvarsana šķīdumu slāņu mainīšanas noteikšanai un noslēdzu ar gumijas korķi, kurā bij ielikta viena saliekta caurule un otra rūgšanas novērošanai.

Šis aparats bij savienots ar Kippa aparatu, kurā atradās marmors ar sālsskābi ogļskābes iegūšanai. Noregulējis aparatu, lai ogļskābe lēni un pastāvīgi attīstītos, atstāju neosalvarsana šķīdumu zem plūstošas ogļskābes atmosfēras vienu nedēļu. Pēc 7 dienām tādā pašā kārtā izšķīdināju ar zīmoglaku aizlipinātā ampulā atstāto neosalvarsanu. Salīdzinot nedēļu stāvējušo ar svaigo šķīdumu, varēju atzīmēt, ka agrākā šķīduma virsas kārtā 2 mm. biezumā bija pieņēmusi tumšu nokrāsu.

Dziļākos slāņos nokrāsa palika gaišāka, tā ka pārmaiņu varēja atzīmēt līdz 0,5 ctm. dziļumam. Tālākos slāņos krāsu starpības svaigajam un nedēļu stāvējušam šķīdumam nevarēju konstatēt. Uzmanīgi nolējis katru šķīduma slāni atsevišķi ķīmiskajos svēršanas trauciņos, tos samaisīju ar sterilu stikla spieķīti un atzīmēju iepriekšējā mēģinājuma kārtībā ar Nr.Nr. 5, 4, 3, 2, 1 un aiztaisīju ar korķiem. No svaigā šķīduma piektās, ceturtās un pirmās porcijas vecā šķīduma noņemu pa 1 k.ctm. joda skaitļa noteikšanai, bet pārējo izlietoju mēģinājumiem pie trušiem, kurā lēni ausu venās iešļircu pa 2 k.ctm. šķīduma uz 1 kilograma dzīvsvāra; no katras porcijas šķīduma nāvīguma novērošanai ~~ausu venās~~ iešļircu 3 trušiem auss venā.

Mēģinājuma rezultāti atzīmēti 21. un 22.tabelēs.

Tabele Nr. 21

Truša apzīmēj. birkas Nr.	Pelēks 61	Tumšpelēks 67	Melns 72	Pelēks 63	Tumšs 66	Raibs 74
Dzīvsvars gramos	2310	2120	1930	2240	2130	1720
Šķīdums Nr.5	Nr.5	Nr.5	Nr.5	Nr.4	Nr.4	Nr.4
Daudz.k.ctm.	4,6	4,3	3,9	4,5	4,3	3,5
Joda skaitl.	13,8	13,8	13,8	14,2	14,2	14,2
Injekcijas sekas	ātri elpo, pēc 10 min. apgulst., noguļ 1/2 st.	ātri elpo, apgul.pēc 5 min., noguļ 2 st.	ātri elpo, apgul.pēc 8 min., noguļ 1 st.	ātri elpo, pēc 10 m. apgul., noguļ 1 st.	ātri elpo, apgul.pēc 15 m., noguļ 45 m.	ātri elpo, pēc 12m. apg., noguļ 1 st.
I.dienā	atspirdz.	lēkā	noguris	atspirdz.	spirgts	noguris
II. "	"	spirgts	ēd sienu	ēd, dzer	"	maz ēd
III. "	sp.	sp.	sp.	sp.	"	mazāk ēd
IV. " sv.	2015	1960	1710	2090	1960	1515
V. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
VI. "	"	"	"	"	"	"
VII. " sv.	2040	1995	1640	2075	1965	1500
VIII. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
IX. "	"	"	"	"	"	"
X. " sv.	2065	2005	1660	2110	1995	1540
XI. "	sp.	sp.	mazāk ēd	sp.	sp.	sp.
XII. " sv.	2090	2010	1630	2135	2040	1560
XIII. "	sp.	sp.	neēd, dzer	sp.	sp.	sp.
XIV. "	"	"	noguris	"	"	"
XV. " sv.	2115	2030	1600	2170	2100	1635

Tabele Nr. 22.

Truša apzīm. birkas Nr.	Pelēks 64	Gaišs 69	Raibs 73	Tumšs 62	Pelēks 65	Melns 71
Dzīvsvars gr.	2210	2110	1760	2260	2115	1950
Šķīdums Nr.1	Nr.1	Nr.1	Nr.1	s v a i g a i s	s v a i g a i s	s v a i g a i s
Daudzums k.ct.	4,4	4,2	3,5	4,5	4,3	3,9
Joda skaitlis	18,2	18,2	18,2	14,8	14,8	14,8
Injekcijas sekas	ātri elpo, pēc 15 m. apgulst., noguļ 1 1/2 st.	ātri elpo, apgul.pēc 12 min., noguļ 1 1/2 st.	ātri elpo, apg.pēc 15 min., noguļ 45 m.	ātri elpo, apg.pēc 15 m., noguļ 45 m.	ātri elpo, apg.pēc 8.min., noguļ 2 st.	ātri elpo, apg.pēc 15 min., noguļ 1/2 st.
I.dienā	atspirdz.	noguris	atspirdz.	noguris	noguris	spirgts
II. "	ēd visu	maz ēd	ēd visu	ēd visu	maz ēd	"
III. "	spirgts	sāk ēst	spirgts	spirgts	maz ēd	"
IV. " sv.	2160	1960	1620	2120	1815	1840
V. "	sp.	sp.	sp.	sp.	noguris	sp.
VI. "	"	"	"	"	nobeidz.	sp.
VII. " sv.	2180	1950	1600	2110	-	1860
VIII. "	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.
IX. "	ātri elpo	"	"	"	-	"
X. " sv.	nobeidz.	1975	1625	2130	-	1890
XI. "	-	sp.	sp.	sp.	-	sp.
XII. "	-	"	"	"	-	"
XIII. " sv.	-	2010	1640	2155	-	1930
XIV. "	-	sp.	sp.	sp.	-	sp.
XV. "	-	"	"	"	-	"
XVI. " sv.	-	2065	1710	2170	-	1960

Pa visu mēģinājuma novērošanas laiku nobeidzās 2 truši:

birka Nr. 64, kuram bij injicēts agrākā šķīduma pats apakšējais slānis un birka Nr.65 ar svaigo šķīdinājumu.

Pie trušu sekcijas pirmajam konstatēju plaušu karsoni, bet otrajam - plaušu tuberkulozi.

Novērojot visu dzīvnieku atspirgšanas gaitu pēc neosalvarsana injekcijas, guvu iespaidu, ka tie truši, kuriem bij iešļirkts šķīdums Nr.5, t.i. cilindŗa augšējais slānis, pārcieta lielākus traucējumus. Arī no sava svara viņi vairāk zaudēja un atpakaļ mazāk ieguva kā citu seriju truši.

- 12. M ē g i n ā j u m s.

Iespāids no kratīšanas veļējā traukā.

Divām neosalvarsana ampulām ar 4,5 gr. satura aizvīlēju un nolauzu kaklus. Ķīmiskā glāzē 200 k.ctm. tilpuma, kuŗā bij iepriekš atzīmēts 90 k.ctm. tilpums, ielēju 60 k.ctm. divreizdestilēta ūdens. Uz ūdeņa virsmas uzmanīgi uzbārstīju ampulu saturu un nogaidīju katras porcijas nogrimšanu. Lielākā daļa neosalvarsana grims **stot izšķīda** ūdenī. Nogrimušās nelielās nogulsnes izšķīdināju apjaukdams ar sterilu stikla spieķīti, piepildīju ar ūdeni līdz 90 k.ctm. atzīmējuma, un samaisīju. Pēc tam ņēmu 2 mērojamus cilindŗus 200 k.ctm. tilpuma, ielēju viņos pa 30 k.ctm. neosalvarsana šķīduma un tos stāvus piestiprināju ūdens kratāmā aparatā un palaidu aparatu darboties.

Pēc pusstundas apturēju aparatu, izņēmu vienu cilindri, bet otru atstāju aparatā, kuŗu palaidu tālāk kratīties. Izņemtā cilindŗa šķīdumu izlēju sterilā ķīmiskā glāzītē un no tā lēnī iešļircu 3 trušiem ausu venās pa 2 k.ctm. uz 1 kilograma dzīvsvāra. 1 k.ctm. izlietoju joda skaitļa noteikšanai.

Pēc 4 stundu ilgas kratīšanas arī no otra cilindŗa neosalvarsana šķīdinājumu iešļircu tāpat 3 trušiem pa 2 k.ctm. uz 1 kilograma dzīvsvāra un 1 k.ctm. izlietoju joda skaitļa noteikšanai.

Mēģinājumu rezultatus centos attēlot sek^{jo}šā tabelē:

Tabele Nr. 23

Truša apzīm. birkas Nr.	Pelēks 76	Tumšs 80	Raibs 81	Pelēks 78	Gaišs 79	Balts 75
Dzīvsvars gr.	2230	1960	1940	2110	2040	2520
Šķīdums	p u s stundu kratījies			4 stundas kratījies		
daudz. k.ctm.	4,5	3,9	3,9	4,2	4,1	5,1
Joda skaitlis	8,4	8,4	8,4	6,5	6,5	6,5
Injekcijas sekas	Prostracija, spont.urin. defekacija	prostrac. spont.urin.	prostrac. spon.urin.	nobeidz. pie injekcij.	nobeidz. pēc 3 k. injekcij.	prostrac. velkas 2 stund.
I.dienā	ļoti gurdens	gurdens, dzer	galvu griež, neēd	-	-	pēc 5 st nobeidz.
II. "	drusku ēd	drusku ēd	nobeidz.	-	-	-
III. "	maz ēd	ēd sienu	-	-	-	-
IV. " sv.	1810	1610				
V. "	neēd	spirgtāks				
VI. "	neceļas	spirgts				
VII. " sv.	nobeidz.	1570				
VIII. "	-	gurdens				
IX. "	-	caureja				
X. " sv.	-	1520				
XI. "		nobeidz.				

Truši Nr.Nr.75, 78, 79, 81, kuŗi nobeidzās tieši pēc neosalvarsana injekcijas, netika uzšķērsti. Trušam Nr. 76 varēju konstatēt zarnu hiperemiju un aknu piepampšanu. Trušam Nr. 80 zarnu gļotādiņa bij mazāk pārmainījusies. Abiem trušiem aknās vēl varēju konstatēt arsenu.

13. M ē g i n ā j u m s.

Gaismas iespaids.

Vienai neosalvarsana ampulai ar 4,5 gr. satura aizvīlēju un nolauzu kaklu. Ķīmiskajā glāzē 200 k.ctm. tilpumā, kuŗa bija atzīmēts 90 k.ctm. tilpums, ielēju apmēram 60 k.ctm. divreiz destilēta ūdens. Uz ielietā ūdens lēnām uzbārstīju ampulas saturu. Tās neosalvarsana nogulsnes, kuŗas neizšķīda grimstot ūdenī, izšķīdināju lēnām apmaisot ar stikla spieķīti, piepildīju līdz 90 k.ctm. apzīmējumam ar divreizdestilētu ūdeni un vēlreiz samaisīju ar to pašu spieķīti.

Šķīdumu izdalīju divos vienādos mērāmos cilindros 50 k.ctm. tilpuma, kuŗus aiztaisīju ar novārītiem gumijas korķiem. Vienu cilindri ieliku papīra kastē un viņu novietoju dārzā, pretīm laboratorijas logam, kur visu dienu spīd saule. Otru cilindri

novietoju uz minētās kastes un atzīmēju to laiku, kurā kasti brīvi apspīdēja saules stari. Kad tiešu saules staru iedarbošanās laiks bija sasniedzis 4 stundas, abus cilindrus uzmanīgi pārnesu laboratorijā un novietoju tumšā vietā.

Salīdzinot cilindros abus neosalvarsana šķīdumus, varēju konstatēt, ka virsējais slānis abiem tiem ir pieņēmis tumšbrūnu krāsu. Tumšais slānis abiem cilindriem ir vienāda biezuma, bet pārējais, tam šķīdumam, kurš atradās uz kastes un bija padots saules staru tiešam iespaidam, bija tumšākas, dzeltenas krāsas.

Pēc abu šķīdumu pārļiešanas ķīmiskajās glāzēs, no viņiem paņēmu pa 2 k.ctm. joda skaitļa noteikšanai. No pārējiem ar sterilu fizioloģiskā sāls šķīdumu pagatavoju atšķaidījumus 1 : 140. No katra šāda atšķaidījuma iešļircu 8 pelēm astes venās tādos daudzumos, ka uz 20 gramu dzīvsvāra iznāktu 1 k.ctm.

Mēģinājuma rezultāti atzīmēti 24. un 25. tabelēs.

Tabele Nr. 24.

Neosalvarsans 6 stundas saules apstarots. Joda skaitlis - 13, 2. Atšķaidījums 1 : 140						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
89	19	0,95	spīrgta	slīma	spīrgta	spīrgta
90	19	0,95	sp.	sl.	nobeig.	-
91	21	1,05	sl.	nob.	-	-
92	21	1,05	sp.	sp.	sp.	sl.
93	23	1,15	sl.	nob.	-	-
94	24	1,2	nob.	-	-	-
95	25	1,25	sp.	sp.	sl.	sp.
96	25	1,25	sp.	sp.	sp.	sp.

Četras nobeidzās, bet 4 peles palika pie dzīvības.

Tabele Nr. 25.

Neosalvarsana šķīdums atradies tumšā kastē. Joda skaitlis 14,2. Atšķaidījums 1 : 140.						
Peles Nr.	Svars gramos	Deve k.ctm.	I.dienā	II.dienā	III.dienā	IV.dienā
97	19	0,95	spirgta	spirgta	spirgta	spirgta
98	20	1,0	"	"	"	"
99	20	1,0	sr.	sl.	nob.	-
100	21	1,05	sp.	sp.	sl.	sp.
101	22	1,1	sl.	nob.	-	-
102	23	1,15	sp.	sp.	sp.	sp.
103	23	1,15	"	"	"	"
104	24	1,2	sp.	sp.	sl.	sl.

Šīnī serijā no 8 pelēm pie dzīvības palika 6, un nobeidzās 2 peles.

Vecu vecais ķīmijas likums "C o r p o r a n o n a g u n t, n i s i l i q u i d a" ir pilnīgi attiecināms arī uz arseno-benzolu, resp. neosalvarsana šķīdumiem. Iepriekšējos mēģinājumos pārliccinājos, ka neosalvarsani "i n s u b s t a n t i a" ir stabils savienojums. Indiferentas gāzes atmosferā, vai gaisa evakuētos stobriņos viņš uzglabājas nemainīties neierobežotu laiku. Arī padots mūsu gaisa skābēkļa iespaidam, viņš ilgi paliek nemainīties dažādos apstākļos, sevišķi tas atzīmējams tādos gadījumos, kuŗos preparats paliek tanī pašā ampulā, un atmosferas skābēklis var piekļūt un gaisam ir iespējams apmainīties caur stobriņu atvīlēto kaklu, vai radušos plaisu ampulā.

Tikko neosalvarsans ir izšķīdināts ūdenī, tūliņ iešakas pārmaiņas. Izšķīdinājis preparatu tādā trauciņā un kārtā, kādos parasti mēdz viņu šķīdināt injicējot slimniekiem, varēju novērot, ka šķīdumam menisks, kuŗš gar trauciņa sienām mazliet paceļas pār šķīduma plāksni, maina krāsu dažās minutēs. Pēc kāda laiciņa sāk mainīties arī visa virsējā kārtā, kuŗa, novērojot izmaiņšanās procesu, pastāvīgi progresē.

Sekot arsenobenzolu struktūras pārmaiņām šādos šķīdumos vēl līdz šim nav izdevies nevienam ķīmiķam, neskatoties uz daudzajiem mēģinājumiem, ka Bertheim's, Sieburg's, Stühmer's, Tomaret's, Voegtlin's, Myttenaere's un citi.

Lai vieglāki un pārliecinošāki varētu konstatēt neosalvarsana izmaiņšanos bioloģiskā ceļā, es šķīdumu atstāju četras dienas.

Pēc četrām dienām salīdzināšanai ņemu tās pašas ampulas atlikušo neosalvarsanu, kurš uzglabājās to laiku parastā gaisā, lai gan pa daļai noslēgtā vidē.

No šķīdumā uzglabāta neosalvarsana iešļircu trušiem pazeminātas deves - 0,15 gr., bet svaigā šķīduma 0,2 gr. uz kilograma svara.

Trauciņā uzglabājies šķīdums izrādījās par absolūti nāvīgu, jo visi injicētie truši nobeidzās, kamēr tas trusis, kurš dabuja svaigu šķīdumu, palika dzīvs.

Arī joda skaitlis vecajam šķīdumam bija ievērojami samazinājies.

Tālāko mēģinājumu nolūks bij noskaidrot tos apstākļus, kuri veicina neosalvarsana šķīduma bojāšanos, t.i. viņa nāvīguma pieaugšanu.

Iepazīdamies ar dažādu ārzemju venerisko slimību kliniku iekārtu un pacientu ārstēšanas paņēmieniem, kā arī sarunās ar Rīgā praktizējošiem koleģiem, pārliecinājos, ka neosalvarsanu šķīdina dažādos traukos. Arī Nathan's viņu ieteic šķīdināt mazā sterilā mērojamā cilindri, Petri vai porcelāna bļodiņā. Frankfurtē kontrolei salvarsanu šķīdina, kā tas ir arī minēts oficiālos pārbaudes priekšrakstos, Jenas stikla šaurajos un samērā augstajos 10 k.ctm. tilpuma ķīmiskajos sveramos trauciņos. Vairākas klinikas viņu šķīdina Petri bļodiņās, stikla vai porcelāna vārāmās bļodiņās. Tikai retos gadījumos šķīdināšanai izlieto to pašu ampulu, kurā preparats atrodas. Gribēdams noskaidrot, vai trauciņa forma var spēlēt kādu lomu šķīduma bojāšanās gaitā, pagatavoju 5% šķīdumu un to izdalīju divos cilindros, vienu ar 16 m/m., bet otru ar 33 m/m. diametrā. Salīdzinot jau no ārpuses, pārliecinājos, ka izmaiņšanos process platajā traukā norit

daudz ātrāk, jo augšējais tumšais šķīduma slānis platajā traukā bija daudz biezāks par šaurā cilindra krāsu mainījušo kārtu.

Arī joda skaitļos bij liela starpība, bet vēl pārliecinošāka šī starpība izrādījās, kad salīdzināju injekcijas sekas trušiem. Tie truši, kuriem iešļircu šķīdumu no platā cilindra, visi nobeidzās, kamēr no šaurākā cilindra šķīduma 2 pālika dzīvi. Šinī mēģinājumā guvu iespaidu, ka neosalvarsana šķelšanās norit šķīduma virsējā kārtā, un no turienes tā virzās uz leju. Parastajos neosalvarsana šķīdināšanas trauciņos, kā arī mērāmos cilindros, atsevišķos slāņus nebij iespējams izmēģināt.

Meklējot pa šejienes pārdotavām, kā arī ārzemju firmu cenu rādītājos piemērota aparata neizdevās atrast.

Firmas Apel, Jāņa ielā 6, īpašnieks man mēģināja izpalīdzēt un konstruēja pēc mana zīmējuma aparatus. Šie aparāti sastāvēja no stikla cilindriem, kuriem ik pēc katriem 20 k.ccm. tilpuma iekausēti stikla krāni. Caur šiem krāniem bij iespējams augstāk atrodošos šķīduma slāņus nolaist, neaizskarot apakšējos slāņus.

Tā kā pēc izmēģinājuma slāņa nolaišanas vēl arvienu zināma daļa pa krānu nenotek, kuŗa, samaisoties ar nākošo slāni, varētu grozīt mēģinājuma rezultātus, es ar pipeti, kuŗas gals bij izvilks tievā kapilarā, nosūcu atlikušos virsējo kārtu. Apskatot mēģinājuma rezultātus 18., 19. un 20. tabelēs, arī pārliecinājos, ka neosalvarsans bij strukturu radikāli izmainījis pirmajā slāņī jo augšējā slāņa šķīdums izrādījās absolūti nāvīgs injicētiem trušiem. Arī nolaistā nākošā slāņa šķīdumā bij šķelšanās process manāms, bet mēģinājumā truši nenobeidzās, lai gan grūtāki panesa, kā pārējo slāņu šķīdumu. Pēdējos slāņos starpības, salīdzinot mēģinājumus ar svaigi pagatavotiem neosalvarsana šķīdumiem, nekādas nevarēju konstatēt. Arī joda skaitlis bija uzkrītoši mazinājies augšējā slāņī, manāmi vēl nākošā, bet bez kādām pārmaiņām dziļākos slāņos. Neizprotams bij apakšējā slāņa joda skaitļa pieaugšanas cēlonis.

Šos mēģinājumus es pārliecinājos, ka neosalvarsana šķelšanās norisinās šķīduma virsējā kārtā un no turienes tā virzās uz leju.

Vai izmainīšanās procesā pats izšķīdinātais preparāts ad-
dorbē skābekli no gaisa un dziļākie slāņi no augšējiem, jeb skā-
bekļa saistīšanās norit tikai pašā virsmā un izmainījusēs kārtā
mechaniski sajaucas ar dziļākām kārtām, tas neizdevās noskaidrot.

Tālākos eksperimentos, kurus neesmu pievedis, guvu iespaidu,
ka neosalvarsana šķelšanās procesā darbojas abi minētie faktori.

Ka neosalvarsanu šķelšanās procesos galveno lomu spēlē
mūsu atmosferas skābeklis, pārlicinājos XI. mēģinājumā, kurā
šķīdumus turēju pastāvīgi plūstošas indiferentas gāzes, ogļskā-
bes vidē.

Ogļskābi ieguvu šķelot Kippa aparatā marmoru ar sālsskābi.
Pa visu iedarbošanās laiku, 1 nedēļu, ļāvu ogļskābei lēni attī-
stīties, tā ka neosalvarsana šķīdums atradās zem tekošas gāzes.
Šā rīkoties man likās lietderīgi aiz sekošiem iemesliem. Lai cik
uzmanīgi nebūtu noslēgts cilindris, ilgāku laiku stāvēt varēja
rasties iespējamība ogļskābes komunikācijai ar ārieni un tā pie
šķīduma piekļūt skābeklim. Arī šķīdināšanai pielietotā divreiz
destilētā ūdenī atradās gaiss, kurš paceļoties augšējos slāņos
un tur sakrājoties varēja radīt skābekļa koncentrāciju, pietie-
košu šķīduma šķelšanai. Tekošā ogļskābes strāva aizrāva līdzī
tādu nostājušos gaisu - resp. skābekli.

Neosalvarsana šķīdumam šādos apstākļos, šķelšanās tādos ap-
mēros, kā bija iepriekšējos mēģinājumos, nevarēju konstatēt.

Tiesa, jau no ārienes aplūkojot šķīdumu, varēju atzīmēt
krāsas mainīšanos 3 mm biezā virsējā kārtā. Modificējot mēģi-
nājumu cilindra diametra starpība uz virsējās kārtas mainīšanos
iespaida neatstāja. Apsverot mēģinājuma rezultātus, pārlicinājos,
ka virsējā šķīduma kārtā zināmas un nelielas pārmaiņas neosal-
varsanā ir norisējušas. Pārējie slāņi bij palikuši nemainījušies.
Arī virsējā slāņa injekcijas truši panesa nesalīdzināmi vieglāki,
kā tādu šķīdumu, kurš uzglabājies vaļējā, zem atmosferas gaisa
iespaida, traukā. Divpadsmitā mēģinājumā es neosalvarsana šķīdu-
mam radīju pretējus apstākļus: vaļējiem traukiem ar šķīdumiem
ļāvu kratīties ar ūdeni dzenama kratamajā aparatā, lai pastāvīgi
un lielāka: šķīduma virsme nāktu sakarā ar svaigām gaisa kārtām.

Šinī mēģinājumā es pārliccinājos, ka izšķīdinātā preparatā šādos apstākļos drīzi sākas dziļas pārmaiņas.

Pēc 30 minūtu kratīšanas šķīdums jau bija pieņēmis daudz tumšāku krāsu (Wolfa kolorimetrā 40%). Arī šķīduma nāvīgums bij manāmi pieņēmis un visi trīs truši dažās dienās pēc injekcijas nobeidzās. Pēc 4 stundu kratīšanas šķīdums bij radikāli mainījies savās īpašībās. Viņš bija pieņēmis tumšbrūnu krāsu, palicis duļķains. Neosalvarsana šķīduma joda skaitlis bija nokritis līdz 6,5, un iešļirkts trušiem izrādījās absolūti nāvīgs: divi truši nobeidzās pie injekcijas, un trešais pēc dažām stundām.

Pārējos divos desmitā un trīspadmitā eksperimentos es mēģināju noskaidrot praktiskus jautājumus: šķīduma koncentrācijas un gaismas iespaidu uz neosalvarsana šķīduma bojāšanos resp. toksiskuma pieaugšanu.

Kas attiecas uz šķīduma koncentrācijas nozīmi, tad jāatzīst, ka koncentrēti šķīdumi šķēlas samērā ātrāk. Bojāšanās iet paraleli šķīduma kārtas tilpuma vienībām, bet pie vienāda tilpuma koncentrētos šķīdumos atrodas vairāk neosalvarsana. Vājākā koncentrācijā pats izmainīšanās process šķiet norisināties straujāk, jo izmainīšanās, vismazais salīdzinot kolorimetriski, pārsniedz šķīduma koncentrācijas procentuālās attiecības.

Pēdējā mēģinājumā noskaidroju, ka gaisma zināmā mērā veicina neosalvarsana šķelšanās procesu, bet viņas iespaids nav tik liels, kā varētu sagaidīt. Šķīdums izlikts 4 stundu laikā atklātiem caurejošiem saules stariem, ir nāvīgāks kā tumsā uzglabājies šķīdums, bet toksiskuma pieņemšanās gājuse lēnā tempo.

Terapeitiskos nolūkos arsenobenzolus, izņemot negatīvos Kolmer'a ar Schamberg'u, Bagrova, Jakimova un Waltēr'a mēģinājumus pielieto tikai šķīdinātā veidā, tāpēc salvarsanu šķīdināšanai un viņu šķīdumu pētīšanai ir veltītas daudz pūles. Īpaši sifilisa terapijas salvarsana laikmeta sākumā, kad vēl pielietoja tikai arsenobenzola dichlorhidratu un kad praksē uz katra soļa iznāca sadurties ar dažādiem sarežģījumiem, radās tieksme noskaidrot šo sarežģījumu cēloņus.

Lielākā daļa autoru, kā Jakimov's, Fleig's, Voegtlin's ar Smith'u, dioksidiaminoarsenobenzola dichlorhidrata šķīdumus atrada par ļoti stabiliem, bet viņa ~~derivātu~~ šķīdumus par ļoti labiliem. (Ehrlich's ar Hata, Michaelis, Jakimov's, Roth's u.c.)

Jakimov's gan aizrādīja, ka salvarsana alkalizētus šķīdumus, t.i. viņa natrija sāļus, pasargājot no skābēkļa varot uzglabāt nešķirtus vairākas dienas, bet Stetson's un Masucci apgalvo, ka slāpēkļa atmosferā viņš nemainoties pat vairākos mēnešos.

Amerikaņu autori, kā Voegtlin's, Johnson's ar Dyer'i, aizrāda, ka salvarsana nāvēgums iet paraleli ar šķīduma viskozitāti, kurā stāvot uzglabājot koncentrētiem šķīdumiem ceļas, bet atšķaidītiem 1% un vājākiem, krit. To pašu autoru, kā arī Kričevska mēģinājumos izrādījās, ka visātrāk bojājas šķīdumi 1 : 1600. Vājākas un stiprākas koncentrācijas bojājas lēnāk.

Daži autori, kā Wechselmann's, Ehrlich's, Bingl's, Swift's ar Ellis'u, Mc.Intosch's, Almkvist's un citi salvarsana sarežģījumus pieskaitīja šķīdinājamā ūdeņa mikroorganismiem (Wasserfehler). Citi autori šādam ieskatam tikai pa daļai piekrita un Glemza aizrāda, ka zināmu lomu nāvēguma svārstīšanās varot spēlēt skābēklis, kurš atrodoties šķīdinājuma ūdenī.

Zināmu lomu var spēlēt karsts ūdens, nepietiekoša izšķīdināšana, ilga stāvēšana, pārāk ātra iešļirkšana un cits (Zieler's, Kerl's).

Hunt's, Lake, Myer's un citi pārliecinājās ka salvarsana nāvēgums un sarežģījumi lielā mērā ir atkarīgi no šķīduma fizikālajām, koloidalām un semikoloidalām īpašībām, kāpēc daudzi autori ir mēģinājuši tās izpētīt.

Reducējot salvarsanu ar hiralidita palīdzību, Ehrlich's cerēja iegūt stabilāku savienojumu. Šis savienojums, kurš ir pazīstams kā neosalvarsans, pēc paša Ehrlich'a, Castelli, Dalimier'a, Roth'a un citu novērojumiem, neizrādījās par stabilāku, bet pat par labilāku, kurš daudz ātrāk oksidējas.

Neskatoties uz to trūkumu, šis savienojums, kā ļoti ērti intravenozi pielietojams un mazāk kairinošs, drīzi izspieda salvarsanu.

Līdz ar neosalvarsana šķīdumu injekcijām mazinājās un pazuda no skatuves lielākā daļa salvarsana sarežģījumu, kāpēc viņa šķīdināšanai un teknikai vairs nepiegrīza vērības.

Ehrlich's, Roth's, Kollē, Leopold, Binz's aizrāda, ka neosalvarsana šķīdumi kratot pieņemamas nāvīgumā jau agrāk, iekams viņu krāsa būtu izmainījusies. Jo vājāki šķīdumi, jo ātrāk pie kratišanas noris ^{inās} skelšanās līdz ar krāsas mainīšanos. Tāpēc ir ieteikts neosalvarsanu izšķīdināt jau iepriekš iemēritā ūdenī un, pēc iespējas izsargoties no skalināšanas, injicēt.

Neosalvarsana iesaiņojumam pieliktā pavadrakstā ir uzsvērts, ka neosalvarsana šķīdumu nedrīkst nekādā ziņā iepriekš sagatavot un jo vairāk uzglabāt, bet pagatavotus tūdaļ injicēt.

Literaturā tūvāku aizrādījumu uz momentiem, kuriem būtu izšķiroša nozīme uz neosalvarsana nāvīguma pieņemšanos, neatradu. Tāpēc savos eksperimentos es mēģināju noskaidrot tos apstākļus, kuŗosikdieniškā dzīvē, slimnīcās, ambulatorijās un privātos kabinetos, varētu pārbaudīts un lietošanai derīgs neosalvarsana šķīdums viegli pārvērsties par dzīvību apdraudošu nāvēkli.

Izrādījās, ka arī Maschmann's ir mēģinājis noskaidrot arsenobenzolu attiecības pret tīru molekularo skābekli.

Mēģinājumiem viņš ņēma 3 grami dažādu preparātu un izšķīdinātus 50 k.ctm. ūdens, kratīja Willstätter'a aparatā bumbā 6 dienas. Mēģinājuma rezultātus viņš sagrupēja sekošā tabelē:

Tabele Nr. 26.

Izmēģinātā substance	Izlietotā skābekļa k.ctm. daudzums uz 3 gr. substances 6% šķīdumā pie O ₂ un 760 mm., kratoties 6 dienas
Diaminodioksiarsenobenzoldichlorhidrats (Salvarsans)	34
Diaminodioksiarsenobenzola mononatrijs	263
Diaminodioksiarsenobenzola dinatrijs	335
Neosalvarsans	165
Neosalvars ^{ans} (bez hiraldita)	130
Sulfitsalvarsans (Sulfarsenols)	57
Sulfoksilsalvarsans	59
O-Aminofenilsulfoksilati	104

Savā novērojumā viņš atzīmē, ka neosalvarsana neitrālo ūdens šķīdumu skābeklis ļoti ātri sāk šķelt, jo tūlītī kratīšanas sākumā iestājas ātra, energiska skābekļa absorbēšana. Līdz ar to var novērot divas parādības: stipru šķīduma nokrāsošanos no sarkanās līdz melnai brūnai krāsai un brūnu melnu nogulšņu izdalīšanos.

Tīra neosalvarsana (bez hiraldita) 3 grami substances uzņem 130 k.ctm. skābekļa un absorbēšanas process 48 stundās ir pabeidzies. Sulfitsalvarsans, kuŗu tāpat no salvarsana pagatavo un kuŗš satur vienu atomu vairāk skābekļa, arī neitrali reagē, pie intensīvākas kratīšanās 36 stundās nemaz nesaista skābekļa. Šķīduma krāsa paliek tā pati un nav iespējams novērot nekādu pārmaiņu.

Tikai pēc 6 dienu ilgas kratīšanas 3 gr. substances ir saistījuši 57 k.ctm. skābekļa. Pie tam mainās dzeltenā šķīduma krāsa, kuŗa pārvēršas sarkanbrūnā.

Tālākos mēģinājumos viņš nošķaidroja, ka skābekli kāri uzķer salvarsana pagatavošanai lietojamās izejvielas un sevišķi viņu fenolati, ko attēlo sekošā tabele:

Tabele Nr. 27.

Izmēģinātās substances	Patērētā skābekļa k.ctm. daudzums (0° 760 mm.) uz 3 gr. substances		
	chlor- hidrats	Bāze	Fenolats
O-amino-fenols	10	51	540 (bagātīgas nogulsnes)
3-amino-4-oksi-benzolskābe	16	32	370
3-amino 4-oksi-fenilarsinskābe	19	38	375
33 ¹ -diamino 44 ¹ -dioksi-arsenobenzols	36	75	mono-265 (bagātīgas nogulsnes) di- 340 " "

un beigās piemetina, ka visu šo substanču fenolati ātri sāk pieņemt zaļi brūnu krāsu un O-amino-fenolam drīz pēc krāsas mainīšanās sāk izdalīties nogulsnes. Visā visumā Maschmann's guvis iespaidu, ka visos salvarsana derivatos skābekli nesaista visi pati arseno-benzola grupa, bet atvietņi benzola riņķī.

Savus mēģinājumus par neosalvarsanu viņš rezumē:

"Tāpēc ir jāatzīst, ka neosalvarsana šķīdumos skābeklis vis-

pirms ķēras pie labilas iminometilensulfoksilata grupas, un šī grupa kopā ar hidroksilgrupu ir galvenie skābekļa patērētāji. Uz to aizrāda krāsas mainīšanās un nogulšņu rašanās, kā arī arseno-oksīdu iztrūkums. Šo novērojumu arī pastiprina savienojumā ievestā O-aminofenolsulfoksilata līdzīgās pārmaiņas tos pašos apstākļos. Ka galvenā skābekļa daļa saistīšanās ir pamatota uz O-aminofenola struktūras, to norāda sulfoksilsalvarsana izturēšanās, kurā ietilpst tikai iminometilensulfoksilata grupa. Neosalvarsana arseno- grupas reakcija ar skābekli tāpēc ir jāuzskata par sekundāru un ir metilensulfoksilata grupas pārmaiņu sekas. Tikko sulfoksilata grupu atvieto ar skābeklim indierentāko sulfit-grupu, zūd liela daļa O-aminooksi grupējuma reagēšanas spējas, kopējai molekulai rodas stabilitāte, kura ilgāku laiku nepadodas skābekļa iespaidam. "

Piekrītot Maschmann'a izteiktām domām un uz savu mēģinājumu pamata pārliecinājos, ka neosalvarsana substance ir stabils savienojums. Tiklīdz neosalvarsans ir izšķīdināts ūdenī, šī stabilitāte zūd un viņu viegli šķēļ atmosfēras skābeklis. Tāpēc visas manipulācijas sākot no neosalvarsana šķīdumu pagatavošanas līdz pašai ievēšanai pacienta asinīs, preparāta šķīdums pēc iespējas jāpasargā no gaisa iespaidošanas, resp. sajaukšanās.

Lai gan redzamas pārmaiņas šķīdumos, krāsas izmaiņās un sadalģošānās nav tiešie arsenosavienojumu šķelšanās produkti, tomēr tās norāda uz dziļākām pārmaiņām neosalvarsana struktūrā.

Tāpēc tādi šķīdumi ir uzskatāmi par bojātiem un nekādā ziņā nav pielaižami iešļirkšanai pacientiem.

C. Pacienta resp. mēģinājumu dzīvnieku organisma izturību maziņoši momenti.

14. Mēģinājums.

Trauma -

1) Astoņām jūras cūciņām iešļircu kreisās kājas muskuļos (glutei) 5% neosalvarsana šķīduma devēs pa 0,1 gr., 0,12 gr. 0,15 gr. un 0,18 gr. us kil grama dzīvsvara. Injekcijas rezultāti atzīmēti nākošā tabelē:

Tabele Nr. 28

Jūras cūciņas birkas Nr.	113	124	115	119	114	120	116	118
Dzīvsvars gr.	640	760	680	820	650	810	650	805
Deve gramos	0,1	0,1	0,12	0,12	0,15	0,15	0,18	0,18
5% šķīdums k.ctm.	1,28	1,52	1,63	1,77	1,95	2,43	2,34	2,9
I.dienā	spirgt.	sp.	sp.	neēd	gurd.	neēd	neēd	neēd
II. "	sp.	sp.	sp.	spirgtāka	spirgtāka	ēd	gurd.	neēd
III. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	nobeig.	sāk ēst
IV. "	sp.	sp.	sp.	sp.	maz ēd	sp.	-	ēd
V. "	sp.	sp.	sp.	sp.	neēd	sp.	-	nobeig
VI. "	sp.	sp.	sp.	sp.	nobeig.	gurd.	-	-
VII. "	sp.	sp.	sp.	sp.	-	nob.	-	-

2) Astoņām jūras cūciņām atpreparēta vena jugularis. 3 jūras cūciņām iešļirkts atpreparētā venā svaiga 5% neosalvarsana šķīduma aprēķinot 0,12 gr. uz kilograma dzīvsvara, un vena pārsieta. Trijām jūras cūciņām iešļirkts tā paša šķīduma pa 0,1 gr. uz kilogramu un venas pārsietas. 2 jūras cūciņām iešļirkts fiziologiskais sāls šķīdums un venas pārsietas.

Mēģinājuma rezultāts atzīmēts tabelē Nr. 29.

Tabele Nr. 29.

Jūras cūciņas birkas Nr.	110	126	121	123	128	111	122	125
Svars gram.	580	750	675	720	800	590	680	760
Deve gramos	NaCl	NaCl	0,1	0,1	0,1	0,12	0,12	0,12
Daudzums k. ctm.	1,5	1,5	1,35	1,44	1,6	1,42	1,63	1,82
I. diena	spirg.	spirg.	gurd.	atsp.	gurd.	nobeig.	gurd.	gurd.
II. "	sp.	sp.	drusku ēd	sp.	neēd	-	nob.	drusku ēd
III. "	sp.	sp.	sāk ēst	sp.	nob.	-	-	sāk ēst
IV. "	sp.	sp.	maz ēd	sp.	-	-	-	neēd
V. "	sp.	sp.	nob.	sp.	-	-	-	nob.
VI. svars	590	745	-	690	-	-	-	-

Drīz pēc injekcijas nobeigušās jūras cūciņas Nr.Nr.111, 122, 128 netika uzšķērstas. Pie Nr.121-125 cūciņu sekcijas sepsis netika konstatēts.

- 3) Sešām jūras cūciņām labās gūžas muskuļos injicēts 5% svaiga neosalvarsana šķīduma pa 0,12 gr. uz kilograma dzīvsvara. Pēc tam četrām no viņām ar knaiblēm pārlauzts kreisās pakaklējās gurna kauls un saskaidīti muskuļi. Divām jūras cūciņām tāpat pārlauzti kreisās pakaklējās gurna kauli, bet neosalvarsans netika injicēts. Mēģinājuma rezultāti atzīmēti tabelē Nr. 30.

Tabele Nr. 30.

Jūras cūciņu birkas Nr.	129	133	131	138	127	134	130	135
Dzīvsv. gram.	680	740	710	830	660	750	690	780
	nav lauzti kauli		S a l a u z t i g u r n a k a u l i					
5% šķīdums k.ctm.	1,63	1,8	nav injicēts		1,59	1,8	1,66	1,9
I. dienā	sp.	sp.	atsp.	atsp.	guļ, neēd	gurd.	gurd.	gurd.
II. "	sp.	sp.	sp.	sp.	neēd	sāk ēst	neēd	sāk ēst
III. "	sp.	sp.	sp.	sp.	nob.	sp.	nēēd	sp.
IV. "	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.	nob.	sp.
V. "	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.	-	sp.
VI. svars	640	735	650	810	-	620	-	640

Šai mēģinājumā tās jūras cūciņas, kurām tika injicēts neosalvarsans, bet netika lauztas kājas, kā arī ar lauztām kājām, bet bez neosalvarsana šķīrkšanas, drīz atspirga un palika pie dzīvības.

Neosalvarsana injekcijas un gurna kaula laužuma savienoša-
na radija grūtu slimības gaitu, un no četrām jūras cūciņām divas
nobeidzās un tikai divas palika pie dzīvības.

15. M ē g i n ā j u m s.

Vakcinācijas iespaids.

Šinī mēģinājumā es gribēju noskaidrot vakcinācijas iespaidu
uz salvarsana injekcijām.

Sešiem trušiem iešļircu tifa vakcinu un 4 stundas pēc tam
neosalvarsana šķīdumu. Diviem tikai neosalvarsanu, bet diviem
tikai vakcinu. Rezultāti atzīmēti tabelēs Nr. 31 un 32.

Tabele Nr. 31

Truša apzīmējums birka Nr.	Pelēks 80	Melns 92	Gaišs 82	Raibs 88
Dzīvsv. gram.	1950	2840	1975	2630
Kas iešļirkts	tifa vakcins		10% neosalvars. šķīdums	
Daudz. k. ctm.	1,0	1,4	4,0	5,2
Injekcijas sekas	Trusis pēc 4 st. gurdens	Pēc 5 st. gurdens	ātri elpo, drīzi atsp.	ātri elpo, drīzi atspirgst
I. dienā	neēd	neēd	spirgts	spirgts
II. "	atspirgst	spirgts	spirgts	"
III. "	sp.	sp.	sp.	sp.
IV. svārs	1800	2780	1725	2500
V. dienā	sp.	sp.	sp.	sp.
VI. "	sp.	sp.	sp.	sp.
VII. svārs	1870	2740	1980	2600

Tabele Nr. 32.

Truša apzīm. birka Nr.	Pelēks 81	Raibs 87	Pelēks 93	Melns 83	Tumšs 85	Pelēks 90
Dzīvsv. gr.	1970	2610	2860	1990	2210	2720
T. vakc. daudz.	1,0	1,3	1,4	0,65	0,83	1,02
10% neosalv. k. ctm.	3,9	5,2	5,7	3,0	3,3	4,1
Injekcijas sekas	kolaps pēc 15 m. nobeidz.	kolaps nobeidz. pie inj.	prostrac. caureja, krampji	prostrac. pēc 2 st. nobeidz.	prostrac. pēc 2 st. ceļas	prostrac. pēc 1½ st. griez galv
I. dienā	-	-	vakārā nobeidz.	-	ceļas uz priekš- kājām	ceļas kā- jās, griež galvu
II. "	-	-	-	-	pakaļkā- jas spēc.	nobeidz.
III. "	-	-	-	-	atspirg. 1700	-
IV. svārs					spirgts	
V. dienā					"	
VI. "					"	
VII. svārs					1900	

Vakcinās un neosalvarsana šķīduma atsevišķas injekcijas trūši panesa samērā labi. No kombinētām injekcijām pie dzīvības palika tikai trūsis Nr. 85. Firmās dienas stāvoklis bija grūts, bet tad, kad sāka atspirt, uzlabošanās process uzkrītoši ātri attīstījās.

16. Mēģinājums.

Darba un noguruma iespaid.

Divpadsmit jūras cūciņas plkst. 10 ielaistas atsevišķā istabā un iesāktas vajāt biedējot, sitot ar žagariem un citādi. Viņām neļauj apstāties. Pēc 2 stundām četras atliktas būrītī, bet pulksten 12 visām iešļirkts .5% svaiga neosalvarsana šķīduma pa 0,12 uz kilograma dzīvsvāra. No pēdējām astoņām pēc injekcijas četras ievietotas būrītī, bet četras turpinātas dzenāt vēl vienu stundu kopā ar četrām citām cūciņām, kuņas priekš injekcijas nebija dzenātas. Tām četrām cūciņām, kuņas pēc dzenāšanas atliktas būrītī, injicēts neosalvarsans pēc pusstundas atpūtas.

Mēģinājuma rezultāti atzīmēti 33. un 34. tabelēs.

Tabele Nr. 33. Cūciņas pēc injekcijas atstātas mierā.

Jūras cūciņas birkas Nr.	136	140	143	152	138	139	144	147
Dzīvsv.gr.	620	710	780	840	680	690	790	810
	Pusstundu atpūtušās				visu laiku dzenātas			
Neosalvarsana šķīd.k.ctm.	1,5	1,7	1,87	2,02	1,63	1,66	1,9	1,95
I.dienā	sp.	sp.	sp.	sp.	gurd.	gurd.	gurd.	gurd.
II. "	sp.	sp.	sp.	sp.	atsp.	maz ēd	nob.	atsp.
III. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.
IV. sv!"	510	620	640	730	540	530	-	640
V. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.
VI. "	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	-	sp.
VII.sv.	605	715	760	850	620	580	-	740

Visas tās jūras cūciņas, kuņas priekš injekcijas $\frac{1}{2}$ stundu un arī pēc injekcijas atpūtās, panesa neosalvarsana šķīdumu ļoti labi. Tās jūras cūciņas, kuņas priekš injekcijas nebija atpūtušās, panesa daudz grūtāki un viena Nr. 144 pat nobeidzās.

Tabele Nr. 34.

Cūciņas pēc injekcijas vajātas 1 stundu.

Cūciņas apzīmēj. birk.Nr.	135	142	145	149	137	141	148	151
Dzīvsv.gr.	610	740	790	815	630	730	810	830
	priekš injekcijas nevajātas				priekš injekcijas dzenātas			
Šķīd.daudz. k.ctm.	1,48	1,78	1,9	1,96	1,5	1,75	1,95	2,0
I.dienā	maz kustas	nogur.	slima	gurd.	guļ	nogur.	nogur.	guļ
II. "	atspirg.	slim.	"	atsp.	sāk ēst	ēd	neēd	ēd
III. "	spirg.	nob.	"	sp.	neēd	ēd	slima	slima
IV. "	"	-	nob.	sp.	sl.	atsp.	"	nob.
V. "	"	-	-	sp.	nob.	"	"	-
VI.sv!"	505	-	-	740	-	620	640	-

Visas tās jūras cūciņas, kuŗas tika dzenātas priekš injekcijas, neosalvarsana iešļirkšanu panesa grūti. Interesanta un nesaprotama bij tā parādība, ka cūciņas no sākuma itkā atlabojās, bet pēc tam sāka slimot, un puse no viņām nobeidzās. Vieglāk samērā panesa tās, kuŗas nebija iepriekš nopūlētas. Turpretim dzēnāšana pēc injekcijas bij gandrīz visām liktenīga.

17. M ē g i n ā j u m s.

B a d o š a n ā s n o z ī m e.

12 labi turētas jūras cūciņas tika noliktas uz badošanās dietu. Viņām tika dots siens un ūdens. Pēc 10 dienām 4 no viņām ievietoju iepriekšējos apstākļos, bet piecpadsmitajā dienā visām šām un vēl četrām labi turētām cūciņām iešļircu pa 0,12 gr. uz kilograma dzīvsvara intramuskulari 5% neosalvarsana šķīduma. Pēc injekcijas 4 mērdētas un 4 labi turētas jūras cūciņas atstātas badoties. Četras mērdētās un tās, kuŗas jau bija 4 dienas labi barotas, pēc injekcijas uzmanīgi kopa un labi bēroja.

Mēģinājumu rezultāti atzīmēti tabelēs Nr. 35. un 36.

Tabele Nr. 35.

Pēc injekcijas labi barotas cūciņas.

Jūras cūciņu birk.Nr.	157	162	168	170	155	158	164	167
Dzīvsv.gr.	550	525	660	710	540	560	590	670
	Priekš injekcijas 14 dienas mērdētās				Pēdējās 4 dienas labi turētas			
Šķīduma daudz.k.ctm.	1,32	1,26	1,58	1,71	1,81	1,39	1,42	1,58
I.dienā	gurd.	maz kustas	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
II. "	atsp.	nob.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
III. "	sp.	-	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
IV. "	sp.	-	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
V. "	sp.	-	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.	sp.
VI. svārs	610	-	760	805	580	600	640	720

Tabele Nr. 36.

Pēc injekcijas mērdētās cūciņas.

Cūciņu birkas Nr.	156	159	161	163	160	165	169	172
Dzīvsv.gr.	525	540	630	680	630	670	720	810
	Priekš injekcijas 14 dienas mērdētās				Priekš injekcijas labi barotās			
Šķīduma daudzums k.ctm.	1,26	1,32	1,5	1,63	1,5	1,58	1,72	1,95
I.dienā	gurd.	gurd.	gurd.	gurd.	atsp.	spīrg.	sp.	sp.
II. "	"	atsp.	"	slīma	sp.	gurd.	sp.	sp.
III. "	nob.	sp.	"	nob.	sp.	nob.	sp.	sp.
IV. "	-	sp.	sl.	-	gurd.	-	sp.	sagur
V. "	-	sp.	nob.	-	sagur.	-	sp.	"
VI. svārs	-	510	-	-	540	-	640	670

Pēc injekcijas mērdētās jūras cūciņas neosalvarsana injekciju panesa daudz sliktāki, kā tās, kuŗas pēc injekcijām labi baroja.

No agrāk mērdētām cūciņām tikai viena palika pie dzīvības, bet agrāk labi turētas izdzīvoja 3 gabalas.

Kad pēc spožiem panākumiem eksperimentos pie dzīvniekiem, salvarsanu pielietojot pie cilvēkiem, radās daudz un pat nenovēršami sarežģījumi, radās tieksme viņu cēloņus noskaidrot.

Salvarsana pretinieki visu vainu uzkrāva pašam preparātam un nāvīguma cēloņus meklēja savienojumu strukturā. Arī vēlāka laika pētītāji, kā Querat's, Cousin's, Spillman's, de Myttenaere's,

Reif's, van Asselt's, Nardelli, Bertaccini, Jadassohn's, Arndt's un citi, ir palikuši tanīs domā, ka šim uzskatam ir daudz taisnības.

Tomēr praksē neskaitāmie novērojumi pārlicina, ka atsevišķi indivīdi reaģē dažādi uz pilnīgi identiski ievestām vienādām arsenobenzolu devēm. Tāpēc radās pārlicība, ka salvarsana tolerances dažādība izskaidrojama ar anatomiskām pārmaiņām pacienta organismā.

Rūpīgi krājot un salīdzinot daudzos sekciju protokolus, kur par nāves cēloni atzina salvarsana aplikāciju, varēja tiešām konstatēt daudzu patoloģisku pārmaiņu nenoliedzamu iespaidu uz lues terapijas bēdīgām sekām.

Plašie novērojumi norāda, ka ir sastopamas, lai gan ļoti reti, personas, kuŗas ārkārtīgi jūtīgas pret salvarsana iešļircinājumiem un pat pret atsevišķiem viņa derivātiem. Šie iedzimtās idiosinkrazijas gadījumi ir ļoti reti, tomēr terapija vienmēr jāuzsāk uzmanīgi. Lielākā daļa ir iegūtas jeb uzmodinātas idiosinkrazijas, kuŗas rodas lues vēlākā ārstēšanas laikā.

No citiem apstākļiem, kuŗi salvarsana sarežģījumos spēlē lielu lomu, pirmā vietā stādamas infekcijas slimības, proti, influen-ce, ja viņa ir saistīta ar sarežģījumiem plaušās. Pēc tam, vismaz pirmā laikā, lielu lomu piešķir nieru bojājumiem, iepriekšējas dzīvsudraba terapijas vai kādas infekcijas sekām un tad tuberkulozei. Bīstams ir izrādījies status tymico-lymphaticus, kā arī va-gotoniski, simpatikotoniski, spazmofili un tireotoksiskie simptomi. Vērība salvarsanu lietojot jāpiegriež endokrinai un vegetatīvai nervu sistēmai. Kontraindikāciju salvarsana pielietošanai rada cukurslimība, anatomiskas sirdskaites, aknu un gremošanas trakta saslimšana, kuŗas nav lues sekas.

Par grūtniecību autoru domas ir pretrunīgas. Kamēr agrākie pētītāji, kā Wechselmann's, Zumbusch's, Tomaschewski's, Meirowski's, uzskatīja grūtniecību par galveno sievietes salvarsana nāves cēloni, pēdējā laikā Schmitt's, Kirstein's, īpaši Jadassohn's un Zieler's, uzsver, ka sarežģījumi gravidām sievietēm pēc salvarsana lietošanas nav novēroti biežāki par negravidām. Tachau's pat, ievērojot

nākošā bērna likteni, stingri uzsver salvarsana terapijas nepieciešamību. Salīdzinot sifilisa slimu grūtnieču ārstēšanas rezultātus Boas'a un Gammeltof'a statistikā, kā to pieved Förtig's, redzams, ka ar salvarsanu ārstētām mātēm ir 3 reizes lielākas šances dzemdēt veselus bērnus, kā tām mātēm, kuŗas ir ārstētas tikai ar dzīvsudrabu. Welz's un van Nest's aizrāda, ka salvarsana terapija pa grūtniecības laiku netikai samazina abortu skaitu, bet gandrīz pilnīgi tos izslēdz. Tāpēc arī tagad salvarsanu iesaiņojumu pamacībās grūtniecību nemin kā kontrindikāciju.

Bez šiem patalogiskiem momentiem ir novēroti daudzi fizioloģiski momenti, kuŗi spēlē zināmu lomu salvarsana panešanā.

Tā Moore un Keidel's aizrāda, ka tumšas rasas izrādījušās par daudz rezistentākām pret salvarsana toksiskiem iespaidiem. Lielu lomu salvarsana panešanā spēlē individa vecums. Jau Roth's pie baltajām žurkām pierādīja, ka jaunie dzīvnieki daudz labāk panes arsena savienojumus, sevišķi organiskos, attiecinot deves uz kilograma dzīvsvara. Arī plašajos salīdzināšanas materialos par salvarsana komplikācijām cilvēku terapijā viņš aizrāda, ka bērni panes netraucēti salvarsanu samērā daudz lielākās devēs kā pieaugušie. Sevišķi jūtīgas ir vecākas personas, pie kuŗām salvarsana terapija jāizved ļoti uzmanīgi.

Par kārtas nozīmi autoru starpā nevalda vienprātība. Lielāka daļa, sākot ar Kutznitcki un Fuchs'u, arī Hauck's un Stühmer's uzsver, ka sievietes daudz vairāk kā vīrieši disponētas salvarsana sarežģījumiem. Citi, kā Notthaft's, salvarsana panešanā neatrod nekādas starpības starp vīrieti un sievieti.

Visi autori ir tomēr vienos prātos, ka pa menstruācijas laiku sievietes organisms daudz asāk reāģē uz visiem kaitīgiem apstākļiem, kas arī ir attiecināms uz salvarsana injekcijām, no kuŗām šinī laikā ir jāatturas.

Weinberg's, Almkvist's, Dreyfuss un citi aizrāda, ka alkoholiķi un panīkušas personas ļoti asi un ar daudziem sarežģījumiem reāģē uz salvarsana injekcijām.

Huebner's arī nikotinam piešķir lielu lomu salvarsana komplikācijās un sifilisa terapijas rezultatos.

Bez šiem salvarsana panešanu iespaidošiem momentiem ambulatoriju un privātārstu praksē var rasties dažādi apstākļi, kuriem ir nozīme salvarsana komplikācijās.

Iesākot savus eksperimentus salvarsana bojāšanās, resp. nāvīguma pieaugšanas cēloņu noskaidrošanā, es biju nodomājis tos izvest ar jūras cūciņām, kuņas pārpilnībā atradās manā rīcībā. Tā kā viņām venās caur ādu ir grūti iešļirkt, es injekcijas mēģināju izdarīt atpreparētās venās, kā to angļi un amerikāņi praktizē eksperimentos pie žurkām. Šādas pat samērā niecīgu devu injekcijas jūras cūciņām izrādījās nāvīgas. Tā kā visas kontroles jūras cūciņas, kuņām venās iešļircu fizioloģisko sāls šķīdumu, šo operāciju panesa ļoti viegli, es šo jūras cūciņu salvarsana neizturību izskaidroju ar traumatizācijas iespaidu pie operācijas.

Tāpēc savus mēģinājumus biju spiests izdarīt ar trušiem, kuņu iegūšana vajadzīgos daudzumos ir saistīta ar nepārvaramām grūtībām.

Taisni tāpēc arī biju spiests savus mēģinājumus pabeigt ar jūras cūciņām, lai gan viņu salvarsana panešanas spējas ir mazākas un nav tik labi noteiktas, kā trušiem, žurkām un pelēm.

Mēģinājumus atjaunojot, vispirms, es gribēju pārlicināties par neosalvarsana d o s i s t o l e r a t a jūras cūciņām, iešļircot viņām 5% šķīdumu muskuļos. Iepriekšējā mēģinājumā izrādījās, ka tāda labi panesama deva jūras cūciņām ir 0,12 gr. uz kilograma dzīvsvara.

Atkārtotju mēģinājumu ar vena jugularis atpreparēšanu. Pēc atpreparēšanas divām jūras cūciņām venā iešļircu pa 1,5 k.ctm. fizioloģiskā sāls šķīduma. Pārējām 5% neosalvarsana šķīdumu, aprēķinājot trijām pa 0,1 gr., bet trijām pa 0,12 gr. substances uz viena kilograma dzīvsvara. Pēc injekcijas visām venas pārsēju, lai vēlāk neiestātos subkutāna asiņošana, kas varētu iespaidot mēģinājuma rezultātus. Pēc tam brūci aizšuvu. Lai rezultātus atspoguļotos tikai traumas un neosalvarsana iespaidi, operācijas izdarīju bez narkozes. Pēc sāls šķīduma injekcijas abas jūras cūciņas drīz atspirga un vēlākā novērošanas gaitā nekādu traucējumu nevarēju novērot. Turpretim pēc neosalvarsana injekcijas 0,12 gr. uz

kilogramā svara visas trīs drīz nobeidzās, un pat 0,1 gr. preparāta izturēja tikai viena jūras cūciņa.

To jūras cūciņu, kura nobeidzās pirmajās trijās dienās, nemaz neuzšķērdu, jo sepsis vēl nevarēja tik īsā laikā attīstīties. Pārējās Nr.Nr.121 un 125 uzšķērdu, bet viņām sepsis parādību nevarēju konstatēt.

Varēja rasties aizdomas, ka mēģinājuma rezultātos ir zināms iespaids asiņu zaudēšanai un varbūtējai pārvarētai infekcijai. Tāpēc tālākā mēģinājumā centos izslēgt tādu varbūtību un jūras cūciņām salauzu ar knaibli gurna kaulu, sasāidot apkārtējos muskuļus, un otrās gūžas muskuļos iešļircu neosalvarsana 0,12 gr. uz klgr. svara.

Rezultātā izrādījās, ka arī tādai aseptiskai traumai ir zināms iespaids, kas dzīvnieku izturības spējas pamazina. Kontrolei ņemtas divas jūras cūciņas ar sadragātiem gurna kauliem, bet atstātas bez neosalvarsana injekcijas, un divas cūciņas ar 0,12 gr. uz kilograma neosalvarsana injekcijām bez kaula dragāšanas atspirga ātri. Turpretim šie insulti abi kopā radīja grūtu slimības ainu, un no četrām jūras cūciņām divas pat nobeidzās.

Tomēr šo mēģinājumu rezultāti nesaskan ar Swift'a, Ellis'a un Riebe's uzskatu, ka intramuskulari injicētais neosalvarsans rada smagākus sarežģījumus un grūtāki panesams kā intravenozi iešļirkts. Manā mēģinājumā intramuskulari injicētas cūciņas panesa daudz vieglāk traumu. Uzskatīt pirmā mēģinājuma bojājumus par vārīgākiem nav iemesla.

Kaut no šiem mēģinājumiem nav iespējams izvest slēdzienu, kādas traumas ir bīstamākas un kādos apmēros viņas ir jāuzskata par neosalvarsana injekciju kontrindikāciju, tomēr no šiem mēģinājumiem var spriest, ka trauma mazina organisma izturību pret salvarsana injekcijām un pēc traumas ar neosalvarsana injekcijām ir jābūt uzmanīgākam.

15. eksperimentā es mēģināju noskaidrot vakcinācijas iespaidu uz neosalvarsana injekcijām. Dežādu aktīvu infekciju, sevišķi to, kuras saistītas ar pārmaiņām elpošanas organos, negatīvais

iespaids ir pilnīgi noskaidrots un par viņu bīstamību nav domstarpību. Tagad modernā terapijā bieži pielieto dažādas vakcinācijas un nespecifisku kairinājumu (Reizkörper) terapijas paņēmienus, kāpēc ambulancē bieži rodas šāda kombinācija. Pat lues terapijā tādu kairinājumu kombinācija arvien vairāk sāk iekarot piekrišanu.

Šai mēģinājumā biju spiests atgriezties pie trušiem, jo jūras cūciņām vakcinācijas panešanas spējam neizdevās noteikt robežu. Kontrolējot kara slimnīcā pagatavotas tifa vakcinācijas, pārliecinājos, ka maksimālā dose tolerēta laboratorijas trušiem bija 0,5 k.ctm. uz kilograma dzīvsvara.

Vakcinācijas un neosalvarsana injekcijas kombinēju tā, ka pēdējās izdarīju par 4 stundām pēc vakcinācijas, kad viņu iespaids sāk attīstīties.

Mēģinājumā izrādījās, ka atsevišķas injekcijas truši panesa labi. Kombinējot tās pašas neosalvarsana šķīduma un vakcinācijas devas, truši nobeidzās tūlīt pēc neosalvarsana injekcijas. Samazinātas vakcinācijas un neosalvarsana šķīduma devas par 25 procentiem arī radīja smagu ainu, un no trijiem vakcinētiem trušiem palika pie dzīvības tikai viens. No šā eksperimenta ar desmit trušiem pār ātri būtu taisīt slēdzienu, ka visu vakcināciju un kairinājumu terapijai pielietoto olbaltumu injekcijām būtu pilnīgi identiskas sekas. Atstājot sīkākus pētījumus nākotnei, pārliecinājos, ka pēc vakcinācijām pacientiem injicējot neosalvarsana parastās devas ir stipri jāsamazina.

Sešpadsmitā eksperimentā es mēģināju noskaidrot darba un noguruma iespaidu uz neosalvarsana injekcijām.

Šā mēģinājuma galvenais trūkums ir padarītā "darba" un arī noguruma nenoteiktība. Vispirms man nekādā veidā neizdevās piespiest dzīvniekus padarīt noteiktu darbu, pārvarot zināmus šķēršļus, līdz nogurumam.

Vajātās cūciņas, skraidot pa telpām, padarīja nenoteiktu un nevienādu darbu. Dažas, pēc dabas bailīgākas, skraidīja daudz vairāk, kamēr drošāko kustības bij lēnākas un retākas. Nogurušas

tās pavisam atteicās kustēties un skriet/ viņas varēja piespiest ar zināmiem insultiem.

Vēl sarežģītāks jautājums bij cūciņas nodarbināt pēc injekcijām. Šeit viņas ātri pārstāja reaģēt uz traucējumiem. Viņu kustības bij pilnīgi pasīvas un pa daļai bij saistītas ar mehāniskiem insultiem. Mēģinājumā četrām jūras cūciņām priekš injekcijas ļāvu pusstundu atpūsties. Labi panesa salvarsana injekcijas tās cūciņas, kuņas tika atstātas mierā pēc šķīduma iešķirkšanas. Iespaidu gan guvu, ka priekš injekcijas visu laiku dzenātie dzīvnieciņi operāciju pārcieta grūtāki. Cūciņas Nr.144 nāves cēloni grūti ir pieskaitīt tieši neosalvarsana injekcijai.

Atpūtai pēc injekcijas ir nenoliedzama nozīme, jo puse to cūciņu, kuņas tūlīņ pēc injekcijas turpināju dzenāt un mocīt, nobeidzās. Attiecībā uz tiem pacientiem, kuři ārstējas slimnīcās, šim mēģinājumam ir maza nozīme, jo parasti slimniekus pēc injekcijas uz dažām stundām noliek gultā.

Latvijā slimnīcās ārstējas tikai pāris desmit luetiķu, pārējie ārstējas ambulatoriski, izpildot savus parastos pienākumus un veicot ikdienišķos darbus. Priekš salvarsana injekcijas padarītam darbam un nogurumam būtu mazāka nozīme, jo pacients uzgaidamā istabā un arī pie injekcijas sagatavošanas atpūšas. Turpretīm pēc injekcijas liela daļa slimnieku steidzas kājām uz māju un stājas pie sava, bieži fiziska, darba. Tas ir nelabvēlīgs moments salvarsana terapijā un var radīt dažādus sarežģījumus un pat būt par cēloni salvarsana nāvei.

Tāpēc pacientam pārliecinoši ieteicams pēc neosalvarsana injekcijas palikt kādu laiku ārsta vai ambulatorijas uzgaidamās telpās un tikai pēc tam domāt par parasto darbu.

Pēdējā eksperimentā es mēģināju noskaidrot badošanās iespaidu pie neosalvarsana injekcijām.

Šim nolūkam 12 labi turētas jūras cūciņas es noliku uz bada dietas. Pēc 10 dienām četras sāku labi barot, bet pēc 14 dienām visām iešķircu 5% neosalvarsana šķīdumu pa 0,12 gr. uz kilograma dzīvsvāra. Tādu pašu preparāta daudzumu iešķircu arī četrām visu

laiku labi turētām jūras cūciņām. Pēc neosalvarsana injekcijas četras no mērdētām un arī tās, kuņas tik 10 dienas bija gavējušas, pārvedu uz bagātīgu dietu. Turpretīm četras mērdētās un iepriekš labi barotās atstāju badoties. Mēģinājumā noskaidrojās, ka pēc injekcijas labi barotās cūciņas neosalvarsanu panesa labi. Turpretīm badojoties nobeidzās trijas jau agrāki mērdētas un viena iepriekš labi barota jūras cūciņa.

Šā mēģinājuma rezultātu novērtēšanai rodas daudz grūtību. Vispirms jūras cūciņas strauju pārmaiņu no labas barības uz sliktu nepanes, un diezgan liels procents nobeidzas. Tāpēc mērdēto jūras cūciņu nāvi var tikai pa daļai attiecināt uz neosalvarsana injekcijām.

Arī ar neosalvarsana deves izvēlēšanos radās grūtības. Aprēķinot pie injekcijas to pašu preparata devī pēc patreizējā svara, es patiesībā mērdētās pārdozēju, jo viņas badošanas laikā bija manāmi zaudējušas no sava svara. Visā visumā tomēr pārliecinājos, ka badošanās pēc salvarsana injekcijām pamazina organisma izturību.

Klinikas praksē šiem mēģinājuma rezultātiem nav nozīmes, jo viņās slimniekus ja ne bagātīgi, tad pietiekoši baro.

Weinberg's, Dreifuss un citi autori uzskata kaheksiju, īpaši ja viņa kādas infekcijas sekas, salvarsana terapijai par kontrindikaciju. Turpretīm citi autori, Schlossberger's, Pinkus, Jadasohn's, Sniķers, uzskata salvarsanu netikai kā antiluetikumu, bet arī teicamu r o b o r a n s un novērojuši pie novārgušiem ļoti ātru uzbarošanas.

Ambulatoriju praksē likteņa pabērņiem, kuři ārstējoties cieš arī badu, neosalvarsana deves būtu stipri reducējamas.

IX.

V i s p ā r ī g a i s m ē g i n ā j u m u
p ā r s k a t s u n s l ē d z i e n i.

Dažādi nenovēršami sarežģījumi, kuŗi sekoja neosalvarsana injekcijām klinikā un ambulatoriskā praksē, saistīja manu uzmanību pie preparata īpašībām. Būdams pārliecībā, ka lielākā daļa nepatīkamo parādību ir neosalvarsana bojāšanās, kaut kādas ārsta neuzmanības vai kļūdas sekas, kuŗas viņš ir neapziņoties pielaidis, centos šos varbūtējos defektus atrast.

Stājoties pie šā darba, mans pirmais nolūks bij mēģināt rast līdzekļus, pēc iespējas vienkāršus, kā bojājušos preparatus varētu atšķirt no lietošanai derīga neosalvarsana.

Katra iesaiņojuma pavadrakstā ir uzsvērts, ka neosalvarsans ir ārkārtīgi jūtīgs pret atmosfēras gaisu un pieskaņoties skābeklim, ātri iemantojot uzkrītošu toksiskuma pieaugšanu.

Tāpēc vienkāršākais savienojuma bojāšanās paņēmiens, kā uzsvērts pavadrakstā, bij attaisīt neosalvarsana ampulu un novērot tās pārmaiņas, kādas, preparatam atrodoties vaļējā stobriņā, norisināsies. Neizprotami izlikās, ka vērīgi uzmanot vaļējo ampulu, nekādu ārēju pārmaiņu ne krāsā, ne ierdenumā es nevarēju ieraudzīt.

Tanī laikā ķīmiķiem-farmaceitiem uz dienas kārtības atradās starptautiskā apjomā jautājums rast ķīmiskas reakcijas, kā noteikt arsenobenzolu ķīmiskās, toksiskās un terapeitiskās īpašības.

Literāturā pārliecinājos, ka ieteiktās ķīmiskās metodes top arvien komplicētākas, bet rezultāti paliek tikpat apšaubāmi kā Macallum'am šo jautājumu ierosinājot.

Manu uzmanību saistīja tikai neosalvarsana bojāšanās, un pie tam vēl tālu aizgājis process. Tāpēc domāju, ka pietiekošs ir Macallum'a joda saistīšanas spēju mainīšanās noteikšanas paņēmiens, kuŗš ir arī visvienkāršākā neosalvarsana mainīšanās kvantitatīvā

reakcija. Neatradis pārmaiņu joda skaitlī, es iešļircu trušiem pa 0,2 gr. uz kilograma dzīvsvāra. Arī nāvīgums, salīdzinot šāda "bojāta" ar svaigi attaisītās ampulas satura šķīduma iespaidu uz dzīvniekiem, nebija manāmi pieņemies.

Tā kā šis novērojums nesaskanēja ar citēto vispārēji valdošo uzskatu, biju spiests jautājumu apgaismot plašāki un mēģināt noskaidrot dažādu apstākļu iespaidu uz neosalvarsana toksiskuma pieņemšanos - viņa bojāšanos.

Jūtos spiests uzsvērt, ka neuzstādīju sev par mērķi šo jautājumu iztirzāt teoretiski, noskaidrot visu pārmaiņu sīkumos, bet praktiski no praktiskā viedokļa. Atstāju preparātu kaitīgam iespaidam ilgu laiku un tad salīdzināju, vai ir iestājušās uzkrītošas pārmaiņas. Kad pēc ilgāka laika uzkrītošu pārmaiņu nevarēju konstatēt, domāju, ka ir tiesība apgalvot, ka šis faktors klīnikas un ambulatorijas apstākļos nav bīstams. Turpretī ar tādiem apstākļiem, pie kuriem neosalvarsana nāvīgums bij uzkrītoši pieņemies, ir stipri jārēķinās. Parastos klīnikas un ambulatorijas apstākļos bojāšanas process gan nevar aiziet tik tālu, bet tomēr var jau iestāties pārmaiņas, kuŗas sekmētu neosalvarsana komplikācijas un tā kaitētu pacientam.

Savos mēģinājumos pārliecinājos, ka neosalvarsans jāšargā no mitruma. Piesatinātu garaiņu atmosferā pulvers sāk mainīties krāsā, paliek mitrs un pat izšķīst. Šeit lielāka nozīme ir absolutam, ne relativajam mitrumam, jo bojāšanās procesa ātrums pieņemas ar temperatūras celšanos. Neosalvarsans ir viegli šķīstošs, bet ne sevišķi higroskopisks, preparāts. Uz vaļējas Petri bļodiņas, peldošas ūdenī pie 4⁰ C, neosalvarsana substance diezgan ātri sāka mainīt krāsu un pēc 48 stundām jau ir salīpis sarkanbrūnā krāsā. Blakus nostādītā ampulā ar nolauztu kaklu pulveris paliek irdens, bet virsējā kārtā pieņēmusi tumšāku krāsu. Šis tumšākās krāsas slānis diezgan asi norobežots no pārējās gaiši dzeltenās substances. Tanī ampulā, kuŗa ievietota siltākā vietā, pārmainījies slānis bij biezāks, bet aukstumā turētai ampulai - plānāks. Kad mēģinājumu modificēju, novīlējot ampulai tikai kakla galiņu, lai pie apgāšanas neosalvar-

sana pulveris neizbirtu un nostādot tanī pašā Petri bļodiņā, kuŗa peldēja uz ūdens, ar kaklu uz leju, tad pēc 48 stundām redzami pārmainījusēs kārtiņa izrādījās niecīga, daudz mazāka kā blakus ampulai, kuŗa bij nostādīta ar vaļējo kaklu uz augšu. Izmainījuses daļa attiecībā uz nemainījušos bija tik niecīga, ka visas ampulas saturā manāmas starpības ar blakus atradušos veselas ampulas neosalvarsanu nevarēju konstatēt nedz joda skaitlī, nedz toksiskumā pie dzīvniekiem.

Ja neosalvarsana substancei piemistu apgalvotais higroskopiskums, tad viņš viss būtu sācis pārmainīties, jo bojājums ampulas kaklā bija pietiekoši plašs, lai pulveris varētu pievilkt un uzsūkt pietiekošu daudzumu ūdens garaiņu.

Pret termiskiem iespaidiem neosalvarsans ir diezgan stabils. Farmakopejā ir aizrādīts, ka arsenobenzoli ir jāuzglabā vēsā vietā. Parasti viņus mēdz uzglabāt ieslēgtus skapjos pie istabas temperatūras.

Uz amerikāņu pētījumu pamata tur ir ievests obligatorisks pārbaudes punkts, ka neosalvarsans pēc 24 stundu ilgas stāvēšanas pie 56° C, nedrīkst mainīties krāsā, nedz ciest viņa šķīšanas spējas ūdenī.

Mēģinājumos par temperatūras iespaidu uz arsenobenzoliem interesantus rezultatus guva Hunt's. Pastāvēja uzskats, ka arsenobenzoli siltumā viegli šķeļas, kāpēc šķīdināšanas ūdens nedrīkst pārsniegt 21°. Hunt's pierādīja, ka salvarsana šķīdumiem, uzsildot tos no 40° - 60°, nāvīgums ne tikai nepieaug, bet stipri mazinās. Pārbaudot šos mēģinājumus arī Kolle bija spiests to pastiprināt, pie kam viņš paskaidroja, ka pie šādas temperatūras pati salvarsana substance paliekot nemainījušes, bet hidrolitiski šķeļoties un zaudējot savu nāvīgumu nelielie nāvīgo savienojumu piemaisījumi.

Vēl nesaprotamākus rezultatus guva Lake, salīdzinot karstā un aukstā ūdenī šķīdinātus dioksidi aminoarsenobenzola dichlorhidratus. Izrādās, ka dažiem fabrikas numuriem pie šķīdināšanas

karstā ūdenī toksiskums stipri pieņemas, dažiem krīt, kamēr citu pagatavojumu šķīdumu nāvēguma aukstais un karstais ūdens neiespaido.

Vācu krāsu industrijas akciju sabiedrības pagatavotā neosalvarsana krāsa nemainījās paliekot pie 56^o 4 dienas. Tikai šķīšanas spējas gan bija mazinājušās. Pulveris izšķīda lēnāk, un šķīdums nebija tik skaidrs, kā parasti pie minētā neosalvarsana šķīšanas novērojam. Lielas starpības neattaisītas un vaļējas ampulas saturos nevarēju atzīmēt. Tikai nāvēgums pie pelēm gan bij manāmi pieņemies.

To pašu laiku turētās termostatā pie 37^o ampulās uzkrītošas starpības nedz ārējā izskatā, nedz fiziskās, ~~ķīmiskās~~ ķīmiskās vai bioloģiskās īpašībās, nevarēju konstatēt.

Parastam sausam istabas gaisam pie 14^o-20^o uz neosalvarsana substanci izrādījās niecīgs iespaids, vismaz . viņa izmaiņanos ar maņā rīcībā stāvošiem paņēmieniem nebija iespējams konstatēt.

Glabājoties nedēļām ilgi vaļējā ampulā, dažas nedēļas uz Petri bļodiņas un dažas dienas vaļējā kratāmā aparatā, neosalvarsans palika nemainījis.

Pats par sevi uzņēmās jautājums, kā izskaidrot autoru agrāko eksperimentu rezultātus, kuŗos neosalvarsans izrādījies par ļoti labilu savienojumu ?

Domāju, ka neosalvarsana savienojums pirmajā laikā pēc viņa sintezēšanas nebūs bijis savās fizikalās kā arī, pa daļai, ķīmiskās īpašības pilnīgi identisks tagadējiem fabrikātiem.

Ir izrādījies, ka pirmās Ehrlich'a domas, ka neosalvarsans ir tīrs monometilensulfoksilata natrija salvarsans, kā jau aizrādīju 51.lapas pusē, neattaisnojās. Vispusīgas ķīmiskas analīzes Myttenaere'a, Lehman'a, Raizis'a, Falkov'a, Cheinisse's, Macallum'a, pierādījušas, ka šis preparats nav vis tīrs ķīmisks savienojums, bet dažādu ķīmisku produktu maisījums.

Vispirms visos neoarsenobenzolos blakus monometilensulfoksilatam vienmēr varam atrast dimetilensulfoksilatu salvarsanus.

Bez šiem savienojumiem iefēt hiraldits kā konservējušais līdzeklis un dažādi neorganiski sāļi un reakciju blakus produkti. Bez šiem produktiem katrā preparatā vēl atrodas savienojumi, kuŗu ķīmisko struktūru līdz šim vēl nav izdevies noteikt.

Domā, ka šos savienojumos var sastapt arsenu benzola riņķi citādi saistītu, kā arī tieši pat neorganiskos savienojumos, par piemēru ar sēru (pēc Raizisa un Falkova domām 0,28 - 0,92%.)

Roth's uzsver, ka šo maisījumu attiecības ir ļoti svārstīgas un ir atkarīgas no niecīgākajiem momentiem komplikētajā sintezes gaitā un līdz ar to kļūst saprotamas pretrunas autoru eksperimentos par dažādu apgrozībā atrodošos preparātu toksiskumu, šķīšanas un uzglabāšanās īpašībām, kā arī pacientu organisma reakciju pie salvarsanu injekcijām.

Lielākā daļa autoru, kuŗi nodarbojušies ar arsenobenzolu farmakologiju, viņa iedarbībā atrod divas grupas parādību: viena, kuŗu var attiecināt uz arsena iedarbības sekām, bet otra - tīri salvarsanu simptomi.

Sieburg's atzīst, ka par arsena bojājumiem varot uzskatīt sekošas sanāvēšanas parādības: a) asinstrauku, sevišķi kapilaru, vazomotoru paralīzi, kuŗas sekas - asins straumes palēnināšanās stāze un sarkano asins ķermenīšu diapedeze;

b) piededzināšanas parādības: asiņojošas pārmaiņas zarnu epitēlijā, glomerularais nefrits ar sekojošām tubulārām pārmaiņām;

c) jūtīgāko organu pārtaukošanās;

d) nervu bojājumi, kā smadzeņu simptomi, neiritīdi un parezes.

Pinkus izsakās, ka arsens esot nervu nāvēklis un salvarsans saturot daudz arsena. Tomēr visus salvarsana bojājumus nevarot pieskaitīt arsena iedarbības sekām, jo bieži salvarsana bojāšanās parādības neatgādinot arsena sanāvēšanas simptomu.

Mühlpfordt's krasi izšķir šo simptomu grupas un arsenobenzolu iedarbību sadala:

A. Īstās arsena iedarbības parādības;

- 1) laba apetīte, kuŗu pie daudziem luetiķiem var novērot pa ārstēšanas laiku un vēl kādu laiku pēc tās.

- 2) Svara pieņemšanās.
- 3) Tā sauktā salvarsana dzeltenā slimība (Salvarsan icterus),
- 4) akūtā aknu atrofija,
- 5) perifēriskie neiritīdi un spastiskās triekas,
- 6) nefriti (ļoti reti),
- 7) enterīti (reti).

B. Īstie salvarsana bojājumi.

- 1) salvarsana oža un vemšana pēc injekcijas,
- 2) angio-neirotiskais simptomu komplekss ar urtikalajām un stabilajām eksantēmām,
- 3) dermatīti,
- 4) asiņojošie encefalīti (Purpura cerebri).

Pirmās septiņas parādības saistās ar arsenobenzolu ķīmiskā savienojuma uzbūvi, bet pēdējie četri simptomi ar viņu fizikalajām īpašībām. Kamēr visi agrākie pētītāji galveno nozīmi visām terapeitiskām un toksiskām parādībām piešķīra salvarsanu ķīmiskā sastāva īpatnībām, jaunākie autori smaguma punktu pārnes uz fizikalajām īpašībām.

Veco pārlicību, ka salvarsani ir monomolekulari kristalīniski savienojumi, tagad vairs attiecina tikai uz Michaelis'a, 1882.gadā sintezēto arsenobenzolu.

Vēlākie Bauer'a, Klemensievicz'a, Myers'a, Fréundlich'a, Voegtlin'a, Johnson'a ar Dyer'u un citu pētījumi pierādīja, ka viņiem ir semikoloidāls un pa daļai pat koloidāls raksturs. Šie atradumi ienesa daudz gaismas arsenobenzola derivātu farmakoloģijā un jaunākie pētītāji, kā Myer's, Browning's un citi, visu viņu farmakodinamiku stāda atkarībā no preparātu dispersijas īpašībām.

Koloidu dispersijas pakāpes, viņas optimums ir atkarīgs no necīgākiem, pat nenomanāmiem ķīmiskiem un fiziskiem momentiem to pagatavošanā.

Tāpēc saprotami daudzo autoru un paša Ehrlich'a novērojumi salvarsana pielietošanas sākumā, ka netikai dažādu arsenobenzolu

derivātiem, bet pat viensun tās pašas sērijas kāda preparata dažādiem pagatavošanas numuriem, toksiskās un terapeitiskās īpašības var būt ļoti liela starpība.

Katrs laborants strādājot ar koloidiem būs pārlicinājies sekošā parādībā.

Izpildot priekšrakstu visos sīkumos, tikai pēc ilgākiem ne-sekmīgiem mēģinājumiem izdodas pagatavot derīgu vajadzīgās dispersijas šķīdumu. Tālākos mēģinājumos labo šķīdumu skaits pieaug un ar laiku pārsniedz neizdevušos pagatavojumus. Vēl vēlāk neizdevušies koloidu šķīdumi paliek arvien retāki, bet tomēr pilnīgi no viņiem izsargāties neizdodas.

Līdzīgu ainu mēs varam konstatēt arsenobenzolu vēsturē. Salvvarsana terapijas sākumā, neraugoties uz hiperideāliem rezultātiem mēģinājumos pie dzīvniekiem, salvvarsana bojājumus un pat nāves gadījumus sastopam bieži. Pēc gadiem ilgas neatlaidīgas cenšanās un, varbūt, niecīgiem jauninājumiem pagatavošanas technikā, sarežģījumi neosalvarsana injekcijām paliek arvien retāki un tagad viņus var uzskatīt par nelaiemes gadījumiem.

Cerēt uz šādu labvēlīgu gaitu salvvarsana terapijā var tikai, pielietojot pārbaudītus drošus preparatus. Tāpēc daudz valstīs ir ieviesta speciala valstiska salvvarsanu kontrole, kā uz vietas pagatavotiem, tā arī importētiem preparātiem, bez kuņas nav tiesības viņus laist apgrozībā.

Latvijā salvvarsaniem nav nekādas kontroles nedz noteikumu viņu pārdošanai un pielietošanai. Mūsu aptiekās un drogu lieltirgotavās varam sastapt blakus valstiski kontrolētiem preparatus ar nezināmu nāvīgumu un terapeitiskām īpašībām. Pielietojot nekontrolētu preparātu, var slimniekam veselības vietā sagādāt daudz kaitīgu bīstamu sarežģījumu un pat apdraudēt viņa dzīvību.

Tādu stāvokli, tik svarīgu un bīstamu medikamentu jautājumā, atrodu par nepielaižamu.

Veselības departamenta pienākums ir nekavējoši viņu nokārtot. Kamēr Latvijā neražo arsenobenzolu, varētu pagaidām apmierināties ar sekošiem noteikumiem. Latvijā drīkst ievest un pārdot tikai

valstiski kontrolētus arsenobenzolus. Fabrikas kontrole nav pietiekoša. Katram ievestā preparāta pagatavošanas numuram ir jāuzrāda oficiāls kontroles listes noraksts. Veselības departaments tādus par derīgiem atzītus arsenobenzolu numurus paziņo visām aptiekām un drogu lieltirgotavām. Par citu neatļautu arsenobenzolu turēšanu un pārdošanu paredzams sods.

Ja neapmierinātu pieliktā norakstā atzīmētie rezultāti, vai ieņāktu ziņojumi par atļautā preparāta nāvīgu, tas pārbaudāms īpašā laboratorijā, kurā ierīkojama pie Veselības departamenta vai Latvijas universitātes.

Visplašāki Latvijā pielietotais vācu krāsu industrijas akciju sabiedrības neosalvarsans, uzglabāts sausā vietā pie istabas temperatūras, ir ļoti stabils savienojums. Uz neosalvarsana šķīdumiem šādu spriedumu nevar attiecināt.

Par neosalvarsana šķīdumu stabilitāti nav daudz eksperimentu, jo viņš viegli šķīst un koncentrētā šķīdumā to var ātri injicēt vēnās. Turpretīm par salvarsana šķīdumu stabilitāti ir daudz eksperimentu, jo viņu var lietot tikai stipri atšķaidītu intravenozām infūzijām, kurās aizņem ilgāku laiku.

Jau pats Ehrlich's 1912.gadā aizrāda, ka salvarsana šķīdumā parastos apstākļos pieņemas nāvīgums.

Izmēģinot pie baltajām pelītēm, viņš pārliecinājās, ka uz 20 gr. viņu svara d o s i s t o l e r a t a svaiga šķīduma 1 k.ctm.

	atšķaidījumā	1 : 180,
bet viņš mainās un	1½ stundas stāvējušam.....	1 : 200
	2 " "	1 : 250
	2½ " "	1 : 275
	4 " "	1 : 300
	6 " "	1 : 400.

Pats dioksidiaminoarsenobenzola dichlorhidrata šķīdums, kā par to pārliecinājušies Jakimov's, Fleig's, Voegtlin's ar Smith'u, ir stabili un pat tikai skalīnot lēni oksidējoties maina savu nāvīgu, kas ir saistīts ar ķīmiskiem un fiziskiem procesiem.

Līdzīgi visiem fenolu alkalizētiem šķīdumiem arī salvarsana alkalizētais šķīdums paliek daudz labilāks, kā Ehrlich's ar Hata, Michaelis, Jakimov's, Roth's, Raizis's to novērojuši.

Pēc viņu, Myers'a, Kollē, domām skābeklis šķel galvenām kārtām

ortoamidofenilgrupējumu, caur ko molekula palielinās, main. fizikalās īpašības un ķīmiskā nogrupēšanās un līdz ar to viņa nāvīgums dzīvniekiem.

Turpretīm, ja viņus pasargā no skābekļa iespaidiem, kā Jakimov's, Stetson's, Masucci un Stokes pārliecinājušies, pat alkaliskie salvarsana šķīdumi paliek nemainījušies ilgāku laiku.

Neosalvarsans nav attaisnojis uz viņa liktās cerības un viņa šķīdumi ātri oksidējas.

Brīvais hiraldīts piejaukts salvarsanam, saistot skābekli, pasargā pēdējo no oksidēšanās. Turpretīm, saistīts neosalvarsana molekulā, viņš pievelk skābekli, saista to dioksidiaminoarsenobenzola molekulā, to pārveidojot, kā Kolle, Bauer's un Leopold domā, aminooksifenilarsinoksidā.

Šāds šķīdums pēc Ehrlich'a, Roth'a, Kolle ar Leopold'as, Binz'a novērojumiem jau pieņemams toksiskumā, iekams vēl krāsa nav paguvuse mainīties.

Maschmann's tomēr nav varējis, arsenobenzolus šķīdumos oksidējot tīrā skābeklī, tādu arsenobenzolu oksīdu atrast. Viņš domā, ka skābekli saista, vispirms , piemaisījumi, tad neoarsenobenzola skābekļa kārtais radikāls un tikai pēc tam arsenobenzola kodols. Tā kā pirmie savienojumi ir tumšas krāsas, tad arī papriekšu šķīdums pārmainās krāsā un tikai vēlāk sāk pieņemties nāvīgumā.

Savos mēģinājumos ar koncentrētiem neosalvarsana šķīdumiem, guvu Maschmann'am līdzīgu iespaidu. Ar dziļāku krāsas maiņu bija lielāks nāvīgums, un šī parādība gāja puslīdz paralēli. Ka nāvīgums būtu aizsteidzies krāsas maiņai priekšā, to nevarēju konstatēt.

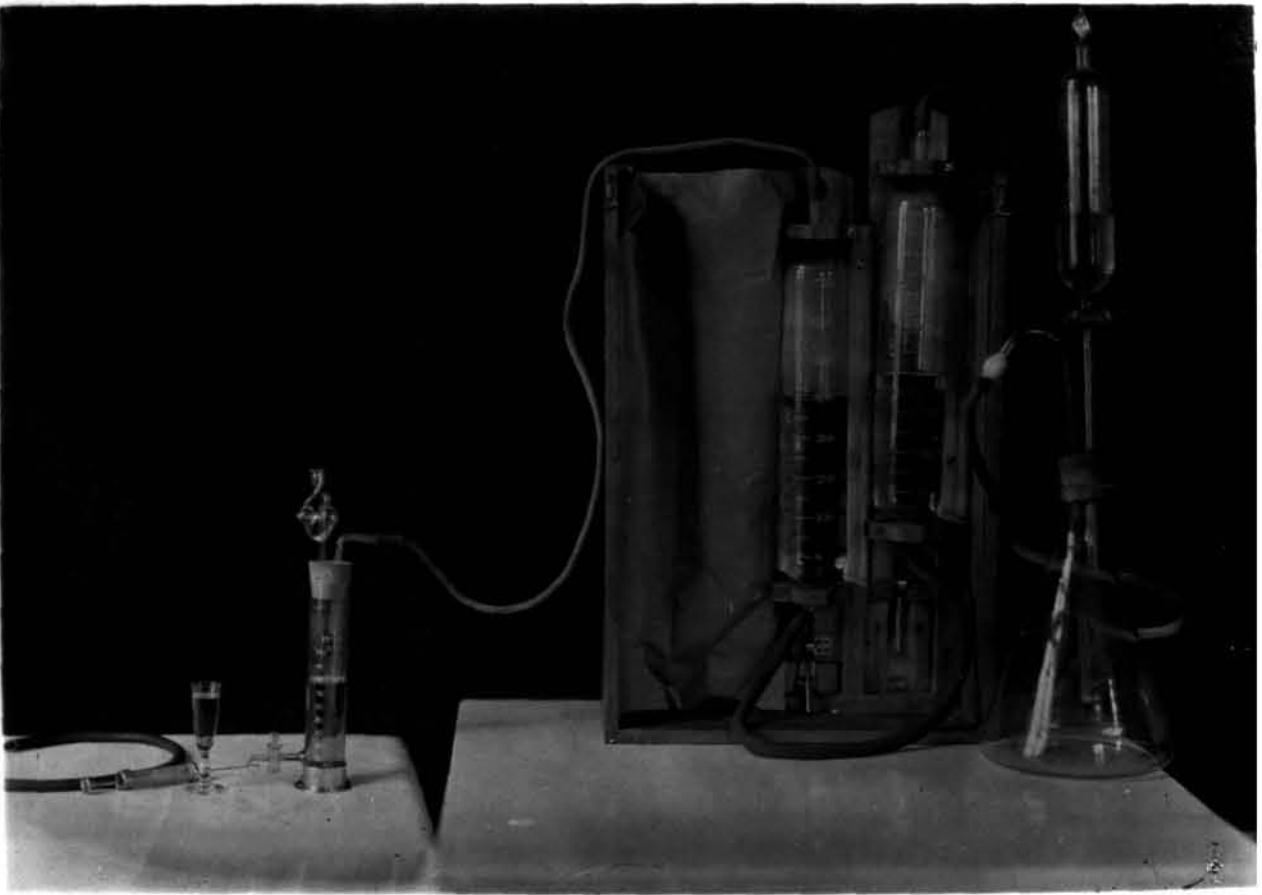
Tikai vājos šķīdumos ($\frac{1}{2}\%$) iesākās savienojuma šķelšanās bez krāsas mainīšanās un kontrolējot kalorimetrā, varēju novērot visu slāņu sadalīšanos, un virs šķīduma parādījās sēru saturoša plēvīte. Jādomā, ka še mazāku lomu spēlē skābeklis oksidācijas procesā, bet vairāk hidrolizācijas procesi.

Koncentrētus neosalvarsana šķīdumus, pasargātus no gaisa skābekļa iespaida, ievietotus indiferentas gāzes sferā, var uzglabāt nebojātus ilgāku laiku. Turpretīm, ja tie paši šķīdumi jauucas ar sveigiem skābekļa slāņiem, viņu bojāšanās iesākas ļoti

ātri un dažās minutēs var sasniegt uzkrītošus apmērus.

Uz šo novērojumu pamata jāatzīst, ka neosalvarsana šķīdināšanā ir uz visstingrāko jāizsargājas no skalināšanas. Vislābāk to izdarīt nelielā apmērā 25 k.ccm. tilpuma, Jenas stikla ķīmiskos sveramos trauciņos, uzmanīgi bārstot substanci uz ūdens virsmas, kā to dara Georg Speyerhaus institūts Frankfurtē. Nogrimušās, neizšķīdušās nogulsnes jāizšķīdina, apjaucot ar sterilu stikla spieķīti. Par nožēlošanu fabrika vairs nepieliek tādus spieķīšus iesaiņojumiem, kāpēc viņi katram venerologam ir pašam jāpagatavo vai atsevišķi jāiegādājas. Ja tāda spieķīša nebūtu pie rokas, tad nogulsnes var izšķīdināt, viegli un uzmanīgi līgojot šķīdumu. Platās Petri bļodiņas, porcelāna vai stikla izgarināmās bļodiņas ir pilnīgi nederīgas neosalvarsana šķīdināšanai.

Tāpat nepielaižama un par kļūdu jāuzskata mēģināšana nogulsnes izšķīdināt, ievielkot šļircē daļu šķīduma un laižot to uz nogulsnēm. Ar šo tehnisko kļūdu būs izskaidrojams Kellerman'a novērojums, ka šļircē neosalvarsana šķīdums ātri bojājas, jo oksidējušās nogulsnes, izskalojot pēdējo, aizskalojas. Tāpat nepielaižama ir katra skalināšana ar korķi aiztaisītā traukā. Ambulancēs, kurās īsākā laikā ir neosalvarsans jāiešļirc lielākam pacientu skaitam, bet aprakstītā izšķīdināšanas paņēmienā tomēr aiziet vairākas minutes, kuras sumējot sastāda diezgan daudz velti iztērēta laika, bieži atkāpjas no šiem noteikumiem. Tādos gadījumos ārstam zūd pacietība, jo steidzoties neosalvarsana nogulsnes aplīp ap spieķīša galu, kur tad tās ļoti lēni šķīst. Tad ļoti grūti atturēties no skalināšanas un spieķīša nogulsnes uzsmērē uz trauciņa sienām, kur tās apskalinot ātri izšķīst. Tāpēc domāju, ka ir ieteicamāki ambulancēs neosalvarsana šķīdumus sagatavot iepriekš un vairākiem pacientiem. Atceroties Jakimov'a, Stetson'a un Masucci eksperimentus, kurus salvarsana mono un dinatrija sāļu šķīduma indiferentas gāzes sferā palika nebojāti ilgāku laiku - pat mēnešus un Maschmann'a mēģinājumos pierādīto parādību, ka minētie arsenobenzola derivāti saista skābēkli 2-3 reizes vairāk par neosalvarsanu, ir tiesība paļauties, ka neosalvarsana šķīdums šādos apstākļos nevar tik ātri sabojāties.



Iepriekšējo šķīdināšanu var izdarīt ārsta palīgs bez steigas un ievērojot vajadzīgo uzmanību. Pagatavots šķīdums zem indiferentas gāzes, un neosalvarsanam par tādu var ņemt ogļskābi, paliek nemainīgs lietošanai pilnīgi derīgs pa ambulances pieņemšanas laiku. Šķīdums jāizlieto injekcijai tai pašā dienā. Vienu vai vairākas dienas turēts pat zem indiferentas gāzes, neosalvarsana šķīdums var izrādīties nāvīgāks, jo bez oksidācijas procesiem arī koncentrētos šķīdumos var norisināties hidrolitiski procesi, kuŗi var iespaidot neosalvarsana iedarbības rezultātus.

Neosalvarsana šķīdumu uzglabāšanai ambulatoriskos apstākļos, es konstruēju sekošu no trim daļām sastāvošu aparātu: ogļskābes ražotājs, gāzes spiediena regulators, cilindri neosalvarsana šķīdināšanai un šķīduma uzglabāšanai.

Ogļskābes ražošanai ņemu 1 litra tilpuma Erlenmeiera kolbu ar gumijas korķi. Kolbas korķī izurbti 2 caurumi. Vienā no caurumiem ielikta izliekta stikla caurule, bet otrā atšķiršanas piltuve. Uz izliektās caurules uzvilкта gumijas caurule, kuŗa savienota ar gāzes rezervuaru-regulatoru. Kolbā ieber natrija bikarbonatu un atšķiršanas piltuvē atšķaidītu sālsskābi. Ogļskābes rezervuars sastāv no 2 vienāda tilpuma graduētiem cilindriem, kuŗu dibeni savienoti ar gumijas cauruli. Cilindri viegli bīdami un nostādami vēlāmā augstumā. Neosalvarsana šķīdināšanai ierīkots mērāmais cilindris, kuŗam ietaisīta stabila kāja un stikla krāns apakšējā daļā. Cilindris aiztaisās ar gumijas korķi, kuŗam izurbti divi caurumi. Vienā caurumā ielikta izliekta stikla caurule, otrā - saliekta rūgšanas novērošanas caurule. Šo mērojamo cilindri ar korķi priekš katras lietošanas nosterilizē, vārot destilētā ūdenī. Priekš neosalvarsana šķīduma pagatavošanas, papriekšu piepilda ar ogļskābi rezervuaru, ko izdara sekošā kārtā. Uz Erlenmeiera kolbā iebērta natrija bikarbonata pa pilienam no atšķiršanas piltuves uzlaižam atšķaidītu sālsskābi. Kad ogļskābe ir visu kolbā atradušos gaisu izstumusi un viņa vietu, kā smagāka gāze, ieņēmusi, par ko var pārliecināties ar degošu sērkokociņu pie caurules gala (sērkokociņš nodziest), savienojam cauruli ar rezervuara cilindri,

kurš pildīts ar ūdeni. Ogļskābe attīstoties izspiež ūdeni otrā cilindri un sakrājas tā vietā. Kad ogļskābes rezervuarā ir pietiekošā daudzumā, izšķīdina neosalvarsanu divreizdestilētā un uzvāritā ūdenī, bez skalināšanas, un aiztaisa ar korķi. Tagad noņemam gumijas cauruli no Erlenmeiera kolbas un uzmaucam uz cilindra korķa saliektās caurules. Tad paceļot rezervuara cilindri ar ūdeni un nolaižot to, kurš pildīts ar ogļskābi, pēdējā caur cauruli ieplūst šķīdināmā cilindri un no turienes caur otru, izdzinusi gaisu, plūst uz āru. Kad no šķīdināmā cilindra ir viss gaiss izgājis, par ko var pārliecināties ar degošu sērskociņu, noregulējam rezervuara cilindrus tā, lai ar ogļskābi pildītā cilindri ūdens virsma stāvētu par četrkārtīgu neosalvarsana šķīduma tilpumu zemāk.

Tagad pacientam varam ielaist vajadzīgo daudzumu šķīduma Jenas stikla sveķamā glāzītē un to nekavējoši injicēt.

Šķīdumu pagatavošanai šādā veidā ir vēl viens pozitīvs moments. Nolaužot ampulai pie vaļā taisīšanas kaklu, neosalvarsanā iesprāgst arvien, lai gan niecīgas, stikla drumstaliņas. Šo drumstaliņu aizturēšanai ieteiktās ierīces neviens ārsts nelieto un viņas viegli var iekļūt šļircē un no turienes pie injekcijas pacientam asinīs. Vairāk porcijas uzreiz sagatavojot, stikla drumstaliņas nogulstas uz šķīdināmā trauka dibena, no kurienes vairs nekādā ziņā nevar iekļūt šļircē.

Apskatot visu trīspadsmit mēģinājumu rezultātus ir jāatzīst, ka vēl droša neosalvarsana pārbaudīšanas metode nav atrasta. Paraleli bioloģiskai kontrolei pievestie joda saistīšanas skaitļi iet paraleli, bet tikai zināmā mērā bioloģiskas pārbaudes rezultātiem. Kā jau aizrādījuši Myttenaere's, Weil's ar Poplavski, Kielbašinskis un citi, un tas ir arī redzams manos mēģinājumos, viņš reizēm nesaskan ar bioloģiskiem eksperimentiem. Paļaušanās Macallum'a joda skaitļiem zūd, titrējot svaigus dažādu fabriku neoarsenobenzolus.

Titrējot četrus tādus savienojumus, joda skaitļi izrādījās sekoši:

Vācu krāsu-indrustrijas akc. sabiedrības neosalvarsanam	16,2
Franču	rhodarsanam 17,3
Franču	Billon novarsenobenzolam 24,2
Polu.....	Spiess'a novarsenobenzolam 25,2

Salīdzinot šos rezultātus jādomā, ka neosalvarsans ar rhodarsanu būs dioksidi aminoarsenobenzola natrija monosulfoksilats, bet pēdējiem diviem savienojumiem abās aminogrupās ir saistīti hiraldita radikāļi. Vispārējie novērojumi pierāda, ka terapeitiskās spējās šie arsena savienojumu maisījumi ir puslīdz vienādi, kas pierāda, ka joda skaitlis neizteic neiz preparātu terapeitiskās, nedz toksiskās īpašības. Kas attiecas uz krāsu, kā mērauklu neosalvarsana derīguma noteikšanā, tad jāatzīst, ka tur nav vēl vienprātības. Daudzi autori, ar pašu Ehrlich'u un Bertheim'u priekšgalā, bija pārliecināti, ka neosalvarsana mazākā krāsas mainīšanās ir preparata bojāšanās pazīme.

Tagad iesaiņojumā ielikta pavadrakstā ir atzīmēts, ka par nelielām krāsas maiņām nevajaga uztraukties, jo viņām esot fizikāli cēloņi.

Kolle, Bauer, s un Frida Leopold atzīst, ka neosalvarsana substances sarkanās nokrāses pieņemšanas cēloņus vēl nevarot uzskatīt par noskaidrotiem. Maschmann's noteikti apgalvo, ka krāsu mainot nevis arsenobenzolu substance, bet viņu konservējošie piemaisījumi.

Jādomā, ka absolūti sauss neosalvarsana pulvers krāsas nemaina, bet pie mazākā mitruma sāk pieņemt sarkanu nokrāsu. Ja šā mitruma nepietiek arsenobenzolu parcialai izšķīdināšanai, tad lielas pārmaiņas viņa strukturā nenorisinājas.

Šādas substances, izšķīdinātas ūdenī, pirmā laikā atkrāsojas un tikai vēlāk gaisa skābēklis ar ūdeni sāk dziļāki šķelt savienojumu uzbūvi, un šķīdums sāk atkal pieņemt tumšu krāsu. Bez šaubām, līdz ar krāsas mainīšanos noris ^{inājas} ~~šķīdumā~~ dziļākas fizikālas pārmaiņas, ko Kahl's atzīmē ar refrakcijas lieknes virzienu. Vai krāsas mainīšanās un citi fizikālie procesi mainās līdztekus refrakcijai, to ar patreizējiem kolorimetriem nebija iespējams noteikt. Šā jautājuma tālākā noskaidrošanā ir materials nākotnes eksperimentiem.

Pēdējo mēģinājumu grupā es centos dažus momentus noskaidrot, kas ambulatorijas praksē var atstāt zināmu iespaidu arsenobenzolu terapijas gaitā.

Lielākā daļa kontrindikāciju salvarsana injekcijām ir sastādīta uz sekciju protokolu pamata. Kā jau aizrādīju, šo cilvēka organisma patoloģisko pārmaiņu saraksts ir diezgan plašs. Klinikās, šinī ziņā sifilodologs ir nostādīts samērā labvēlīgos apstākļos: viņam ir iespējams izpētīt pacienta organismu, noteikt viņa patoloģiskās pārmaiņas. Sarežģītu jautājumu noskaidrošanai ir katrā brīdī izpalīdzīgi koleģi citās specialitātēs. Arī pēc injekcijas slimnieks paliek ārsta vai slimnīcas personāla uzraudzībā, kuri sarežģījumos gatavi katrā acumirkli sniegt vajadzīgo palīdzību. Ambulatoriskā praksē ārstam tas nav iespējams, un viņš parasti ir spiests uzskatīt katru luetiķi par brīvu no citām slimībām. Pats par sevi saprotams, ka tas tā nav, un uzmanīgi meklējot, lielākai viņu daļai varētu atrast daudz nopietnu patoloģisku pārmaiņu. Tāpēc ambulatoriskā praksē ārstam, lai izsargātos no kļūmīgiem sarežģījumiem, ir jābūt sevišķi uzmanīgam. Vēl vairāk tāpēc, ka pēc neosalvarsana injekcijas pacients aizsteidzas pie sava darba tālu no ārsta acs un vajadzības gadījumā no palīdzīgas rokas. Bez šiem traucējumiem, kuri ir saistīti ar ilgstošām patoloģiskām pārmaiņām, var rasties pārejoši traucējumi, kuri spēlē zināmu lomu salvarsana sarežģījumos, pamazinot pacienta izturību.

Vispirms, traumas visādā veidā, kuŗas nav saistījušas cietušo pie gultas. Taisni tādā laikā, kad trauma pacientu ir atbrīvojuši no parastā darba, viņš cenšas izmantot brīvo laiku un centīgi apmeklē ārstu.

Izrādas, ka katru traumu novājina organismu un mazina salvarsana injekciju izturību, kāpēc šādā laikmetā neosalvarsana deves jāsamazina.

Nopietni traucējumi ir dažādas vakcīnas un potes. Kad epidēmijā parādīties ar saistošiem noteikumiem izved plašas masu vakcīnācijas, tad ārsts var pacienta vakcīnāciju paredzēt un ar to rēķināties. Tagad, kad arvien plašāki iesakņojas stafilokoku un citu infekciju autovakcīnācija, kā arī nespecifiskā proteīnu terapija,

pote var viegli sakrist ar neosalvarsana injekciju. Manos mēģinājumos izrādījās, ka vakcinācija par reakcijas laiku stipri pamazina organisma rezistenci un pēc neosalvarsana injekcijas, kur parasti novērojam vieglus, pārejošus traucējumus, var iestāties nopietni sarežģījumi. Ar šo faktu ārstam ir jāreķinās un tādās reizēs salvarsana deves jāsamazina.

Neoarsenobenzola injekcija cilvēka organismam ir diezgan liels insults. Viņas iespaidu uz daudzajiem orgāniem tas var neutralizēt, ātri mobilizējot visus savus aizsargāšanās līdzekļus. Nogurušais organisms, kā to ir pierādījuši visi fiziologi, gausāki reagē uz visiem kairinājumiem un kaitēkļiem.

Jau Ehrlich's 1912.gadā aizrādīja, ka ar salvarsanu injekcijām ārstam jāuzmanās pie nogurdinātiem indivīdiem pēc grūtāka fiziska darba un ilgāka ceļojuma.

Arī mani mēģinājumi norāda, ka nogurumam ir diezgan liela nozīme neosalvarsana izturībā, kurā tas pamazina.

Mēģinājumos izrādījās, ka grūtāki panest enerģijas patēriņu kustībās un darbā pēc injekcijas. Noteiktu slēdzienu no saviem mēģinājumiem priekš pacientiem nevaru taisīt, jo noguršanas un atpūšanas procesi cilvēkam noris^{inājas} daudz komplicētāki un lēnāki, kā pie mēģinājumu dzīvniekiem. Tomēr noteikti jāievēro, ka zināma atpūta priekš neosalvarsana injekcijas, kā arī pēc tās, pacientam ir nepieciešama.

Ka neosalvarsana bojājumos ir zināma nozīme pacienta barībai, to jau aizrādīja Ehrlich's, Kerl's, Zieler's un citi.

Pēckara gadu grūtās komplikācijas, kurās novēroja Vācijā, visi autori pieraksta tautas nepietiekošai barīšanai (Unterernährung). Vai tur galveno lomu spēlē tauku vielu trūkums, vai, kā Jacobsohn's un Sklarz's pierādīja eksperimentos pie dzīvniekiem, **vegetarās** barības - kalija jonu pārsvars, ir grūti izšķirt. Klinikās barības jautājums nespēlē lomu. Šeit barības vielu organismam ir pietiekoši un kā to aizrāda Mühlpfordt'a, Sniķera un citu novērojumi, salvarsans kā arsens veicina barības vielu asimilāciju, caur ko var novērot pacienta ātru svarā pieņemšanos. Ambulatorijās ar barīšanās faktoru ir jāreķinās un novārgušiem indivīdiem, kuri pēc injekcijas

paliek iepriekšējos apstākļos, ārsts nedrīkst injicēt vienādas neosalvarsana devas arī labos apstākļos dzīvojošiem pacientiem.

Uz pārrunāto pie 69 trušiem, 104 pelēm un 56 jūras cūciņām izdarīt mēģinājumu un viņos gūto novērojumu pamata, ir iespējams nākt pie sekošiem slēdzieniem:

- 1) Neosalvarsans pulverī ir stabils savienojums un sausā vietā pie istabas temperatūras, viņš paliek neizmainījies arī vaļējās ampulās.
- 2) Mitrums bojā neosalvarsanu un gaisam pieplūstot šķel pirmā kārtā viņa piemaisījumus un arsenobenzolā ievesto formaldehid-sulfoksilata grupu.
- 3) Augsta temperatūra ir kaitīga neosalvarsanam, pārmainot viņa fizikalās īpašības.
- 4) Ar patreizējām ķīmiskām un fizikalām metodēm nav iespējams pārbaudīt arsenobenzolu toksiskās un terapeitiskās īpašības.
- 5) Tautu Savienības higiēnas sekcijā pieņemtā arsenobenzolu ķīmiskā un bioloģiskā kontrole ir jāatzīst par labāko pārbaudes paņēmieni, kurā tomēr tālu vēl nav ideāla.
- 6) Neoarsenobenzoli ir dažādu ķīmisku savienojumu maisījumi, kuriem nav stingri noteiktas ķīmiskas nedz bioloģiskas īpašības, kāpēc pielietošanai ārstēšanas nolūkos ir pielaižami tikai oficiālās iestādēs pārbaudīti preparāti.
- 7) Visās valstīs arsenobenzolu terapeitiskās spējas ir jāizmēģina pie viena un tā paša tripanozomu sugas celma.
- 8) Neosalvarsana ūdens šķīdumi ir ļoti labili un var ātri, radikāli izmainoties, pieņemties stipri toksiskumā.
- 9) Koncentrētu neosalvarsanu šķīdumu bojāšanās norit viņa virsējā kārtā, kur tas nāk sakarā ar gaisa skābēkli. Platos traukos šķelšanās process norit daudz ātrāk kā šauros.
- 10) Neosalvarsans ir jāizšķīdina šauros Jenas stikla trauciņos un nelielās nogulsnes jāizmaisa ar sterilu stikla spieķīti, vai vieglu uzmanīgu trauciņa kustināšanu.

- 11) Neosalvarsana šķīdumu bojāšanos pavada viņa krāsas izmainīšanās.
- 12) Firmā atkrāsošanās fāze nav saistīta ar arsenobenzola struktūras šķelšanos.
- 13) Zem indiferentas gāzes neosalvarsana šķīdumi paliek nemainījušies ilgāku laiku, kāpēc tādos apstākļos uzglabātus šķīdumus var lietot visu vienas dienas pieņemšanas laiku no 2-4 stundas.
- 14) Direkti saules stari veicina neosalvarsana šķīdumu šķelšanos. Izklaidēta gaisma manāmi neiespaido bojāšanās procesa gaitu.
- 15) Trauma pamazina organisma izturību, tāpēc pēc tās ir jāsamazina neosalvarsana deves.
- 16) Pēc vakcinācijām un potēm pacienta organismā noris ^{inējas} ~~dzīvās~~ pārmaiņas. Šinī laikā neosalvarsana injekcijas ir saistītas ar zināmu risku, tāpēc pēc vakcinācijām un potēm ir jāsamazina neosalvarsana deves.
- 17) Darbs un nogurums traucē organisma atspriegšanu pēc neosalvarsana injekcijas. Pacientam pēc injekcijas nepieciešama atpūta.
- 18) Badošanās pamazina organisma izturību, kāpēc sekmīgai lues ārstēšanai ir nepieciešama pastiprināta barošana. Pretējā gadījumā neosalvarsana deves ir jāreducē.

L I T E R A T Ū R A.

Par arsenobenzolēm ir sarakstīti vairāk par 4000 darbiem un šo jautājumu iztīrāt ir centušies vairāk kā 2000 autoru. Tāpēc visus autorus savā pārskatā nevarēšu pievest, bet atzīmēšu tikai vienu daļu no tiem.

- 1) ABELIN J. - Ueber eine neue Methode, das Salvarsan nachzuweisen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr.19, S. 1002 und Nr. 29, S. 1566.
- 2) " - Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr.33, S. 1771.
- 3) " - Ueber das Verhalten des Neosalvarsans und des Salvarsans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75, 1914, S. 317.
- 4) ALADOV A. - O vlijanie salvarsana na sekretornuju funkciju pisčevaritelnič želez. Harkovskij medicinskij žurnal Nr. 31914.
- 5) " - Lečenje salvarsanom vozvratnavo tifa. Harkovskij medicinskij žurnal Nr. 31914.
- 6) ALESSANDRINI G., Le piroplesmi ed i mezzi per prevenirle e combatterle. Ann. d'Ig. Vol. 27, 1917, p.100.
- 7) ALMKVIST J. - Ueber die Ursachen der Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr.1, S. 22.
- 8) " - Comparaison entre l'action du mercure et celle du salvarsan sur le poids du corp. Acta dermatovenerol. Bd. 2, 1921, S. 91.
- 9) ALSTON H., - The curative effect of salvarsan ("606") in cases of framboesia. Brit. med. Journ. 1911, I.p. 360 u. 618.
- 10) ALT K. - Zur Technik der Behandlung mit dem Ehrlich-Hataschen Syphilismittel. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr.34, S. 1774.
- 11) ALWENS, - Experimentelle Studien über den Einfluss des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, 1913, S. 177.
- 12) ANDREEW N. - Ueber die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin. Virchows Arch., Bd. 204, 1911. S. 447.
- 13) " - Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen einiger Organe nach Vergiftung mit verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen. Virchows Arch., Bd. 205, 1911, S. 263.
- 14) ANSELMINO und GILG - Kommentar zum Deutschen Arzneibuch. 1928.
- 15) AOKI K., - Studien über die Atoxyllwirkung und die Immunität bei Hühnerspirillosen. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig., Bd. 23, 1915, S. 127.

- 16) ARDIN-DELTEIL, - Nègre L. und Raynaud M., Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arséno-benzol. C.r.Soc. de Biol. T. 70, 1911, p. 1037 und Montpellier médical 1911, Nr. 40
- 17) ARKIN A., und CORPER H.J., The tuberculocidal action of arsenic compounds and their distribution in the tuberculous organism. Journ. of infect. Dis. Vol. 18, 1916, p. 335.
- 18) ARNDT, - Salvarsanrefraktäre Lues. Berlin. dermat. Ges. 12. 6. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, 1924, S. 10.
- 19) ARZT L., - Spirochätenbefunde in Genitalveränderungen ungeimpfter Kaninchen. Derm. Zeitsch. Bd. 29, 1920, S. 65.
- 20) ASSELT J., van Drie Gevallen van Vergiftiging door Neosalvarsan. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Bd. 66, 1922, II, Nr. 10.
- 21) AUTENRIETH W. und Taage H., Ueber Ausscheidung und Bestimmung des Salvarsans im Harn. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 42, S. 1479.
- 22) BARYER A. - Ueber die Verbindungen des Arsens mit dem Methylene. Liebigs Ann. 257. 1858.
- 23) BAERMANN G. - Die schützende Wirkung von "Stovarsol" bei *Framboesia tropica*. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1923, Bd. 27, S. 229.
- 24) BAGROW, - Rektalmethode in der Salvarsantherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912 Nr. 3, S. 108.
- 25) BALFOUR G.W., - Arsenic as a remedy for the bite of the tsetse. Brit. med. Journ. 1858, p. 215.
- 26) BALZER, Burnier und Garsaux, Traitement de la syphilis par de nouveaux dérivés arsenicaux dus au Dr. Mcuneyrat, l'arsénophénylchlorohydroxyamine et l'arsénophényliodohydroxyamine. Bull. soc. franç. de Derm. et de Syph., T. 22, 1911, p. 108.
- 27) BARBAGLIA V., Contributo allo studio della sifilide sperimentale nel Coniglio. Giornale ital. delle mal. ven. e della pelle 1921, Nr. 4.
- 28) BAUER H., - Kolloidchemische Studien in der Salvarsanreihe. Arb. a. d. Staatsinstitut. f. exp. Ther. u. d. Georg-Speyer-Hause, Frankfurt a.M. H. 8, 1919, S. 43.
- 29) BAUER H. und BENDA L. - Chemie der organischen Arsenverbindungen. Handbuch der Salvarsantherapie. 1925.
- 30) BAUM C. und Herrenheiser G., Chemotherapeutische Versuche mit Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 843.
- 31) BECHAMP A., De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique. C.r.Ac. des Scienc. T. 56, 1863, p. 1172.

- 32) BECHHOLD H. - Zur inneren Antisepsis. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, 1907. S. 177.
- 33) BECHHOLD H. und Ehrlich P., Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Ein Beitrag zum Studium der inneren Antisepsis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 47, 1906, S. 173.
- 34) BEESON B.B. und Albrecht P.G., The elimination of arsphenamin and neoarsphenamin in the urine. Arch. of. dermat. and syphilol. Vol. 5, 1922, p. 51.
- 35) BEHRING E. - Ueber Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten, Teil I. Leipzig 1893, S. 252.
- 36) " Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, Hirschwald, 1912.
- 37) BENDA L. - Ueber die 4-amino-3-oxyphenyl-1-arsinsäure und deren Reduktionsprodukte. Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 44, 1911, S. 3578.
- 38) " Organische Arsenverbindungen. Enzyklopädie der technischen Chemie. 1915.
- 39) BERGEL S., - Die natürlichen Abwehrmittel des Körpers gegen die syphilitische Infektion und ihre Beeinflussung besonders durch Quecksilber. Klin. Wochenschr. Bd.1, 1922, Nr.5, S. 204.
- 40) BERGER H. - Neosalvarsan und Zentralnervensystem. Zeitschr. f.d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig.-Bd. 23, 1914, S. 344 und Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 563.
- 41) BERGERHOFF P. -Ueber die Einwirkung von Salvarsan auf Wachstum und Blutbildung bei Tieren. Inaug.-Dess. Bonn 1912.
- 42) BERGMANN H., Arsenspeicherung und -ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsanserum- und Salvarsanwasserlösungen. Biochem. Zeitsch. Bd. 90, 1918, S. 348.
- 43) BERMAN L. - The nitritoid crises after arsphenamin injections. Arch. of internat. Med. Vol. 22, 1918, p. 217.
- 44) BERNSTEIN E. - Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Neosalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan und Silbersalvarsan durch die Niere und die Beziehungen zur "Depotwirkung". Arch. f. Derm. Bd.135, 1921, S. 55.
- 45) BERTACCINI G., Un raro accidente da arsenobenzolo. Cinque casi seguiti ad uso di fiale della stessa serie. Policlinico, sez. prat. Vol. 30, 1923, p. 690.
- 46) BERTARELLI E.- Ueber die Transmmission der Syphilis auf das Kaninchen. Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.-Bd.41, 1906, S. 320, 784 und Bd. 43, 1907, S. 167, 238.
- 47) " Das Virus der Hornhautsyphilis des Kaninchens und die Empfänglichkeit der unteren Affenarten und der Meerschweinchen für dasselbe. Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.-Bd. 43, 1907, S. 448.

- 48) BERTHEIM A. - Handbuch der organischen Arsenverbindungen. 1913.
- 49) " - Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Chemie und Chemotherapie des Arsens. Chem.-Ztg. 1914, Nr. 70, S. 756.
- 50) " - Chemie der Arsenverbindungen. In Paul Ehrlich-Festschrift. Jena, Fischer, 1914, S. 447.
- 51) BERTRAND G. - Nouvelles recherches sur l'arsenic de l'organisme. Ann. de l'inst. Pasteur. T. 17, 1903, p. 1.
- 52) BERZELIUS J. - Jahresberichte. 21 - 1842.
- 53) BIEZAIS F., - Ergebnisse der Blutuntersuchung bei den mit dem Ehrlich-Hataschen Präparate behandelten Syphilis-kranken. Therapeutischeskoje Obosrenje 1910, Nr.17.
- 54) BIGGS N., - Treatment of rat-bite fever with novarsenobillon. Brit. med. Journ. 1922, I., p. 185.
- 55) BILFINGER, - Ueber Beeinflussung der Chininfestigkeit durch Salvarsan bei Malaria. Med. Klin. 1911, Nr.13, S. 486.
- 56) BINGEL A. - Ueber "Salvarsanfieber". Therapie d. Gegenw., Bd. 14, 1912, Nr.7, S. 294.
- 57) BINZ A. - Die neuere Entwicklung des Salvarsangebietetes. Zeitschr. f. angew. Chemie, Jahrg. 33, 1920, Nr. 88, S. 265.
- 58) BINZ C. und Schulz H., Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 11, 1879, S. 200.
- 59) BLOCH - Ueber den histologischen Nachweis der Liquordiffusion, Archiv f. Derm. u. Syph. 145, 1924.
- 60) BLASCHKO A. - Kritische Bemerkungen zur Ehrlich-Hata-Behandlung: Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr.35, S. 1611.
- 61) BLUMENTALS D. - Les arzenobenzols. Rapports du quatrieme Congres International de Medicine et de Pharmacie militaires. Varsovie 1927.
- 62) BLUMENTAL Ferd., Ueber Metaarsensäureanilid (Atoxyl). Med. Woche, Bd. 3, 1902, Nr.15, S. 163.
- 63) " - Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr.26, S. 1065.
- 64) BLUMENTHAL F. und Herrschmann F. - Atoxyl- und Anilinvergiftung. Biochem. Zeitschr. Bd. 10, 1908, S. 240.
- 65) BLUMENTHAL F. und Jacoby E. - Toxikologische Versuche mit Atoxyl. Med. Klin. 1907, Nr.45, S. 1365.
- 66) BOHRISCH F. und Kürschner F., - Zur quantitativen Bestimmung des Arsens in organischen Substanzen, mit besonderer Berücksichtigung organischer Arsenverbindungen (Salvarsan usw.). Pharm. Zentralb. Bd.52, 1911, S. 1365.
- 67) BONGRAD J. C. - L'élimination de l'arsenic dans le traitement par les produits organoarsénicaux. Bull. des Scienc. pharmacol. Vol. 18, 1911, S. 52.

- 68) BORNEMAA, - Ein Fall von Erblindung nach Atoxylinjektion bei Lichen ruber planus. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr.22, S. 1043.
- 69) BORNSTEIN A.-Ueber das Schicksal des Salvarsans im Körper. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr.3, S. 112.
- 70) BOUDIN, François Joseph, Traité des fièvres intermittentes. Paris 1842.
- 71) BREINL A., - Experiments on the combined atoxyl-mercury treatment in monkeys infected with trypanosoma gambiense. Ann. of trop. Med. and Parasitol. Vol. 2, 1909, p. 345.
- 72) BREINL A. und Kinghorn A. - An experimental study of the parasites of the african tick fever. (Spirochaeta duttoni). Liverpool scholl of trop. med. Memoir 21, 1906, p. 1.
- 73) BREINL A. und Nierenstein M. - Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. Bd.1, 1909, S. 620.
- 74) " Biochemical and therapeutical studies on trypanosomiasis. Ib.-Vol. 3, 1909, p. 395.
- 75) BREINL A. und Todd J.L. - Atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1907, I, Nr.2403, p. 132.
- 76) BROCCQ, Civatte und Fraisse, Note préliminaire sur les injections de cacodylate iodohydragyrique dans la syphilis. Ann. de Derm. et de Syph. T.2, 1901, p. 611.
- 77) BRODEN A. und Rodhain J. Le traitement de la trypanosomiase humaine. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd.10, 1906, S. 693; Bd. 11, 1907, s. 73 u. 336; Bd.12, 1908, S. 443; Bd. 13, 1909, S. 269.
- 78) " " -L'atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine. Ann. de la Soc. belge de méd. trop. T. 1, 1920/21, p. 179.
- 79) BRODSKI J., Neosalvarsan bei Typhus recurrens. Wratschebnaja Gazetta 1914, Nr.7.
- 80) BROWN W. H.,-Experimental syphilis. Proc. New York Pathol. Soc. 1920, Vol. 20, p. 99.
- 81) BROWN W. H. und Pearce L. - The resistance (or immunity) developed by the reaction to syphilitic infection. 1920, Vol. 2, p. 675. Arch. f. Derm. und Syphilol.
- 82) " " On the reaction of pregnant and lactating females to inoculation with treponema pallidum - a preliminary note. Am. Journ. of Syphilis 1920, Vol. 4, Nr.4.
- 83) " " The defensive reactions of animals infected with spirochaeta pallida. Journ. americ. med. Ass. 1921, Vol. 77, p. 1619.
- 84) BROWNING C.H. - Experimental Chemotherapy in Trypanosome infections. Brit. med. Journ. 1907, II.p. 1405.

- 85) BRUCE D. - Preliminary report on the tsetse fly disease or Nagana in Zululand. 1895, Durban, Bennet und Davis, ref. Zentralbl. f. Bakt., I, 1896, Bd. 19, S. 955.
- 86) BRUHNS C. und Dittrich H., Zur Frage der intralumbalen Syphilisbehandlung: Inwieweit tritt bei intravenöser Salvarsaneinspritzung Arsen in den Liquor und das Gehirn über? Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 33, S. 1082.
- 87) BUNSEN R., - Untersuchungen über die Kakodylreihe. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, Bd. 27, Leipzig 1891, Engelmann.
- 88) BURNASCHEFF A. - Beiträge zur Kenntnis des Salvarsanschicksals im Organismus. Inaug.-Diss. Mil.-med. Akad. St. Petersburg 1912.
- 89) BUSCHKE A. - Zur Frage der Arsenretention bei der Behandlung mit Salvarsan, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32, S. 1495.
- 90) CADET de GASSICOURT - Memoirs de Mathématique et de Physique. Nr. 3 - 1760.
- 91) CAMP. - The Journal of Nerv. a ment. deseas, sept. 1912.
- 92) CAMUS J. und L. Recherches expérimentales sur le 606. Paris médical 1910, T. 1, p. 66.
- 93) CAMUS L. - Considérations sur l'emploi thérapeutique du 606 d'après son action sur la vaccine. C.r.Soc. de Biol. 1911, T. 70, p. 254.
- 94) CAMUS J. - Toxicité comparée pour le système nerveux des sels de mercure, de l'hectine et du "606". C.r.Soc. de Biol. 1910, T. 69, p. 508.
- 95) CASELLANI A. - Note on the treatment of experimental trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1908, I., p. 496.
- 96) CASTELLI G. - Ueber Neosalvarsan. Lokalbehandlung der generalisierten Syphilis und generalisierten Framboesie bei Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 32, S. 1487, und Nr. 35, S. 1632.
- 97) " " Controllo clinico degli arsenobenzoli. Il Pensiero medico 1923, Vol. 12, p. 663.
- 98) CAZZANI U. - "Neojacol", nuovo arsenobenzolo studiato e preparato in Italia. Terapia 1923, Vol. 13, Nr. 48, p. 1.
- 99) CHEINISSE L. - Les accidents en série dus aux arsénobenzols. Presse méd. 1921, T. 29, Nr. 39, p. 386.
- 100) CHRISTIANSEN W.G. The relation between the mode of synthesis and toxicity of arsphenamine and related compounds. Journ. Am. Chem. Soc. 1921, Vol. 43, p. 2202.
- 101) CLAUSEN S.W. und Jeans P.C., The distribution and excretion of arsenic after intravenous administration of arsphenamine in children. Am. Journ. of Syphilis 1922, Vol. 6, p. 556.

- 102) CORNET G. - Ueber das Verhalten der Tuberkelbazillen im tierischen Organismus unter dem Einfluss entwicklungshemmender Stoffe. Zeitschr. f. Hyg. 1889, Bd. 5, S. 98.
- 103) COSTA B.F. Bruto da, Travaux sur la maladie du sommeil. Lisbonne 1913, Imprimerie "A Editora Limitada".
- 104) CORBIT H. - Biologische Prüfung von Salvarsan und seinen Derivaten. Journ. Amer. Pharm. Assoc. 12-1923.
- 105) COUSIN M.H., - Moyens d'apprécier la qualité de l'arsénobenzol. Dosage de l' amino-oxy-phenylarsénoxyde. Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syphiligr. 1920, T. 27, p. 215.
- 106) CZUBALSKI, - Ueber die physiologische Wirkung des Salvarsans. Lwowski Tygodnik Lekarski. Vol. 7, 1912, p. 549.
- 107) DALE H.H. - Experimental tests on the compounds. Brit. med. Journ. 1921, II, p. 945.
- 108) DALE H.H. und White C.E. - The action of arsenobenzol preparations. Brit. med. Journ. 1922, Nr.3191, p.312.
- 109) DALIMIER R. - Action des combinaisons arséno-aromatiques (arsénobenzol, néoarsénobenzol) sur l'hémoglobine du sang. C.r.Acad. des Sc. 1913, T.156, p. 629.
- 110) DANYSZ J. - De l'emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiasés. C.r.Acad. des Sc. 1913, T.157, p. 644.
- 111) " " Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. C.r.Acad. des Sc. 1916, T. 163, p. 246.
- 112) " " Les propriétés physicochimiques des produits du groupe des arsénobenzènes, leur transformation dans l'organisme. Ann. de l'Inst. Past. 1917, T. 31, p. 114.
- 113) " " Transformation des arsénobenzènes et leur réaction sur l'organisme. Ann. de l'Inst. Past. 1917, T. 31, p. 483.
- 114) DARIER A. - De l'atoxyl dans la syphilis oculaire. La clinique ophthalmologique 1907, Nr. 11.
- 115) DEUTSCHES ARZNEIBUCH. 1926.
- 116) DELBANCO E. - Zur Frage der Abortivheilung der Syphilis. Dermat. Woch. 21 - 1921.
- 117) DOBROVITS M.- Ueber die Heilwirkung von Ehrlichs "606" durch die Mutter auf den Säugling. Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr.38, S. 2209.
- 118) DREYFUS G. L.-Steriles, dauernd haltbares "Ampullenwasser" für intravenöse Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr.4, S. 95.
- 119) " " Ueber frühsyphilitischer Erkrankung des Zentralnervensystems. Deutsch. Wochenschr. Nr.26-1922.
- 120) DSCHUNKOWSKY und Luhs, Untersuchungen über die Gänsespirillose. 9. intern. tierärztl. Kongress im Haag; ref.Berliner tierärztl. Wochenschr.1910,Nr.44, S. 847.

- 121) DUHOT R. - Considérations générales sur le traitement actuel de la syphilis par les arsenobenzols. Rev. belge d'urolog. et de dermato-syphiligr. 1921, T. 4, p. 13.
- 122) " " Médication antichoc par le sérum glycosé concentré. Presse méd. 1922, T. 30, Nr.6, p. 61.
- 123) DUPONT V. - Traitement de la syphilis et, de la maladie du sommeil par deux dérivés arsenicaux nouveaux: le "galyl" et le "ludyl". Publication de la colonie du Sénégal, 1914.
- 124) EBERSON F. und Engman M.F., An experimental study of the latent syphilitic as a carrier. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 160.
- 125) EHRLICH P. - Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893, Thieme.
- 126) " Chemotherapeutische Trypanosomenstudien, Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr.9 bis 12, S. 233, 280, 310 und 341.
- 127) " Ueber Behandlung der Trypanosomenkrankheiten, Therapie d. Gegenw. 1907, Bd. 48, Nr.3, S. 128.
- 128) " Ueber moderne Chemotherapie. Vortrag, geh. a.d. 10. Tagung d. Deutschen Derm. Ges. Frankfurt a.M. 8.Juni 1908, in P. Ehrlich, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909, S. 165.
- 129) " Ueber Partialfunktionen der Zelle, Nobelvortrag (11.XII.1908) in Stockholm, Stockholm 1909, Imprimerie Royale P. A. Norstedt et fils, Siehe auch Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr.5, S. 217.
- 130) " Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1909, Jahrg. 42, S.17.
- 131) " Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie. Zeitschr. f. angew. Chem. 1910, Bd. 23, S.2.
- 132) " Allgemeines über Chemotherapie. Verhandl. d. 27. Deutschen Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910, S. 226.
- 133) " Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr.1, S. 1.
- 134) " Ueber Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung von Heilstoffen. Chemiker-Zeitung 1912, Bd. 36, S. 637.
- 135) EHRLICH P. und Bertheim A. - Zur Geschichte der Atoxylformel. Med. Klin. 1907, Nr.43, S. 1298.
- 136) " " Ueber das salzsaure 3'3'-diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol und seine nächsten Verwandten. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1912, Bd. 45, S.756.
- 137) EHRLICH P. und Gonder R. - Experimentelle Chemotherapie, in Prowazeks Hand. d. path. Protozoen, 1914, Bd.1, S. 752.

- 138) EHRLICH P. un HATA. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910.
- 139) EHRLICH P. un KARRER P., Arseno-Metallverbindungen. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1915, Bd. 48, S. 1634.
- 140) EHRLICH P. und SHIGA K. - Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr.13, S. 329, und Nr. 14, S. 362.
- 141) EICKE H., Ueber Nierensperre im Verlauf der kombinierten Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 15, S. 412.
- 142) ELLIS A. W. M. und SWIFT H.F., The effect of intraspinal injections of salvarsan and neosalvarsan in monkeys. Journ. of. exp. med. 1913, Vol. 18, p. 428.
- 143) EMERY und MORIN A., Traitement de la syphilis par les injections souscutanées d'arsénobenzènes. Bull. médical 1920, 16.Juni.
- 144) FEHR, Sehnervenerkrankung durch Atoxyl. Deutsche med. Wochenschr 1907, Nr. 49.
- 145) FELKE H. - Untersuchungen über den Einfluss von Salvarsan auf den Ablaufserologischer Reaktionen. Arch. f. Derm. 1921, Orig. Bd. 134, S. 268.
- 146) FERRANINI L., Ricerche sperimentali sull'azione farmacologica del salvarsan. Riforma med. 1911, Vol. 27, p.1065, 1101 und 1126.
- 147) FINGER E. und Landsteiner K., Untersuchungen über Syphilis an Affen. I. und II. Mitt. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissenschaften, Wien, mathem.-naturwiss. Klasse, 1905, Bd. 114, Abt. III, S. 497, und 1906, Bd. 115, Abt. III, S. 179.
- 148) FISCHER Ph. und HOPPE J. Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 29, S. 1531.
- 149) FISCHER W. und ZERNICK F. Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr.34, S. 1555.
- 150) FLANDIN Ch. und Tsanck A. Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes. C.r.Soc. de Biol. 1921, T. 84, p. 117.
- 151) FLEIG C. - Ueber die Schädlichkeit konzentrierter und verdünnter Salvarsanlösungen. Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam. Wis. en. Natk. Afd, 1912, Bd. 20, S. 813.
- 152) " Resumé des recherches sur la toxicité du salvarsan. Montpellier méd. 1912, T. 34, p. 289.
- 153) FLU P. C.- Verslag over de behandeling van 700 Gevallen van framboesia tropica en 4 gevallen van pian bois met salvarsaan. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1911, Bd. 2, S. 1671.
- 154) FONTANA A. und Sangiorgi G. - Reperto di treponema pallidum nel cervello di un coniglio sifilitico. Pathologica 1913, Vol. 5, Nr. 121, p. 677.

- 155) FORDYCE J. A., Rosen J. und Myers C.N. Quantitative studies in syphilis from a clinical and biological point of view. I. Analytical methods. *Am Journ. of the med. Sciences.* 1922. Vol. 164, p. 492.
- 156) " Dto. IV. Arsenic content in the blood at various intervals after intravenous injections of salvarsan. *Am. Journ. of Syphilis* 1923, Vol. 7, p. 225.
- 157) FOERTIG H. Indikationen Dosierung, Vorsichtsmassregeln, Verhütung der Nebenerscheinungen Idiosynkrasie. *Handb. der Salvarsantherapie* 1925.
- 158) FOULERTON A.G.R. On poisoning by arsenobenzol compounds used in the treatment of syphilis. *Brit. med. Journ.* 1922 I., Nr. 3104, p. 864.
- 159) FOURNEAU E.- Sur l'atoxyl. *Journ. de Pharm. et de Chimie* 1907, T. 25, p. 332 und 528.
- 160) FOURNEAU E. und Navarro-Martin A., Traitement des trypanosomiasis experimentales par les acides oxyaminophenylarsiniques. *C.r.Soc. de Biol.* 1922, T. 87, p.1197.
- 161) FOWLER Th., Medical reports on the effects of arsenic in the cure of agues, remittent fevers and periodic headaches. London 1786.
- 162) FRACASTORO HIERONYMUS, Drei Bücher von den Kontagien, den kontagiösen Krankheiten und deren Behandlung (1546). Uebersetzt von V. Fossel, *Klassiker d. Med.*, Bd. 5, Leipzig 1910, J.A. Barth.
- 163) FRANCK E., -Tropenkrankheiten und Tropenhygiene in Deutsch-westafrika. *Med. Klin.* 1911, Nr. 12, S. 476.
- 164) FRANKE E. - Ueber Trypanosomentherapie. *Münch. med. Wochenschr.* 1905, Nr.42, S. 2059.
- 165) FRENKEL-HEIDEN und Nevassart E. Ueber das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper. *Zeitsch. f. exp. Path. u. Ther.* 1913, Bd. 13, S. 531.
- 166) FREUNDLICH H., Stern R. und Zocher H. Kolloidchemische Betrachtungen an Salvarsan und Neosalvarsan. *Biochem. Zeitschr.* 1923, Bd. 138, S. 307.
- 167) FUCHS. - Zur Frage der endolumbalen Salvarsanbehandlung. *M. med. W.* 8, 1922.
- 168) GALEVSKY - Zur Etiologie d. Salvarsandermatiden. *Arb. aus d. Staatsinstitut. f. experimentelle Therapie.* H.25,1928.
- 169) GALONNIER P. Etude comparée de l'elimination urinaire de l'arsenic pendant l'administration intramusculaire du sulfarsenol. *Ann. de Dermatol. et de syphiligr.* 1920, Vol. 1, p. 381.
- 170) GAUTIER A. - Sur un traitement spécifique très puissant des fièvres paludeennes. *C.r. Ac. des Sc.*, 1902, T. 134, p. 329.
- 171) " Remarques relatives à la démonstration des propriétés thérapeutiques du méthylarsinate de soude. *Ibid.* 1902, T. 134, p. 685.
- 172) " Sur l'existence normale de l'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes. *C.r. Acad. des Sc.* 1899, T. 129, p. 929.

- 173) GAUTIER A. - Sur l'emploi des arsenicaux organiques dans la syphilis. Bull. génér. de thérap. 1910, T. 160, p. 759.
- 174) GENNERICH. - Die Syphilis des Zentralnervensystems. 2. Aufl., Berlin 1922, J. Springer.
- 175) GERBER - Die bisherigen Erfahrungen mit der Salvarsan- und Neosalvarsanbehandlung der lokalen Spirochätosen. Münch. med. Woch. 1913, Nr.12, S.634.
- 176) GIEMSA G. - Beitrag zur Chemotherapie der Spirochätosen. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr.20, S. 1074.
- 177) " " Ueber Arsalylt. Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr.35, S. 968.
- 178) GLAUBERMANN J. Klinische Beobachtungen über die Einwirkung des Atoxyls auf den Verlauf des Rückfallfiebers. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr.36, S.1143.
- 179) GOLAY J. - A propos de la pathogénie de l'érythrodermie arsénobenzolique. Rev. méd. de la Suisse romande 1922, T. 42, p. 34.
- 180) GOLDMANN E.E. Vitale Färbung und Chemotherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr.36, S. 1689.
- 181) GONDER R. - Atoxylversuche bei der Piroplasmose der Hunde. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd.27, S.301.
- 182) " - Schädigende Einflüsse auf Salvarsan und Arsenophenylglycin. Arch. f. Schiff- u. Tropenhyg. 1912, Bd. 16, S. 37.
- 183) GONIN R. - Réactions d'intolérance aux arsénobenzènes. Crises nitritoides. Annales de Derm. et de Syphiligr. 1923, 6-e série T. 4, p. 87 u. 177.
- 184) GOODMAN H. - Frambesia tropica (Yaws). A study of the literature with personal observations, a critique of its supposed identity with syphilis and a bibliography. Arch. of dermatol. and syphilol. 1920, Vol. 2, p. 6.
- 185) GOSIO B. - Zur Frage, wodurch die Giftigkeit Arsenhaltiger Tapeten beding wird. Ber. d. Deutsch.Chem.Ges.30, 1909.
- 186) GOUGEROT H.- La syphiligraphie et la dermatologie en 1921. La médecine, 1921, Jg. 3, Nr.2, p. 85.
- 187) GRAETZ F. und Delbanco E. Studien zur Histopathologie der experimentellen Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr.34, S. 1910.
- 188) GRAVES W.W., Can rabbits be infected with syphilis directly from the bloods of general paretics? Journ. Am. med. Ass. 1913, Vol. 61, p. 1504.
- 189) GREEF de, Guérison de deux cas de trypanosomiase du cheval par l'orpiment. Ann. de méd. vét. 1912, p. 546.
- 190) GREVEN K. - Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des Ehrlich-Hataschen Präparates Dioxydiamidoarsenobenzol. Münch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 40, S. 2079.
- 191) GRUBER R. - Ueber den Arsennachweis im Speichel. Korresp. Bl. f. Zahnärzte 1921, Bd. 47, H. 1.

- 192) GUTIERREZ P. D., Yaws: its manifestations and treatment by neoarsphenamin. Arch. of Dermatol. and Syphilol. 1922, Vol. 6, p. 265.
- 193) GUY W. H., Reactions following the administration of arsphenamin. Report of reaction in a series of twenty-five thousand injections. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 63, p. 901.
- 194) HALBERSTÄEDTER L. Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenkrankungen. Zentralbl. f. Bakt. 1905, I., Orig. Bd. 38, S. 525.
- 195) " Zur Chemotherapie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr.9, S.418.
- 196) HALL G.W., The presence of arsenic in the spinal fluid. Journ. Am. med. Ass. 1915, Vol. 64, p. 1384.
- 197) HATA S. - Chemotherapie der Spirillosen. Verh. d. 27. deut. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden 1910, S. 235.
- 198) HATA S. und SHIGA K. Experimentelle Grundlagen der Salvarsanwirkung. In Paul Ehrlich-Festschrift, S.583, Jena 1914, G. Fischer.
- 199) HEFFTER A. Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1901, Bd.46, S.230.
- 200) HEIM E.L. Erfahrungen über den Nutzen des Arseniks als Fiebermittel, nebst Anweisungen zu einer zweckmässigen Anwendungart desselben. Horns Arch. 1810, Bd.14.H.2.
- 201) HEUCK W. - Ueber Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. M.m.Wochen. 1911, Nr.46, S. 2451.
- 202) HEYMANN G. Arsacetin bei Syphilis. Deut. m.Woch. 1908, Nr.50, S. 2174.
- 203) HIRSCH A. Ueber ein wertvolles Reagens zur Erkennung nicht einwandfreien Neosalvarsan. Münch.m.Woch.Nr.27-1925.
- 204) HOFFMANN E. Ueber eine nach innen gerichtete Schutzfunktion der Haut (Esophylaxie). Deut.m.Woch. 1919, Nr.45, S.1233.
- 205) HOFFMANN E. und Löhe H. Allgemeine disseminierte Hautsyphilide bei niederen Affen. Berl.klin.Woch.1908, Nr.41, S.1883.
- 206) HOFFMANN E., Löhe H. und Mulzer P., Syphilitischer Initialaffekt der Bauchhaut. Deut. med.Woch. 1908, Nr.27, S. 1183.
- 207) HOFMAN E. - Klinische Erfahrung mit Myosalvarsan. Münch.m. Wochenschr. Nr.24 - 1927.
- 208) HOKE E. und RIHL J. Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Zirkulationsorgane und der Atmung durch das Salvarsan. Verh.d.28. Deutsch.Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 242.
- 209) HOOPER C.W. Kolls A.C. und Wright K.D., Quantitative pathological studies with arsenic compounds. Bull. Nr.128, Hyg. Laborat., Washington 1921, und Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1922, Vol. 18, p.133.
- 210) HOPF G. - Beitrag zur Physiologie des Myosalvarsans. Derm. Wochenschr. 33 - 1927.

- 211) HOPPE-SEYLER G., Ueber Lebererkrankungen und ihre Behandlung unter dem Einfluss der Kriegsverhältnisse. Med. Klin. 1919, Nr.44, S. 1105.
- 212) HORSTER H. Ueber den Einfluss der Konzentration auf die Wirksamkeit verschiedener Arsenobenzolderivate. Arbeiten a.d. Staatsinstitut für Experimentelle Therapie. Heft 21. 1928.
- 213) HUEBNER A. Einfluss gewohnheitsmässiger Gifte besonders des Nikotins auf die Salvarsanbehandlung. Derm. Wochen. Nr.25 - 1925.
- 214) HUNT R. Some factors relating to the toxic action of arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 854.
- 215) JACKSON D. E., A special feature of the action of arsphenamine, neoarsphenamine and silver salvarsan. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1923, Vol. 21, p. 208.
- 216) JACOBI W. Zur Frage der endolumbalen Salvarsantherapie. Ther. Halbmonatsh. 1921, Bd.35, S. 307.
- 217) JACOBSON F. und Sklarz E. Salvarsanschädigung als Störung des Ionengleichgewichtes. Med. Klin. 1921, Nr.44, S.1327.
- 218) JACQUET L. Eutrophie remarquable due au salvarsan, chez un syphilo-tuberculeux. Bull. et mem. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1911, T. 32, p. 567.
- 219) JADASSOHN J. Die heilenden und schädigenden Wirkungen des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1922, Nr.24, S. 1193, und Nr. 25, S. 1243.
- 220) JAKIMOV W. - Zur Behandlung der Pourine. Zentralbl. f. Bakteriologie. 1907, B. 45. S. 937.
- 221) " Sur la question de la décomposition de l'arsenobenzol. "606" Bull. Sci. Pat. exot. 1911. T. 3. S. 616.
- 222) JEANSELME E. und Pomaret M. Recherches expérimentales sur le "choc" par les corps phénoliques (trinitrophénol, arsénos et novarsénobenzènes). Bull. de l'acad. de méd. 1921, T. 86.
- 223) JESIONEK, Salvarsanmilch. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr.22, S. 1169.
- 224) IGERSCHEIMER J. Ueber die Wirkung des Atoxyls auf das Auge. Graefes Arch. f. Ophth. 1909, Bd. 71, S. 379.
- 225) " Ueber die lokale Anwendung von Neosalvarsan am Auge. Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr.11, S. 610.
- 226) IGERSCHEIMER J. und Itami S. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der experimentellen Atoxylvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd.61, S. 18.
- 227) INADA R., Ido Y., Hoki R., Kaneko R. und Ito H., The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weils disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. Med. 1916, Vol. 23, p. 377.
- 228) INTOSH J. Mc. On the influence of the new Ehrlich preparation dioxydiamidarsenobenzol ("606") on recurrent fever in rats. Lancet 1910, Nr.4540, p. 713.
- 229) JOSEPH D. R. A few observations on the action of salvarsan on the irritability of nerve and muscle. Journ. exp. Med. 1911, Vol. 13, p. 634.

- 230) JOWETT W. - Biliary fever or malignant jaundice of the dog (canine Piroplasmosis). The drug treatment. *Agricult. Journ. Cape of Good Hope* 1909, Vol. 35, p. 429.
- 231) IVERSEN J. Ueber die Behandlung des russischen Rekurrens mit Arsacetin (Ehrlich). *Münch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 35, S. 1785.
- 232) " Chemotherapie des Rekurrens. In Ehrlich und Hata, *Chemotherapie der Spirillosen*, Berlin 1910, S. 90. Springer.
- 233) IWASCHENZOW G. Ueber anaphylaktoide Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 15, S. 806.
- 234) KAHL E. Tomczynski W. et Weil St. Les arsénobenzènes, leur toxicité. 1924. Varsovie.
- 235) KELLERMAN A. Die Ursachen d. Salvarsanschäden. *Med. Kl.* Nr. 53, 1926.
- 236) KARRER P. Die Entwicklung der Chemotherapie. *Schweiz. Chemiker-Zeitung* 1920, H. 40, S. 481.
- 237) KERL W. - Syphilis Therapie. *Hndb. der Haut und Geschlechtskrankheiten*. Bd. 18- 1928.
- 238) KERSTEN E. Ueber Neosalvarsan. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1912, Bd. 16, Beih. 4, S. 214.
- 239) KIELBASCHINSKI St. Cités p. Weil et Poplavski. *Rapports du quatriéme congrés International de Medicine et de Pharmacie militaires*. Varsovie.
- 240) KIONKA H. Ueber die Arsenikwirkung. *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér.* 1911, Vol. 21, p. 477.
- 241) KIRCHER A. und RUPPERT F. Arsenbestimmungsmethode für Neosalvarsan. *Ber. d. Deutsch. Pharmat. Ges.* 30-1920.
- 242) KIRSTEIN F. *Zentralbl. f. Gyn.* 1922. Nr. 18.
- 243) KLARENBECK A. Die Kaninchentreponemose. *Zentralbl. f. Bakt.* 1922, I. Orig. Bd. 88, S. 73.
- 244) KLEMENSIEWICZ Z. - Sur les propriétés colloïdales des solutions aqueuses des alvarsan. *Bull. de la Soc. chim. de France*, 1920, T. 27, p. 820.
- 245) KOCH R. - Ueber Desinfektion. *Mitt. d. Kais. Ges -Amtes*, 1881, Bd. 1, S. 234.
- 246) " Schlussbericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. *Deut. med. Wochenschr.* 1907, Nr. 46, S. 1889.
- 247) KOFLER L. und Perutz A. Ueber die für den Arzt wichtigen Identitätsproben des Neosalvarsans. *Wien. kl. Woch.* 1921, Nr. 34.

- 248) KOESTER G. - Beiträge zur Lehre von der chronischen Atoxylvergiftung. Pflügers Arch. 1910, Bd. 136, S.1.
- 249) KOETTER K. Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei intravenöser Injektion konzentrierter wässriger und konzentrierter Serum-Salvarsan-Lösungen. Med. Klin. 1914, Nr.19, S. 807.
- 250) KOLLE W. - Ueber Ehrlichs Therapie der Syphilis mit Arsenobenzolderivaten, im besonderen mit Silbersalvarsan. Zeitschr.f.ärztl.Fortbildung, 1920, Bd.17,S.245.
- 251) " Ueber Versuche zur Chemotherapie bakterieller Infektionen im Anschluss an Ehrlichs Therapie der Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten mit Arsenobenzolderivaten. Verh.d.32. Kongresses f. inn. Med., Dresden 1920, S. 70.
- 252) " Ueber Myosalvarsan. Dtsch.m.Wochenschr.Nr.12-1927.
- 253) KOLLE, Bauer, Leopold - Ueber Unbrauchbark. d. Strontiumurans. als Reagens. Münch.m.Woch. 1925. Nr.48.
- 254) KOLLE W., Leopold F. Die staatliche Prüfung der Salvarsanpreparate und ihre experimentellen Grundlagen. Arb. aus d. Staatsinstitut für experiment. Therapie.
- 255) KOLLE W., Ruppert F. und Möbus T. Spirochaeta cuniculi und Spirochaeta pallida im Kaninchen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921, Bd. 135, S. 260.
- 256) KOLMER J. A. A method of transmitting known numbers of trapanosomes with a note on the numeric reaktion of trypanosomes to infection. Journ. of infect. Diseases. 1915, Vol. 17, p. 79.
- 257) KOLMER J.A., Schamberg J.F. und Raiziss G.D. Various methods for determining the trypanocidal activity of substances in vitro and their relation to the chemotherapy of experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. Diseases. 1917, Vol. 20, p.10.
- 258) KOPKE A. - Traitement de quelques cas de trypanosomiase humaine par le salvarsan et le neosalvarsan. Medicina contemporanea 1913 und Revue de thérapeutique médicochirurgicale 1913, Nr.23.
- 259) KRITSCHESKY J. L. Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften. Arch. f.Dermatol. 1923, Bd. 144, S. 46.
- 260) KRITSCHESKY L.W, Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro. Arch. f. Dermat. 1923, Bd. 144. S. 302.
- 261) KRUEDENER D. H. Ueber Erblindung durch Atoxyl, Methylalkohol, Schwefelkohlenstoff und Filix mas. Festschrift f. Kuhnt, Zeitschr. f. Augenheilk. 1906, Suppl.
- 262) KUZNITZKY E. Tierversuche mit Dioxydiamido-Arsenbenzol. Arb. Kais. Ges.-Amt. 1911, Bd. 37, S. 295.
- 263) LAFONT A. und Dupont V. - Sur les résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par le ludyl et le galy. Bull. Soc. path. exot. 1914, T.7, p. 640.

- 264) LAKE G. C. - Certain factors connected with the toxicological testing of arsphenamine. *Am. Journ. of Syphilis* 1921, Vol. 5, p. 96.
- 265) LANDSTEINER K. Experimentelle Syphilis. In *Handb. d. Geschlechtskrank.* Herausgegeben v. E. Finger, J. Jadassohn, S. Ehrmann und S. Gross. 2. Bd. Wien und Leipzig 1912, A. Hölder.
- 266) LASSAR O. - Atoxyl bei Syphilis. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 22, S. 684.
- 267) LAUNOY L. - Quelques données sur la toxicité des novarséno-benzènes pour le lapin. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.* 1923, T. 21, p. 525.
- 268) LAVERAN A. - Sur le traitement des Trypanosomiases par l'acide arsénieux et le trypanroth. *C.r. Acad. des Sc.* 1905, T. 141, p. 91.
- 269) LAVERAN a. und Mesnil F. Recherches sur le traitement et la prévention du nagana. *Ann. de l'Inst. Past.* 1902, T. 16, p. 785.
- 270) LAVERAN A. und Thiroux A. Recherches sur le traitement des trypanosomiases. *Ann. de l'Inst. Past.* 1908, T. 22, p. 97.
- 271) LEDER G. - Salvarsan und Blutplättchen. *Med. Klin.* 1922, Nr. 41, S. 1320.
- 272) LEFORT E. - Contribution à l'étude des accidents oculaires attribués aux solutions arsénicales. Thèse, Paris 1912.
- 273) LEGER M. - Le sang dans la trypanosomiase expérimentale. *Ann. de l'Inst. Past.* 1909, T. 23, p. 70.
- 274) LEHMANN F. - Ueber die Bestimmung des Arsens im Salvarsan und Neosalvarsan. *Apotheker-Zeitung* 1912, Bd. 27, S. 545.
- 275) LEHNHOFF-WYLD, Moyens et limits de l'arsénothérapie. *Ann. des mal. vénér.* 1922, T. 17, p. 261.
- 276) LESSER E., Die Syphilisbehandlung im Lichte der neuen Forschungsergebnisse. *Deutsche med. Woch.* 1907, Nr. 27, S. 1076.
- 277) LESSER F. - Neuere Probleme der Syphilisbehandlung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 16, S. 393.
- 278) LEVADITI C. und Intosh J. Mc. L'influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le spirillum gallinarum. *C.r. Soc. de Biol.* 1907, T. 62, p. 1090.
- 279) LEVADITI C. und Marie A. - Le tréponème de la paralysie générale. *C.r. Acad. des Sc.* 1914, T. 158, p. 1595.
- 280) LEVADITI C., Marie A. und Nicolau S., Virulence pour l'homme du spirochète de la spirillose spontanée du lapin. *C.r. Ac. des Sc.* 1921, T. 172, p. 1542.
- 281) LEVADITI C. und Navarro-Martin A. Action préventive et curative dans la syphilis du dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). *C.r. Ac. des Sc.* 1922, T. 174, p. 893.

- 282) LEVADITI C. und YAMANOUCI T. - Mécanisme d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin. C.r.Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 911.
- 283) " Mécanisme d'action de l'atoxyl dans les trypanosomiasés. C.r.Soc. de Biol. 1908, T.65, p. 23.
- 284) LEVI della Vida M., Trattamento preventivo e curativo delle malattie protozoarie e in ispicie delle piroplasmosi. Ann. d'Igiene sperimentale 1907, Vol.17, p.347.
- 285) LEVY-BING A. und Morin A., Traitement du chancre simple par les applications locales de salvarsan. Gaz. des hop. 1912, Nr.122, p. 1681.
- 286) LOEFFLER F. und Rüks K., Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit), 1. u. 2. Mitt., Deutsche med. Woch. 1907, Nr.34, S. 1361 und 1908, Nr.1, S. 5.
- 287) LOEHE H. -Ueber die örtliche Wirkung des Salvarsans bei intraglutäaler Injektion. Virchows Arch. 1912, Bd.207, S.429.
- 288) LOEHLEIN W. Therapeutische Erfahrungen mit Anilinfarbstoffen in der Augenheilkunde. Ther. Halbmonatsh. 1921, Bd.35, Nr.18, S. 561.
- 289) LOETE J. Heilversuche bei Milzbrand. Orvosi Hetilap. 1886, Nr.36 u. 38; ref. Zentralbl. f. Bakt. I., 1887, Bd.2, S. 189.
- 290) LORENZ W. F., Loevenhart A.S., Bleckwenn W.J. und Hodges F.J., The therapeutic use of tryparsamid in neurosyphilis. Journ. Am. med. Ass. 1923, Vol. 80, p. 1497.
- 291) MACALLUM A.D. Examination of neoarsphenamine I. Journ. Am. chem. soc. 1921, Vol. 43, p. 643.
- 292) " Examination of neoarsphenamine II. The constitution of the french drugs. Journ. of the American chem. Soc. 1922, Vol. 44, p. 2578.
- 293) MAIE S., Salvarsanwirkungen. Nach Untersuchungen an der experimentellen Staphylokokkeninfektion des Kaninchens. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd. 97, S. 99.
- 294) MAIZĪTS J. Otrā starptautiskā stipri darbojošos ārstniecības vielu priekšrakstu apvienošanas konference. Latvijas farmaceutu žurnāls Nr.3, 1926.
- 295) MANSON P., My experiences of trypanosomiasis in Europeans and its treatment by Atoxyl and other drugs. Ann. of trop. Med. and Parasit. 1908, Vol. 2, p. 49.
- 296) MANOUELIAN Y. Recherches histo-microbiologiques sur la paralysie générale. Existence du tréponème dans la cytoplasme des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale. C.r.Ac. des Sc. 1922, T. 174, p. 1134.
- 297) MARCHAL E. La dourine et son traitement. Recueil de Méd. vétér. 1904, T. 81, p. 231.
- 298) MARSHALL C.H. A new method of treatment of trapanosomiasis. Transact. Roy. Soc. of trop. Med. and Hyg. 1921, Vol. 15, p. 10.
- 299) MARTIN L. Conq nouveaux cas de trypanosomiase chez les blancs. Ann. de l'Inst. Past. 1907, T. 21, p. 161.

- 300) MASCHMANN E. - Ueber d. Verhalten verschiedener Arsenobenzole gegen molekularen Sauerstoff. Ber. d. deutsch. Chem. Ges. Nr.6, 7 - 1926.
- 301) MASUCCI P. - The stability of arsphenamine solution. Am. Journ. of Pharm. 1922, Vol. 94, p. 338.
- 302) MATHIEU L. - Bilans d'élimination de l'arsenic dans les urines et les fèces après injections intraveineuses de composés arsenicaux de la série cacodylique et de la série arsénobenzolique. Rev. méd. de l'est. 1922, T. 50, p. 713.
- 303) MEIROWSKY und Hartmann, Beeinflussung der Symptome eines hereditär syphilitischen Säuglings durch das Serum von Patienten, die mit Ehrlichs Arsenobenzol vorbehandelt waren. Med. Klin. 1910, Nr.40, S.1572.
- 304) MESNIL F. und Nicolle M. Traitement des trypanosomiasés par les "couleurs de benzidine". II-e partie. Ann. de l'Inst. Past. 1906, T. 20, p. 513.
- 305) MECNIKOV E. - Sur la prophylaxie de la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1907, T. 21, p. 753.
- 306) MECNIKOV E. und Roux E., Etudes expérimentales sur la syphilis. Ann. de l'Inst. Past. 1903, T. 17, p. 809; 1904, T. 18, p. 1 und 657; 1905, T. 19, p. 673; 1906, T. 20, p. 785.
- 307) MEYER K. F. - Note on the chemotherapeutic treatment of biliary fever in dogs. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig., Bd. 13, S. 231.
- 308) MEYER UND GOTTLIEB, Die experimentelle Pharmakologie. Die Grundlage der Arzneibehandlung. (Mācības grāmata).
- 309) MICHAELIS und Schulte. Ueber Arsenobenzol, Arsenonaphtalin und Phenylkakodyl. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.15. 1882.
- 310) MILIAN G. - La crise nitritoide. Ann. des malad. vénér. 1921, T. 16, p. 1.
- 311) MOORE B., Nierenstein M. und Todd J.L. A note on the therapeutics of trypanosomiasis. Ann. of trop. Med. 1907/08, Vol. 1, p. 161.
- 312) MOUCHET R. und Dubois A. Essais thérapeutiques dans la trypanosomiasé humaine. Arch. f. Schiff's- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, Beih. 3.
- 313) MOUNEYRAT A. Arsenic et syphilis. Journ. de Méd. interne 1910, Nr.26, u. Nr.28.
- 314) MUCHA V. und Ketron L.W. Ueber Organveränderungen bei mit Salvarsan behandelten Tieren. Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr.38, S. 2379; Nr.44. S. 2844 und Nr.45, S. 2909.
- 315) MUEHLPFORDT H. Salvarsanwirkung auf Syphilisspirochaeten. Darm. Wochenschr. 42/b, 1924.
- 316) MUELLER R. - Ueber die Versuche zur Behandlung der Trypanosomenkrankheiten mit Farbstoffen und deren allgemeine theoretische Bedeutung für medikamentöse Therapie. Med. Klin. 1907, Nr.39, S. 1173.
- 317) MURPHY J.B.- The arsenical treatment of syphilis. Journ. Am. med. Ass. 1910, Vol. 55, p. 1113.

- 318) MYERS C. N. - Determination and distribution of arsenic in certain body fluids after the injection of arsenobenzol, salvarsan and neosalvarsan. Public Health Rep. 1919, Vol. 34, p. 881.
- 319) MYTTENLAERE F. Les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité. Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique. Séance du 26 mars 1921.
- 320) " Communication relative aux arsénobenzènes. Conférence Internationale pour l'unification de la formule de Medicaments Heroiques. Bruxelles 1925.
- 321) NARDELLI L., Di alcune serie tossiche di neosalvarsan. Giorn. ital. delle Mal. ven. e della pelle, Vol. 63, 1922, Nr.3, p. 839.
- 322) NAVARRO-MARTIN A. Sur l'emploi de l'aminophénolarsinate de soude dans le traitement des trypanosomiases. Ann. de l'Inst. Past. 1922, T. 36, p. 38.
- 323) NATHAN E. - Methodik und Technik der intravenösen Salvarsantherapie. Hndb. d. Salvarsantherapie.
- 324) NATHAN UND MUNK - Ueber Myosalvarsan. 1925.
- 325) NEAME H. und Eury F.W. The aqueous humour and novarsenobenzol. An experimental investigation into the composition of the aqueous humour and some of the organs of rabbits, after intravenous injection of novarsenobenzol. Transact. ophthalm. Soc. of the United Kingdom 1922, Vol. 42, p. 163.
- 326) NEISSER A. - Atoxyl bei Syphilis und Framboesie. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr.38, S. 1521 und Nr.43, S.1774.
- 327) " Ueber das neue Ehrlichsche Mittel. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr.26, S. 1212.
- 328) NICHOLS H.J. -The spirocheticidal value of disodium ethyl arsiniate (Mon-arsone). Journ. of the Am. med. Ass. 1921, Vol. 76, p. 1335.
- 329) NICOLAI, - Diskussionsbemerkungen. Verh. d. 28. deutschen Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 244.
- 330) NICOLLE M. - Traitement des maladies à trypanosomes par les couleurs d'aniline. Rev. gén'ér. des mat. color. 1904, T. 8, p. 165.
- 331) NICOLLE M. und Mesnil F. - Traitement des trypanosomiases par les couleurs de benzidine. Ie partie. Ann. de l'Inst. Past. 1906, T. 20, p. 417.
- 332) NIERENSTEIN M. Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung. Stuttgart 1912, Enke.
- 333) NOCHT B. und Werner H. Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr.34, S. 1557.
- 334) NOGUCHI H. - The transmission of treponema pallidum from the brains of paretics to the rabbit. Journ. Am. med. Ass. 1913, Vol. 61, p. 85.
- 335) NONNE M. - Anatomische Untersuchung eines Falles von Atoxyl-erblindung. Med. Klin. 1908, Nr.20, S. 757.

- 336) NOTTHAFT - Beiträge zur Kenntnis der Atoxylwirkung bei Syphilis, besonders bei ausschliesslich lokaler Applikation. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr.5 S. 205.
- 337) NUTTAL G.H.F.- The drug treatment of canine piroplasmiasis. Parasitology 1910, Vol. 2, p. 409.
- 338) OECHSLIN K. -Action du trichlorure d'arsenic sur les bases aromatiques monoalcoylées et sur les éthers des phényl-alcoylglycines. Ann. de Chimie 1914, 9e ser.T.1,p.239.
- 339) OLIVER J. und Douglas E. Biological reactions of Arsphenamine. I., The mechanism of its agglutinative action on red blood cells in vitro. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922, Vol. 19, p. 187.
- 340) PARACELUS, Theophrastus Bombastus. Opera. 7. Teil ("Von den natürlichen Dingen"), Quartausgabe, Basel 1570, Huber.
- 341) PARODI U. - Ueber die Uebertragung der Syphilis auf den Hoden des Kaninchens. Zentralbl. f. Bakt. 1907, I., Orig. Bd. 44, S. 428.
- 342) PATTA A. - Studi farmacologici e tossicologici intorno agli arsenobenzoli. Bi chimica e Terapia sperim, 1923, Vol. 10, Nr.10.
- 343) PEARCE L., - Studies on the treatment of human trypanosomiasis with tryparsamide (the sodium salt of N-phenylglycine-amide-p-arsonic acid). Journ.of. exp. Med. 1921, Vol. 34, Suppl. Nr.1.
- 344) PEARCE L. und Brown W.H. - Experimental trypanosomiasis, its applications in chemotherapeutic investigations. Journ. exp. med. 1918, Vol. 28, p. 109.
- 345) PESCHIC S. - Versuche über die Wirkungsweise des Atoxyls. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912, Orig. Bd. 13, S. 364.
- 346) PINKUS F. - Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. 1920.
- 347) PLAUT F. und Mulzer P. - Ueber die Wirkung ungenügender Salvarsanbehandlung bei experimenteller Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr.20, S. 623.
- 348) PLIMMER H. G. und Bateman H.R. Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1908, Ed. 80, p. 477.
- 349) POIRIER E. Essais de traitement de la syphilis par les injections d'arrhénal à hautes doses. Journ. méd. de Bruxelles 1910, T. 15, Nr.51.
- 350) POMLRET M. - Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. Thèse, Paris 1920 und Ann. des malad. vénér. 1921, Vol. 16, p. 504.
- 351) " Recherches chimiothérapiques sur l'activité spirillicide et de mode d'emploi des médicaments antisypilitiques. Ann. des malad. vénér. 1923, T.18,p.737.
- 352) PUSEY W.A. - Administration of Arsphenamin. Journ. of Am. med. Ass. 1921, Vol. 72, p. 1786.
- 353) QUEYRAT L. - Moyens d'apprécier la qualité de l'arsénobenzol. Bull. Soc. franç. de dermat. et de syph. Séance du 24 juin 1920.

- 354) RABINOWITSCH M. - Ueber die Febris recurrens. Virchows Arch. 1908, Bd. 194, Beih. S. 38.
- 355) RAIZISS G. W. - Chemotherapeutic developments in the treatment of syphilis. Am. Journ. of clin. Med. 1923, Januar.
- 356) RAIZISS G. W. und Falkov M. The chemistry of neoarsphenamine and its relation to toxicity. Journ. of biol. chem. 1921, Vol. 46, p. 209.
- 357) RAIZISS G. W. und Proskouriakoff A. The chemistry of arsphenamin and its relation to toxicity. Arch. of derm. and syph. 1920, Vol. 2, p. 280.
- 358) RAVAUT P. und Weissenbach, Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsenobenzol. Gaz. des Hôp. 1911, Nr.18.
- 359) REIF F. - Ueber gehäuftes Auftreten von Encephalitis nach Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr.1, S. 14.
- 360) RIEBES E. - Ueber die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, Bd. 118, S. 757.
- 361) RIECKE, Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr.34, S. 969.
- 362) ROLLESTON J.D. - Local treatment of Vincents angina with salvarsan. The Practitioner 1913.
- 363) ROOS O. - Ueber die Einwirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Orig., Bd. 15, S. 487.
- 364) ROST G. - Salvarsan bei Framboesia, Lepra und Granuloma tropicum. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr.21, S. 1136.
- 365) ROTH G.B. - An experimental investigation of the toxicity of certain organic arsenic compounds. Bull. Nr.113, Hyg. Labor. Washington 1918, p. 7.
- 366) " The deterioration of neoarsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 78, p. 1191.
- 367) RUDOLF R.D. und Bulmer F.M.R., The fate of arsenic after intravenous or intrathecal injection. Am. Journ. of the med. Sc. 1923, Vol. 165, p. 47 und Transact. of the Ass. of Amer. Physicians 1922, Vol.37, p.503
- 368) SALMON P. - L'arsenic dans la syphilis. C.r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 483 und 581. und Ann. de l'Inst. Past. 1908, T. 22, p. 66.
- 369) SCHAMBERG J. F. Arsphenamin versus Neo-Arsphenamin. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 73, p. 1883.
- 370) SCHAMBERG J. F., Kolmer J.A. und Raiziss G.W. Comparative studies of the toxicity of arsphenamine and neoarsphenamine. Am. Journ. of the med. sc. 1920, Vol. 160, p. 188.
- 371) SCHAMBER J.F., Raiziss G.W. und Kolmer J.A., Chemotherapeutic considerations of pentavalent and trivalent arsenic. Journ. Am.med. Ass. 1922, Vol.78, p.402.

- 372) SCHERESCHEWSKY J. Geschlechtlich übertragbare originäre Kaninchensyphilis und Chinin-Spirochätotropie. Berliner Klin. Wochenschr. 1920, Nr.48, S. 1142.
- 373) SCHERSCHMIDT, Zur Behandlung der Schlafkrankheit mit Arsenophenylglycin. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr.7, S.292.
- 374) SCHILD W. -Das Atozyl (Metaarsensäureanilid), ein neues Arsenpräparat und dessen dermatotherapeutische Verwendung. Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr.32, S.279.
- 375) SCHLOSSBERGER H. Ueber die Fortschritte auf dem Gebiet der Chemotherapie der Syphilis. Fortschritte d. Med. 1920, Bd. 37, Nr.13, S. 403.
- 376) " Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. Hndb. der Salvarsantherapie 1925.
- 377) SCHMITT A. Die Salvarsantodesfälle und ihre Ursachen mit Berücksichtigung der Salvarsanschäden. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr.24, S. 1337, und Nr.25, S.1396.
- 378) SCHOENFELD W. Indikationen und Bedeutung der endolumbalen Salvarsantherapie. Hndb. der Salvarsantherapie. 1925.
- 379) SCHOLTZ W. Ueber Protoplasmaaktivierung und Osmotherapie, insbesondere durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen. Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 35, S. 127.
- 380) SCHREIBER E. Ueber die Wirkungsweise des Salvarsans und Quecksilbers bei der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr.10, S. 522.
- 381) SCHREUS Th. und Holländer A. - Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut? Klin. Wochenschr. 1922, Nr.42, S. 2089.
- 382) SCHULEMANN W. Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 1.
- 383) SEZARY A. A propos du temps de saignement chez les sujets intolérants aux arsénobenzènes. Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1922, T. 38, p. 862.
- 384) SHIGA K. An investigation of the therapy of tuberculosis. Kitasato Arch. of exp. med. 1917, Vol. 1, p. 17.
- 385) SICARD J. A. und Bloch M., Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzol. C.r.Soc. de Biol. 1910, T. 69, p. 625.
- 386) SIEBURG E. Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen. Zeitschr. f. phys. Chem. 1916, Bd. 97, S. 53.
- 387) SIEFKE R. Untersuchungen über die Wirkung des Arsazetins bei Hunden. Inaug.-Diss. Hannover 1912.
- 388) SIMIČ T. V. Untersuchungen über die Wirkungsweise des Neosalvarsans. Zeitschr. f. Hyg. 1923, Bd.99, S. 417.
- 389) SMITH J. M. Further pharmacologic studies on arspenamine. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Vol. 15, p.279.
- 390) SNIJKERS P. Sifilisa ārstēšana ar salvarsanu. Krievu Ārstu biedr. b. Rīgā 1911.g.
- 391) SPIETHOFF B. - Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr.35, S. 1822.

- 392) SPILLMANN L. Que faut-il penser des accidents en série dus aux arsenobenzols? Rev. méd. de l'est. 1921, T.49, p. 519.
- 393) STEFFAN P. - Morphologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Heilmittel auf Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. 1922, Bd. 96, S. 263.
- 394) STEINER G. - Experimentelle Syphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych. 1920, Ref. Bd. 20, S. 229.
- 395) STERN C. - Ueber die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injektion konzentrierter Lösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr.14, S. 416.
- 396) STETSON D. L. Report on the use of a permanent solution of arsphenamin. Arch. of dermat. and syph. 1920, Vol.2, p.324.
- 397) STOCKMAN S. The treatment of Redwater in cattle (bovine Piroplasmosis) with Trypanblue. Journ. of comp. Path. and Ther. 1909, Vol. 22, p. 321.
- 398) STOKES J. H. The applications and limitations of the arsphenamins in therapeutics. Arch. of Derm. and Syph. 1921, Vol. 2, p. 303.
- 399) STOKES J.H. und Busman G.J. Tubing as a cause of reaction to intravenous injection especially to arsphenamin. Preliminary report. Journ. Am. med. Ass. 1920, Vol. 74, p. 1013.
- 400) STRONG R. P. The specific cure of yaws with dioxydiminobenzol. Philipp. Journ. of. Sc. Ser. B, 1910, Vol.5, p. 433.
- 401) STRONG R.P. und Teague O., The treatment of trypanosomiasis with special reference to surra. Philipp. Journ. of Sc. 1910, Sect. B, Med. Sc., Vol. 5, p.21.
- 402) STUEHMER A. Ueber Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr.45, S. 2447.
- 403) STUEHMER E. Das Schicksal des Salvarsans im Körper und seine Ausscheidung. Hndb. d. Salvarsantherapie. 1925.
- 404) SWIFT H.F. - Observations on types of response in treatment of syphilis of the central nervous system. Am. Journ. of Syph. 1917, Vol. 1, p. 524.
- 405) SWIFT H.F. und Ellis A.W.M., A study of the spirochaeticidal action of the serum of patients treated with salvarsan. Journ. of exp. med. 1913, Vol. 18, p.435.
- 406) SYDENHAM Th., Opera universa medica. Herausgegeben v. Gottl. Kühn, Leipzig 1827, Voss.
- 407) TAEGE K. - Zur Giftigkeit des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 21, S. 606.
- 408) TENDRON E. - Recherches sur l'élimination de l'arsenic après injection sous-cutanée d'arsénophénylglycine. Bull. Soc. Path. exot. 1909, T.2, p. 625.
- 409) TERRY B. T. The action of atoxyl. Proc. Soc. f. exper. Biol. and Med. 1912, Vol. 9, p. 41.
- 410) THIROUX A. - De l'émétique d'aniline associé à l'atoxyl dans le traitement de la maladie du sommeil. Bull. Soc. Path. exot. 1910, T. 3, p. 194.

- 411) THOMAS H. W. und Breinl A. - Report on Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping sickness. Liverpool School of trop. med., Memoir XVI, 1905.
- 412) TODD J. L. The treatment of human trypanosomiasis by atoxyl. Brit. med. journ. 1906, I, p.1037.
- 413) TOMASCZEWSKI E. Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal intramuskulärer Salvarsaninjektionen. Charité-Ann. 1911, Bd. 35, S. 1.
- 414) TROSSARELLO M. Il 606 per via rettale nella cura della sifilide Gazz. degli osp. 1912 Vol. 33, p. 1410.
- 415) TRUFFI M. - Sull'azione dell' "Héctine" nella sifilide. Biochimica e Terapia Sperimentale. Anno 3, 1911, fasc. 6.
- 416) TSANCK A. - Incogulabilité sanguine in vitro par les arsénobenzènes. C.r.Soc. de Biol. 1921, T. 84, p.117.
- 417) UHLENHUTH P. Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten. Berlin und Wien 1911, Urban & Schwarzenberg.
- 418) UHLENHUTH und Fromme, Untersuchungen über die Aetiologie, Immunität und spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus) Zeitschr. f. Immunitätsf. 1916, Orig., Bd. 25, S. 317.
- 419) UHLENHUTH, Gross und Bickel, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr.4, S. 129.
- 420) UHLENHUTH P. und Haendel, Vergleichende Untersuchungen über die Spirochäten der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Rekurrenserkrankungen. Arb. a.d.Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 26, S. 1.
- 421) UHLENHUTH P. und Mulzer P. Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr.27, S. 1262.
- 422) ULLMANN K. - Ueber Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich tierischen Organismus. Arch. f. Derm. 1913, Bd.114 S. 511.
- 423) " Zur Organotropie der Salvarsanpräparate. II. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr.23, S. 929, und Nr. 24, S. 978.
- 424) ULLRICH, - Die Behandlung Schlafkranker und die Wirkung der hierbei angewandten Arzneimittel in den Schlafkrankenlagern Kigaronna und Kishanje während der Zeit ihres dreijährigen Bestehens. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, Bd. 15, S.41.
- 425) UNDERHILL F. P. und Davis S. H. The excretion of arsenic after serial administration of arsphenamin and neo-arsphenamin. Arch. of dermat. and syph. 1922, Vol. 5, p. 40.

- 426) VASSAL J. J. - Action des couleurs de benzidine sur le spirille de la "Tick fever" (Sp. Duttoni). C.r. Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 414.
- 427) " " Atoxyl in the treatment of Malaria. Philippine Journ. of Sc. Sect. B, Med. Sc. 1909, Vol. 4, p.1.
- 428) VIAL J. - A propos du sort des arsénicaux antisyphtiliques dans l'organisme. C.r.Soc. de Biol. 1923, T.88, p. 525.
- 429) VOEGTLIN C., The limitations of intravenous medication. Journ. Am. med. Ass. 1922, Vol. 79, p. 421.
- 430) VOEGTLIN C., Dyer H.A. und Leonard C. S., On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm. Publ. Health Rep. 1923, Vol. 38, Nr.33, p. 1882.
- 431) VOEGTLIN C. und Johnson J.M. The preparation of sulpharsphenamine. Journ. of the Am. chem. Soc. 1922, Vol. 44, p. 2573.
- 432) VOEGTLIN C., Johnson J.M. und Dyer H. Sulpharsphenamine. Its manufacture and its chemical and chemotherapeutic properties. Publ. Health Rep. 1922, Vol. 37, p. 2783.
- 432) VOEGTLIN C. und Miller D. W. The relative parasitocidal value of arsphenamine and neoarsphenamine, with a description of the trypanocidal test. Publ. Health Rep. 1922, Vol. 37, p. 1627.
- 433) VOEGTLIN C. und Smith H.W. Quantitative studies in chemotherapy. V. Intravenous versus intramuscular administration of arsphenamine. Curative power and minimum effective dose. Journ. of pharm. and exp. ther. 1921, Vol. 17, p. 357.
- 434) VOERNER H. - Zur Organotropie der Spirochaeta pallida. Med. Klin. 1920, Nr.44, S. 1138.
- 435) WEBER H. und Krause M. Zur Farbstoffbehandlung der künstlichen Trypanosomeninfektion. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr.7, S. 192.
- 436) WECHSELMANN W. Ueber die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Berlin und Wien 1913, Urban & Schwarzenberg.
- 437) WEICHBRODT R. Experimentelle Untersuchungen zur Salvarsantherapie der Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr.3, S. 69.
- 438) WEIL et Poplavski. Les arsenobenzols. Methodes d'analyse et d'appréciation chimique. Rapport du quatrième congrès international de médecine et de Pharm. militaires. Varsovie. 1927.
- 439) WENYON C.M. Action of the colours of benzidine on mice infected with trypanosoma dimorphon. Journ. of Hyg. 1907, Vol. 7, p. 273.
- 440) WERNER H. Zur Therapie der Malaria und des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Bd. 18, Beih. 5, S. 171.
- 441) WEYGANDT W., Jakob A. und Kafka V., Klinische und experimentelle Erfahrungen bei Salvarsaninjektionen in das Zentralnervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr.29, S. 1608.

- 442) WEYL H. - Eine Methode zur colorimetrischen Bestimmung von Altsalvarsan und Neosalvarsan. Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, Nr.16, S. 745.
- 443) WILLCOX W. H. The toxicity of salvarsan. Brit. med. journ. 1921, II., Nr. 3179, p. 945.
- 444) YAMANOUCHI T. Action de l'atoxyl sur les trypanosomes dans l'organisme. C.r. Soc. de Biol. 1910, T.68,p.120.
- 445) YOUNG H. C., Mc. The administration of arsphenamine. Journ. Am. med. Ass. 1919, Vol. 73, p. 131.
- 446) YVON P. - Sur l'émétique d'arsenic et d'aniline. Journ. de Pharm. et de Chimie 1910, T. 1, p. 473, und C.r.Ac. des Sc. 1910, T. 150, p. 834.
- 447) ZIELER K. - Ist die Idiosynkrasie gegen Arzneistoffe als echte Anaphylaxie aufzufassen? Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr.8, S. 401.
- 448) ZUMBUSCH L. Erfolglose Anwendung von Salvarsan bei Lyssa. Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr.29, S. 1209.
- 449) ZUPITZA und v. Raven, Bericht der Schlafkrankheitskommission in Togo über die Zeit vom 1.April bis 30.Juni 1909. Amtsbl. f. d. Schutzgeb. Togo 1909, S.305, 11.Okt.
- 450) ZURHELLE E., Zur Wirkung reiner Silbersalvarsankuren bei frischer Syphilis und syphilitischer Nephrose. Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 354.

T E Z E S.

1. Divreizdestilētais ūdens pirms neosalvarsana un miosalvarsana šķīdināšanas vēl reizi jāuzvāra.
2. Miosalvarsans no organisma izdalās lēnāk kā neosalvarsans, kāpēc viņš jāinjicē retāki.
3. Sifilisa infekcijas generalizēšanos Wassermana reakcija norāda agrāk, kā izpārslošanās Meinicke un Sachs-Georgi reakcijas.
4. Mātes sifiliss nav pietiekoša indikācija legalajam abortam.
5. Pie kroniskajām kokku infekcijām ar autovakcināciju iegūstam ātrākos un drošākos panākumus.
6. Lepra ir izārstējama slimība un viņas tieša pārdošana veselīem nav pierādīta. Spaidu internēšana leprozorijās ir jāatceļ un tās vietā jāorganizē obligatoriska racionali ārstēšana.
7. Oficiālos noteikumos erysipelas lipīgums ir pārspilēts. Rozes slimniekus ārstēšanai ir racionalāk ievietot ķirurģisko, bet nevis ādas slimību klinikās.
8. Jaunajos noteikumos par specialistiem urologija ir jāizdala kā patstāvīga specialitāte.
9. Veselības departamentam nekavējoši jāizdod saistoši noteikumi par arsenobenzolu ieviešanu un pārdošanu.
10. Koloidālo savienojumu toksisko un terapeitisko īpašību galvenais noteicējs ir viņu šķīdumu fizikalais stāvoklis un nevis ķīmiskā uzbūve; tāpēc originalo preparātu nedrīkst atvietot ar "sinonimiem".
