

LA LABOR CIENTIFICA DE PAU EHRLICH I LA SEVA ESCOLA

pei Dr. J. GRIFOLS ROIG

IL·LM. SR.:

SRS. CONGRESSISTES:

En ésser invitat a glossar en aquesta sessió solemne l'obra científica de l'eminent EHRLICH i dels seus deixebles, encar que cregui que altres millor que jo podrien fer-ho, volguí acceptar tal honra.

Vaig pensar que és quelcom interessant i instructiu albirar d'un cop d'ull general l'obra d'un geni de la ciència, i que per altra part no caldria fer gaire esforç per remuntar als vostres ulls l'obra d'EHRLICH; puix tots els que m'escolteu ja en teniu format l'alt concepte que es mereix.

Els que sou metges o biòlegs esteu acostumats des de fa anys a sentir i llegir el nom d'EHRLICH lligat a gran nombre de fets experimentals de biologia i terapèutica.

Sabeu també, que aquestes observacions i experiències que el nom d'EHRLICH segella, han resistit totes les depuracions de la crítica sana i han quedat com a fets inviolables, com a fets definitivament conquistats per la ciència.

Els que nó són metges ni biòlegs, però tenen interès per aquestes ciències es senten també corpresos de respectuosa admiració vers el savi inventor de la quimioteràpia moderna.

Arreu el nom d'EHRLICH va lligat a la idea d'una potència intel·lectual de primer ordre.

Nasqué a Strehlen (Silésia) en 14 de Març de 1854. Estudià en les Universitats de Breslau, Strasburg i Freiburg. Foren mestres seus Waldeyer, Heidenhein i Conheim, i fou estimulat en la seva vida científica pel seu cosí Carles Weigert.

D'estudiant mostrà gran predilecció per a l'estudi de la química, principalment pels colorants d'anilina l'estudi de la qual era flòrid en aquell temps.

Mentre era estudiant encara (1886) va descriure les cèl·lules amb granulacions basòfiles anomenades per ell *Mastzellen*.

En aquest fet inicial de la seva vida científica, familiaritzat com estava en l'esquematització de les fórmules de la química orgànica que tan bé coneixia, començà a veure en la ignorada i complicada composició del protoplasma la causa de la coloració de certs «grànula» cel·lulars per determinats colorants químics.

L'axioma de la relació entre «constitució química i efecte» que presideix indubtablement l'acció de les substàncies terapèutiques, es pot dir que ha sigut l'esfera dels seus estudis. L'objecte principal de tota sa activitat científica fou descobrir les lleis de la distribució en l'organisme, de les substàncies medicamentoses.

En els primers períodes de les seves investigacions els seus estudis recaigueren sobre la substància morta. Pot dir-se que es limità, llavors, a posar els teixits i les cèl·lules en presència de les substàncies colorants servint-se del microscopi per investigar els efectes.

La histologia clínica resultà notablement enriquida pels fruits de la seva activitat. Llavors aparegueren els seus primers treballs sobre la Histologia i Clínica de la Sang.

Amb l'estudi dels colorants d'anilina àcids i bàsics; amb la creació dels colorants neutres en la mescla denominada triàcida i la classificació dels granulocits en eosinòfils, neutròfils i basòfils. Amb l'estudi de les alteracions dels hematies en les anèmies perniciosos i de l'embriogènia de la sang, l'hematologia donà un pas de gegant.

Tota la doctrina de l'hematologia moderna de base principalment morfològica, pot assegurar-se que dimana dels treballs d'EHRlich.

Aquests treballs vénen condensats en les seves publicacions «Farbenanalytische Untersuchungen ueber Histologie und Klinik

des Blutes» (Berlín 1891) i en «Die Anaemie» publicat junt amb LAZARUS en el *Nothnagels Handbuch*.

Per les mateixes èpoques descobrí les granulacions de gli-cogen en certs leucocits.

Poc després del descobriment del bacil de Koch, (1882) EHRLICH descobrí el fenomen de l'acido-resistència del mateix bacil creant el seu mètode de coloració que amb poques va-riants persisteix encara.

Es també d'aquesta època el descobriment de la diazo-reacció en l'orina (1882) la importància diagn stica i pron stica de la qual persisteix encara.

En 1885 public  la c lebre monografia sobre el poder re-ductor de l'organisme «Sauerstoffbedurfnis des Organismus» on esquematitz  per primera vegada la seva teoria de les cadenes laterals.

En aquest treball d'alta fisiologia, demostr , injectant indo-fenol i blau d'alizarina, el diferent poder reductor dels dife-rents teixits.

Per la mateixa  poca donà a llum els seus mètodes de colo-ració vital del Neutralrot per conèixer la diferent reacció de les gr nula cel lulars i la del blau de metilè del sistema nerviós que tanta trascendència ha tingut per a l'estudi histològic d'aquest sistema.

Aquests treballs els realitzà a Berlín en les clíniques de Frerich (1878-85) i en les de Gerhard (1885-88).

Després, quan l'any 1890 va ésser-li conferit el càrrec de professor extraordinari de la Universitat de Berlín ocupant un lloc en l'Institut Robert Koch de malalties infeccioses, comença a limitar el seu estudi als processos d'immunitat.

Descobrí llavors, que podia obtenir-se immunitat no tan sols contra les bacteries i els seus derivats tòxics, sinó també contra metzines vegetals com la ricina i l'abrina que jam  es-pon niament no produeixen malaltia.

L'estudi aprofundit d'aquestes accions tòxiques li féu esta-blir comparacions entre elles i les toxines bacterianes. Descobrí el fet essencial que l'acció t xica de la ricina era la conglutina-ci  dels hematies, demostrable tant *in vitro* com *in vivo*.

A base d'aquestes experiències establí per primera volta, que era possible la valoració numèrica del grau d'immunitat i que per tant podia conseguir-se sistemàticament un augment en el grau de la mateixa.

A conseqüència del descobriment de l'antitoxina diftèrica per BEHRING i KITASATO l'any 1890 i estan estudiant llavors l'EHRlich la immunitat contra la ricina i l'abrina, descobrí immediatament que també l'organisme animal fabricava contra aquests verins una antitoxina, la qual manifesta la seva acció protectora tan *in vitro* com *in vivo*. (D. m. W., 1891).

Seguidament començà el dificultós estudi analític de les toxines seguit amb una perseverància i una lògica dignes d'un model d'investigació científica.

El predicament que li donaren aquests treballs fou la causa que en 1896 es fondés el primer «Kgl. institut fuer Serumpruefung und Serumforschung», a Stegitz, sots la direcció d'EHRlich.

Immediatament, l'any 1897, publicà l'important treball «Die Wertbemesung des Difteriensersums und deren theoretische Grundlagen» en el qual donà les normes per a la valoració exacta del poder curatiu i preventiu dels sèrums antitòxics, principalment de l'antidiftèric, normes que han sigut adoptades en quasi tots els Instituts del món.

En aquesta mateixa publicació desenrotllà copiosament la seva cèlebre teoria de les cadenes laterals.

Concebuda aquesta teoria a imatge de la teoria de les fórmules químiques, que té per objecte expressar en forma esquemàtica les propietats químiques dels cossos que representen: així mateix, la teoria de les cadenes laterals representa l'anotació esquemàtica de les múltiples relacions entre organisme per una part i totes les altres substàncies en general que determinen sobre d'ell processos nutritius antigènics i tòxics.

Jo no sé si algú de vosaltres s'ha fixat que realment, la teoria de les cadenes laterals conté el mínimum de teoria possible.

Ella no és més que l'anotació esquemàtica dels innombrables fets arrencats a la naturalesa per EHRlich i la seva escola, amb els mètodes experimentals intatxables que sempre han caracteritzat els seus treballs.

Ço que fa bona la teoria de les cadenes laterals és precisament la font que l'ha nodrida.

Podrà ser que algun dia arribi a ésser insuficient, com hoserà probablement la teoria química, però mentrestant la teoria de les cadenes laterals el mateix que la teoria química, si els investigadors que la nodreixen són prudents, no serà més

que un resum de l'experiència, que en últim terme constitueix la veritable ciència.

La teoria de les fórmules químiques, va ésser creada per esquematitzar les relacions químiques entre les diverses substàncies.

La teoria de les cadenes laterals, la creà EHRLICH per esbrinar les relacions químiques entre els organismes i el medi ambient en el sentit més ampli, amb el propòsit de descobrir les lleis que regeixen la distribució en l'organisme animal de les diferents substàncies que poden ésser utilitzades terapèuticament, per assolir la troballa de les terapèutiques específiques. Aquesta idea directriu que il·luminà les investigacions d'EHRLICH al principi valent-se de mitjans indirectes com són les matèries colorants, per esbrinar l'axima de «Constitució i efecte» i més endavant amb els seus valuosos estudis d'immunitat contra l'abrina i la ricina, es reformà sobtadament quan a l'any 1890 en BEHRING descobrí l'antitoxina diftèrica. Els estudis ulteriors d'aquesta antitoxina portaren a EHRLICH la convicció que era possible trobar substàncies biològiques o químiques que en el medi ambient orgànic, neutralitzessin d'una faísó específica els tòxics o els agents patògens sens ocasionar danys de cap mena a la resta de l'economia.

Quan l'Institut de Steglitz fou traslladat a Frankfurt en 1899, EHRLICH conservà la direcció de la nova institució científica.

L'objecte immediat dels seus estudis, canvià; deixà la ja fressada qüestió de la immunitat antitoxínica per dedicar-se a la immunitat anticel·lular.

Començà amb l'estudi dels sèrums hemolítics.

En una sèrie de treballs publicats en la *B. Kl. N.* junt amb NORGLURABT, durant els anys 1899-99-901 i més tard amb MARS-HALL, 1902, establí la teoria de l'amboceptor hemolític, que féu extensiva, en aquests mateixos treballs, als amboceptors bacteriolítics. Aquests estudis constitueixen una doctrina completa dels anticossos bacterians i hemolítics que han esdevingut fonamentals per a una sèrie de procediments sero-diagnòstics.

En l'esfera de la doctrina dels tumors malignes, en la qual ha treballat poc temps, relativament, en col·laboració amb APPOLANT, ha contribuït també amb una sèrie de fets experimentals d'importància manifesta i que condensà l'any 1908 en

una conferència donada a Amsterdam, intitulada « ber die setzigen stand der karzinom forschung».

La seva experiència en poc temps fou intensa, puix disposà tot seguit després de creada en l'Institut de Frankfurt la secció per a l'estudi del c ncer, de m s de 400 animals amb tumors apareguts espontàniament, material que segons EHRLICH expressa, sobrepassà en molt la xifra assolida per altres Instituts.

En aquest ram d'investigació trob  la manera d'exaltar la virulència dels tumors; trob  nombrosos fets experimentals que el conduïren a crear la teoria de la immunitat atr psica en els tumors.  s dir, la immunitat perquè les c l lules del tumor no troben a l'organisme animal inoculat el nodriment necessari per vegetar.

Fou el primer a observar, junt amb APPOLANT, que és relativament freqüent a força de successives inoculacions, la transformació d'un carcinoma en sarcoma.

Totes aquestes experiències han de tenir indubtable transcendència en la doctrina d'aquesta rama de la Patologia.

Aproximadament cap a l'any 1903 comença la última era de treball científic d'EHRLICH, qui podríem denominar l'era de la creació de la quimioteràpia.

Obsessionat des de tota la seva vida científica a resoldre la q estiu de «constitu i  i efecte» que sens dubte presideixen totes les accions químiques terapèutiques i convençut que la producció d'anticossos específics queda limitat a un curt nombre de malalties infectives, en les quals els sèrums antibacterians representen el medicament parasitotrop per excel l ncia, i convençut també que en una gran sèrie d'infeccions, especialment les produïdes per paràsits d'organització elevada,  s extraordinàriament difícil obtenir una immunitat forta i persistent, cregu  EHRLICH que principalment per a aquestes malalties era indispensable de trobar un mit a químic directament antiparasitari, (« ber Moderne Chimiotherapie», 1908), exclusivament parasitotrop.

Però en aquest terreny, com diu ell, les coses són molt més complicades que en la seroteràpia. Totes les substàncies químiques representen, al contrari dels anticossos, substàncies que poden produir efectes perniciosos sobre l'organisme. Quan s'administra un tal mit a a un organisme malalt, sempre té lloc una repartició entre el paràsit i l'organisme malalt.

Fou q estiu de cercar substàncies que «apuntessin» direc-

tament al paràsit i aquest aprenentatge de punteria el féu, com diu ell, «per mitjà de variacions químiques».

En la primera etapa d'aquest període se serví de tres grups de substàncies: 1.^{er} de la fucsina i els seus derivats, 2.^{on} del grup de la benzo-purpurina, principalment el tripanrot i tripanblau, i 3.^{er} de l'atoxil i els seus derivats.

Els dos primers grups que el formen substàncies colorants, foren objecte de nombroses experiències, però no trascendiren a la clínica.

Amb aquelles substàncies pogué obtenir *l'esterilització magna*, en les rates infectades de tripanosomiasi i per mitjà d'aquells compostos químics donà a conèixer la propietat dels tripanosomes de fer-se específicament immunes enfront de cada un dels tres grups medicamentosos. Demostrà també el fet curiós que aquesta immunitat és inalterable a pesar de repetidíssims passatges per la mateixa espècie animal. En canvi, desapareix quan es canvia d'espècie inoculada.

Més tard (en 1916) quan amb el donatiu de Georg Speyer, és fundà la «Georg Speyer Haus» especialment destinada a Institut de Terapèutica, Ehrlich es disposà a dar una batalla decisiva contra els tripanosomes i els espirils.

Per primera vegada es disposà d'un laboratori de Síntesi química al servei de la medicina. Fins llavors eren els químics qui donaven els productes al metge per assajar-los. Ara fou el quimioterapèutic qui donà al químic les indicacions per a la síntesi medicamentosa. En aquest laboratori treballaren BERTHEIM, KAHN i SCHMITZ.

En la secció de Biologia hi col·laboraren contínuament SHIGA, FRANKE, RHÖL, BROWNIG, la Srta. GULBRANDSEN i LEUPOLD; i accidentalment NEVEN WERTBITZKI, KUDICKE, MARKS i TERY.

Fou molt especialment ajudat també per HATA (de Tokio).

Després d'haver descobert la veritable fórmula de constitució de l'atoxil, junt amb BERTHEIM, a l'any 1907, i que denominà a. arsenílic i d'haver-se donat compte que l'acció parasiticida d'aquest compost depenia de la seva reducció en l'organisme, en els quals compostos l'arsènic entra com a trivalent, junt amb BERTHEIM obtingué dos nous productes derivats de la reducció de l'àcid arsenílic, els paramido-fenil-arsenòxid i el diamido-arsenobenzol.

Aquests primers compostos obtinguts per EHRLICH amb

l'arsènic trivalent bé que eren grans parasitícides, eren també natablement tòxics per a l'organisme

Amb les variacions químiques de què són susceptibles els cossos de la sèrie cromàtica i que també coneixia EHRLICH, començà a preparar substàncies noves, modificant les cadenes laterals de les mateixes i així d'un modo infatigable quan amb el preparat número 606 el tret donà en el blanc.

Havia obtingut un preparat l'índex quimo-terapèutic del qual era sumament petit i, per tant, les seves dosis parasitotrapa i organotrapa, eren sumament distanciades.

Aquest preparat fou donat a la Clínica l'any 1910. L'última etapa de treball d'EHRLICH l'acredita d'admirable organitzador i erudit. Coneixia perfectament les lleis de la química, el mateix que la biologia en sa més àmplia concepció i en els més nimis detalls. Res no escapava a la sagacitat científica d'EHRLICH i harmonitzà els treballs de les diferents seccions amb tal encert, com no s'ha donat mai, que jo sàpiga, en altres investigacions científiques.

Ultra les moltes distincions honorífiques que no menciono, perquè no estem en condicions de valorar-les, EHRLICH va obtenir en 1908 el premi «Nobel» de la Medicina, junt amb METSCHNIKOFF.

En 1904 va ésser nomenat professor de la Universitat de Göttingen, i en 1914, ho fou de la recent Escola Superior de Frankfurt.

La ciutat de Frankfurt, per honrar eternament EHRLICH, ha donat el seu nom al carrer on està instal·lat l'Institut de Terapèutica experimental i la Georg-Speye-Haus.

En 1911 li fou concedida la medalla de «Liebig» de l'Associació de Químics alemanys, i en 1913, fou nomenat membre d'Honor de la Societat Química Alemanya. Diverses vegades fou invitat a dar conferències a Londres i Amsterdam, per donar a conèixer personalment el fruit de les seves investigacions.

EHRLICH morí el 20 d'Agost de 1915.

Ha vingut a ocupar el seu lloc en la direcció de l'Institut de Terapèutica i la Georg-Speye-Haus, l'eminent Professor Doc-

tor KOLLE, que demés d'ésser-nos conegut pels seus treballs bacteriològics i serològics, seguint el camí ja fressat pel seu antecessor, ha donat a la Clínica un nou poderós antisifílic, el salvarsan-plata.

Els deixebles d'EHRlich, que són molts, animats per l'entrenament de treball del seu mestre, donen fe de llur activitat i enrobusteixen la nova ciència terapèutica. Es parla de l'òptquina de MORGENROTH com antisèptic *in vivo* contra els pneumococs, de la tripaflavina de BROWNIG i EHRlich, com a antisèptic en les estafilocòcies i estreptocòcies, del preparat BAYER 205 contra les tripanosomiasi, etc., etc.

Els deixebles d'EHRlich, seguint els consells del mestre, aprenen de tirar contra el microbi, sense tocar l'organisme. És d'esperar que, de mica en mica, esdevindran mestres de les armes i coronaran amb certeres dianes l'obra genial de llur mestre.