

THE WORLD OF CARDIOLOGY

Daniel Danielopolu's dance of pure ideas

R. Iftimovici

The mythical dance of the fairies metaphorically identified by Camil Petrescu with the boisterous dance of ideas, both enticed and tortured Daniel Danielopolu, who nurtured the ambition to elaborate a panoramic vision of the way the "living machinery" representing the human body works.

Not only I, but many others asked themselves this question: "What was Danielopolu? A physiologist? A clinician? A pharmacologist? A philosopher of the biological movement? "The answer is given by one of his pupils, professor Ion Bruckner: "Danielopolu initiated a new age in the development of Romanian clinical medicine, achieving unity between clinic and physiopathology, between therapy and pharmacology"¹.

To this characterization, which I will further analyze, I would add: a restless soul, a person who was not willing to settle with what he found in books, an ambitious character, with a bold dream - to offer the world a unitary interpretation of life based on self-regulation, a point of gathering for studious youngsters.

He was born into a family which had entered the consciousness of the Romanian people 150 years before the birth of the scientist. His grandfather, with whom he shared the same name - Daniil - was an Aromanian from Bitolia. When he settled in Bucharest he married Smaranda Cojocar. The couple had several children. The girls married prominent personalities of the time: one of them wed Ion Heliade Rădulescu (who became Daniel Danielopolu's uncle), another married the poet Barbu Paris Mumuleanu, that "voice of pain" as Eminescu called him. Last, but not least, one of Daniil's boys, friends with Bălcescu and, of course with his brother-in-law, owned a printing house where he printed the proclamations and manifestos of the Muntenian Revolution from 1848. Camil Petrescu wrote about this Danielopol in his novel "Un om printre oameni".

And since I invited you on a walk down memory lane, I will show you a street named Danielopolu, right



Houra mitică a ielelor identificată metaforic de Camil Petrescu cu dansul nestăvilit al ideilor, l-a sedus, dar și chinuit pe mereu neliniștitul Daniel Danielopolu, cel care de tânăr a cultivat ambiția de a elabora o viziune generalizatoare a modului în care funcționează „mașina vie” a organismului.

Nu numai eu, dar și mulți alții s-au întrebat: „Ce a fost de fapt Danielopolu?” Un fiziolog? Un clinician? Un farmacolog? Un gânditor al mișcării biologice? Răspunsul ni-l dă unul dintre elevii săi, profesorul Ion Bruckner: „Danielopolu a deschis o nouă etapă în dezvoltarea clinicii românești, realizând o unitate între clinică și fiziopatologie, între terapeutică și farmacologie”¹.

La această caracterizare pe care o voi detalia, aş adăuga: un neliniștit, un veșnic nemulțumit de ceea ce găsea în cărți, un mare ambițios care visa să ofere lumii un sistem unitar de interpretare a viului bazat pe autoreglare, un pol de agregare pentru tinerii studioși.

Venea dintr-o familie intrată în conștiința nației române de peste 150 de ani înainte de nașterea savantului. Bunicul său, care purta același nume, Daniil, era aroman din Bitolia. Așezat pe meleaguri dâmbovițene, se

► Contact address:

Prof. Dr. Radu Iftimovici, Membru titular al Academiei de Științe Medicale

by the big Courthouse. It was named after D. Danielopolu, jurist, the scientist's father, former professor of Romanian law at the University of Bucharest. Later, his son remembered that after he sustained the Baccalaureate he asked his father to help him enroll in the Parisian medical school, witnessing the exodus of young students towards the universities in Paris, Vienna and Berlin. The jurist answered: "Boy, we have the money, but I know that Davila founded a very serious school here. Graduate from here and we'll see from there on"

This explains why later, in the 30's, D. Danielopolu was proud to state: "I am a pure product of the Romanian school of Medicine" and when he was granted membership to the French Medical Academy he requested that the Romanian flag be unfurled next to the French flag.

His apprenticeship as a scientific creator was lead under the supervision of a prince: a prince by blood and spirit - Ion Cantacuzino.

Cantacuzène, as his French friends used to call the one who recommended himself as an "ambassador of French culture in Romania and one of Romanian culture in France" introduced the "Pasteur spirit" to Bucharest through his newly founded Experimental Medicine Laboratory (1904). This "spirit" was based on the perfect combination of worthiness, ambition and a wide biological perspective, a combination which allowed the researchers of human medicine, veterinary medicine, naturalists and chemist to work in perfect harmony.

Daniel Danielopolu was brought to this laboratory by his friend Constantin Ionescu-Mihailești and found other great minds - the brothers Mihai and Alecu Ciucă (veterinary medicine), Dumitru Combiescu, Francisc Iosif Rainer, Alexandru Slătineanu etc.

The prince made a lasting impression. He was born, and above all educated, to lead a scientific school. Time passed with long laboratory hours and in corpore long discussions, a successful, or failed endeavor on the peaks of abstract thinking, literature and music (it was odd how Cantacuzino, an arduous francophile, loved Wagner's music and often travelled to Bayreuth to meet the singing - Nibelungs praising the German people's braveness).

All these young minds had first tried to get close to the "iceberg" Victor Babeș, but "The German" as he was called with malevolence by the employees of Pasteur - Paris had a way of keeping his distance from everybody else which drove away even the most patient of his disciples. There is a considerable difference regar-

însurase cu Smaranda Cojocaru din târgul Bucureștiului. Cei doi au avut mai mulți copii. Fetele s-au măritat cu oameni de vază: una dintre ele cu Ion Heliade Rădulescu (devenit astfel unchi al lui Daniel Danielopolu), alta cu poetul Barbu Paris Mumuleanu, acel „glas de durere” cum îl numește Eminescu. În fine, unul dintre băieții lui Daniil, prieten cu Bălcescu și, desigur, cu cumnatul său, I. Heliade Rădulescu, a ținut o tipografie în care a tipărit proclamațiile și manifestele revoluției muntene de la 1848. Camil Petrescu a scris despre acest Danielopol în romanul său „Un om printre oameni”.

Și pentru că tot v-am invitat la o plimbare pe „malul gârlei”, vă voi arăta, chiar lângă tribunalul mare, o stradă, Danielopolu. Ea poartă numele juristului D. Danielopolu, tatăl savantului, fost profesor la Universitatea din București de drept roman. Mai târziu, fiul său își amintea că după bacalaureat, văzând exodul tinerilor spre universitățile de la Paris, Viena sau Berlin, i-a cerut tatălui său să îl ajute să se înscrie la Facultatea de Medicina din Paris. Răspunsul juristului a sunat cam așa: „Măi, băiete, bani avem, dar eu știu că Davila a înființat aici o școală foarte serioasă. Fă-o întâi pe asta și apoi vom mai vedea.”

Așa se face că, mai târziu, prin anii '30, D. Danielopolu nu ezita să spună: „Sunt produsul pur al școlii românești de medicină”. Iar atunci când i s-a acordat la Paris titlul de membru al Academiei de Medicină, D. Danielopolu a cerut ca, alături de drapelul francez, să fie arborat și cel românesc.

Ucenicia de creator științific și-a făcut-o la un prinț. Prinț de sânge și prinț de spirit: Ion Cantacuzino.

Cantacuzène, cum îi spuneau amicii francezi celui căruia îi plăcea să se recomande „ambasador al culturii franceze în România și al culturii române în Franța”, transplantase la București, în nou înființatul său Laborator de Medicină Experimentală (1904) așa-numitul „spirit pasteurian” care consta în împletirea vredniciei, ambiției și a unei viziuni biologice largi, în care slujitorii medicinei omului, cei ai medicinei veterinare, naturaliștii și chimiștii lucrau într-o deplină concordie.

D. Danielopolu, adus în acel laborator de către prietenul său, Constantin Ionescu-Mihăiești, i-a găsit acolo și pe alți colegi, frații Mihai și Alecu Ciucă (de la Medicină Veterinară), Dumitru Combiescu, Francisc Iosif Rainer, Alexandru Slătineanu ș.a.

Prințul i-a făcut o puternică impresie. Era născut și mai ales educat să ajungă șef de școală științifică. După orele de lucru în laborator, discuții peste discuții *in corpore*, zbor reușit sau frânt în sferile abstractului științific ori al literaturii și muzicii (ciudat cum Cantacuzino, francofil înflăcărat, adora muzica lui Wagner și fugea

ding scientific results between Babeş and Cantacuzino. Babeş is a lonely peak, as high in the Alps of European science as Robert Koch, Emile Roux, August von Behring, Alphonse Laveran, Camillo Golgi or Ramon y Cajal. Cantacuzino remains a tall hilltop, but one who offers beautiful scenery, with springs and glades appealing not only to young minds in search of a model, but also to the great thinkers of that time.

It was the natural course of things. Cantacuzino graduated from the famous Parisian high school "Louis le Grand", founded before the French Revolution (his bench mate was a certain Romain Roland) and he graduated twice from Sorbonne (Literature and Natural Sciences) before graduating Medical School. Interested in what he called the most important biomedical discovery of the second half of the XIXth century - phagocytosis - the Romanian-byzantine prince was hired in Ilia Ilici Mecnikov's laboratory from the Pasteur Institute in Paris. It is a well known fact that Mecnikov was also of Moldavian descend. His origins can be traced to Apostol Milescu, the brother of Nicolae Milescu, a scholar and boyar also known as The Snub because his nose was sliced off without mercy when he plotted to seize power and become king.

Mecnikov was quite eccentric: his dying wish was that after his passing he would be burned in the incinerator used for animals utilized in experiments and that his ashes would be placed on one of the library shelves. His wish was respected and Cantacuzino later remembered: "I myself moved the one who discovered cellular immunity in order to get the book I needed"

Cantacuzino's field was bacteriology, the preparation of serums and vaccines, health management (he was Minister of Health and Work between 1931 and 1932) and the ongoing fight against tuberculosis. A few enthusiastic youngsters joined him, animating the Experimental Medicine Laboratory founded in 1904. Some of these disciples followed his footsteps: Alexandru Slătineanu, D. Combiescu, Mihai and Alecu Ciucă, Ștefan Irimescu, Petre Condrea, Gh. Zotta etc. D. Danielopolu and N. Gh. Lupu chose a different path - they embraced clinical medicine.

Although the history of medicine as it was written after 1920 considers Danielopolu a cardiologist, neurophysiologist and pharmacologist well-known in Europe, it could not overlook his affinity for infectious diseases (he was "contaminated" by these preoccupations ever since he was Cantacuzino's assistant between 1905 -1912). Confronted with the great Exanthematic Typhus Epidemic (1916-1919) the scientist published

adesea la Bayreuth să-i întâlnească pe nibelungii-cântăreți ce proslăveau vitejia neamului germanic).

Toți acești tineri încercaseră inițial să se apropie de „icebergul” Victor Babeş. „Neamțul”, cum îi spuneau mârâit și răuvoitor cei de la Pasteur – Paris era însă de o sobrietate și o distanțare care-i gonea și pe cei mai răbdători dintre discipoli. Între Babeş și Cantacuzino există o diferență apreciabilă în ce privește aportul științific. Babeş este un pisc arid, cam tot atât de înalt în Alpii științei europene precum Robert Koch, Emile Roux, August von Behring, Alphonse Laveran, Camillo Golgi, Ramon y Cajal. Cantacuzino rămâne un deal înalt, dar împodobit cu păduri, izvoare și poieni în care se adunau, în cenaclu, nu numai junii în căutarea unui model, ci și marii oameni de cultură ai vremii.

Era firesc să fie așa. Cantacuzino, absolvent al vestitului liceu parizian „Louis le Grand”, înființat înainte de revoluția franceză, unde fusese coleg de bancă cu un oarecare Romain Roland, absolvise, înainte de medicină, două Sorbone: de litere și de științele naturii. Atras de ceea ce el considera cea mai fantastică descoperire bio-medicală a celei de-a doua jumătăți a secolului XIX, fagocitoza, prințul bizantino-român a intrat în laboratorul lui Ilia Ilici Mecnikov, de la Institutul Pasteur din Paris. Cum bine se știe, Mecnikov avea în vine și sânge moldav. Descindea și din Apostol Milescu, fratele spătarului și cărturarului Nicolae Milescu, zis și Cârnu deoarece, luându-și nasul la purtare și uneltind să devină domn, și-a văzut podoaba facială retezată fără milă.

Om cam trăznit acest Mecnikov: a lăsat cu limbă de moarte ca după ce-și dă ultima suflare, să fie ars în cuptorul în care se incinerau animalele ieșite din experiențe, iar urna să-i fie așezată pe unul din rafturile bibliotecii. Zis și făcut. Eu însumi „l-am dat mai încolo” pe cel care descoperise imunitatea celulară, ca să pot lua cartea ce mă interesa.

Meseria lui Cantacuzino era bacteriologia, prepararea de seruri și vaccinuri, organizarea sanitară (ministru al Sănătății și Muncii 1931-1932) și lupta împotriva tuberculozei. I s-au alăturat cu entuziasm câțiva tineri, care au dat viață laboratorului de medicină experimentală înființat de prinț în 1904. Unii dintre acești juni i-au mers pe urme: Alexandru Slătineanu, D. Combiescu, frații Mihai și Alecu Ciucă, Ștefan Irimescu, Petre Condrea, Gh. Zotta ș.a. D. Danielopolu și N. Gh. Lupu au luat un alt drum, cel al clinicii.

Deși în istoria medicinei de după 1920, D. Danielopolu este socotit a fi fost un cardiolog, neurofiziolog și farmacolog de talie europeană nu puteau trece cu vederea valențele sale de infecționist (contaminat „de aceste preocupări încă de pe vremea când era asistentul

in 1919 a vast monograph on this subject². It is important to remember that this publication had no previous model. It is the first modern monograph on exanthematic typhus, as in that time the only available theoretical bibliographic sources were two articles signed by Charles Nicolle (Noble Prize recipient), Georges Blanc and Ernest Conseille from the Pasteur Institute in Paris, published between 1909 and 1913 in which they made a summary description of the disease and proved the role played by lice as vectors of the infectious agent.

Danielopolu's great passion, even since his final years of college was Cardiology. He never abandoned it even as he ventured to explore unfamiliar fields like neurophysiology (especially the functionality of the components belonging to the vegetative life system, writing an impressive monograph in French³ and theoretical pharmacology, closely connected to therapeutics⁴.)

His first challenge on the European scientific stage occurred in 1909, before he was 25 years old. His opponent was a renowned Parisian clinician of his époque: Louis Henry Vaquez (1860-1936). The dispute was centered on the intravenous treatment with strophanthin in heart failure. At that time, this treatment was successfully used in Europe's clinics, but sometimes it lead to the death of the patient. Danielopolu associated strophanthin with atropine, injecting the first only in increasing fractionated doses, starting with 1/16 of a mg and continuing with 1/8, 1/4, 1/2, etc. He proved that the mortal shock which sometimes accompanied the injection of non-fractionated strophanthin was an effect of cholinesterase decay and acetylcholine accumulation, leading to bradycardia and in the end, cardiac arrest⁵. L.H. Vaquez admitted that Danielopolu was right and adopted his method, which was later introduced by Iuliu Hațieganu in the clinic he led in Cluj-Napoca.

Danielopolu made other contributions to the field of Cardiology, such as the description of auricular atrial fibrillation occurring in patients under treatment with digitalis. The first case had been described by the American J. Mackenzie in 1910. Danielopolu was the second to describe such a case in 1916. The Romanian cardiologist's conclusions are adopted by William H. Resnik 8 years later, in 1924. Resnik was a professor at J. Hopkins University. It is important to remind ourselves that Resnik also cites C.C. Iliescu in the bibliography of his article dedicated to transient atrial fibrillation after digitalis treatment (C.C. Iliescu was the co-author of two articles published in "Heart" magazine - 1921-1922, together with T. Lewis). As we can see, Romanian cardiologists of the 1916-1926 decade, where we should

lui I. Cantacuzino), respectiv 1905-1912. Confruntat cu tragedia mării epidemii de tifos exantematic din anii 1916-1918, savantul a publicat în 1919, la Paris, o vastă monografie cu acest subiect². De reținut este faptul că această lucrare n-a avut niciun model. Este prima monografie modernă asupra tifosului exantematic, în epocă neexistând, ca sursă teoretică de documentare decât două memorii semnate de Charles Nicolle (premiul Nobel), Georges Blanc și Ernest Conseille, de la Institutul Pasteur din Paris, apărute în 1909 și 1913, care descriau sumar boala și dovedeau rolul păduchelului ca vector al agentului infecțios.

Marea iubire a lui Danielopolu, încă din perioada ultimilor ani de studenție, a fost cardiologia.

N-a abandonat-o nicio clipă chiar dacă s-a aventurat să exploreze și alte continente necunoscute precum neurofiziologia (în special funcționalitatea elementelor sistemului vieții vegetative, unde a scris o impresionantă monografie în limba franceză³ ori farmacologia teoretică strâns legată de terapeutică⁴.)

Prima colaborare în arena europeană a ideilor a avut loc în 1909, pe când nu împlinise încă 25 de ani. Adversarul, un gladiator cu mare faimă în epocă: clinicianul parizian Louis Henri Vaquez (1860-1936). Subiectul disputei: tratamentul intravenos cu strofantină în insuficiența cardiacă. Un asemenea tratament se aplica în clinicile europene ale vremii cu succes, dar și cu accidente mortale. Danielopolu a asociat atropina cu strofantină, ultima injectând-o i.v. doar în doze fracționate, crescând, începând cu 1/16 dintr-un mg și continuând cu 1/8, 1/4, 1/2, etc. El a arătat că șocul mortal care uneori încheia dramatic inocularea i.v. a strofantinei nefracționate, se datora descompunerii colinesterazei și cumulului de acetilcolină care bradicardiza inima până la stopul cardiac⁵. În cele din urmă L.H. Vaquez a recunoscut că Danielopolu avea dreptate și a adoptat metoda sa, pe care, de altfel, a introdus-o după 1920 și Iuliu Hațieganu în clinica sa de la Cluj.

O altă intervenție în același domeniu al cardiologiei s-a referit la fibrilația auriculară pasageră în timpul tratamentului cu digitală. Primul caz fusese descris de americanul J. Mackenzie în 1910. Cea de-a doua semnalare pe plan mondial aparține lui D. Danielopolu și este din 1916. Concluziile cardiologului român care acuza cumulul toxic sunt însușite și comentate opt ani mai târziu, în 1924 de către William H. Resnik, profesor la J. Hopkins University. Interesant este că W.H. Resnik îl citează în bibliografia articolului său dedicat fibrilației atriale tranzitorii post terapie cu digitală și pe C.C. Iliescu, coautor cu T. Lewis, a două lucrări apărute în „Heart” (1921-1922).

also mention Bazil Theodorescu, had the full attention of their colleagues abroad.

In the same area, heart diseases, Daniel Danielopolu proposed a surgical procedure to cure angina pectoris: suprastellate neurotomy - a method contrary to the one proposed by Thoma Ionescu, who excised the entire left sympathetic chain together with the stellate ganglion. It is also worth noting Danielopolu's attempts to treat arterial hypertension by splanchno-solarectomy.

It was speculated both in the prewar period, as well as after, that Danielopolu was keen on I.P. Pavlov's nerve theorem. Even more so, as soviet internists from the '30's and '40's were very interested in the Romanian scientist's concept that stated in 1938 "Clinical observation is only the beginning of scientific research. In order to complete the research we must determine the trigger mechanisms of the pathological phenomena". In other words, physiology and physiopathology should be the foundation of any diagnostic and therapeutic decision⁶. The present day idea of "targeted therapy" was then just a feeble seed, but it is not paradoxical that Danielopolu introduced, during that exact time, in his works the idea of non-specific pharmacology (we shall follow this idea further in the article).

The soviets quickly translated one of his books on angina pectoris and dedicated a column in the USSR Encyclopedia to Danielopolu, calling him "one of the most notable clinicians of our century". The book on angina pectoris has a special role in explaining its pathogenesis. Danielopolu launched for the first time in Europe a theory proposing a biocybernetic model. The so called "vicious cycle" used by D. Danielopolu to explain the pathogeny of asthma and visceral pain is the emergence of the concept of negative feed-back and complete regulation.

Daniel Danielopolu's vaguely contemptuous attitude towards Ștefan Odobleja and his work - „Psychologie consonantique” drew considerable negative appreciation. Danielopolu granted him only a few minutes and did not have the patience to listen to his arguments. He promised that he would read his book, but I believe he never did, since Danielopolu never wrote a review on the matter, even though Șt. Odobleja's "law of reversibility" recommends him as precursor of the biocybernetic theory. We must not forget that cybernetics developed, with the proper clarifications, only in 1948⁷. This was made possible through the brilliant collaboration between Norbert Wiener - a mathematician and Art-huro Rosenblueth - a physiologist from Harvard University, between 1938 and 1948, leading to the theorem

Cum se observă, cardiologii români ai deceniului 1916-1926, la care putem să-l adăugăm și pe Bazil Theodorescu, se aflau în primul plan al atenției confracților de peste hotare.

În fine, în același domeniu al bolilor de inimă, D. Danielopolu a propus și un procedeu chirurgical de tratament în angor pectoric: neurotomia suprastelară, metodă contrară metodei propuse de Thoma Ionescu care extirpa întregul lanț simpatic stâng, împreună cu ganglionul stelat. Notabile sunt și încercările lui Danielopolu de a trata hipertensiunea arterială prin splanchno-solarectomie.

S-a speculat, atât în epoca antebelică, cât și după aceea, atracția lui Danielopolu față de doctrina nervistă a lui I. P. Pavlov. Aceasta cu atât mai mult cu cât interniștii sovietici din anii '30-'40 s-au arătat extrem de interesați de concepția savantului bucureștean care scria în 1938 „observația clinică nu este decât începutul cercetării științifice. Pentru a completa cercetarea trebuie stabilit mecanismul de producere a fenomenelor patologice”. Cu alte cuvinte, fiziologia și fiziopatologia trebuie să stea la baza oricărei aprecieri diagnostice și mai ales terapeutice⁶. Era în germen ideea „terapii țintite” de azi și nu e nimic paradoxal în faptul că, exact în acei ani, a debutat în opera lui Danielopolu și ideea farmacologiei nespecifice (a se vedea mai departe).

Sovieticii i-au tradus rapid o carte dedicată anginei pectorale și i-au dedicat încă din 1930 o rubrică în „Marea Enciclopedie” a U.R.S.S., care îl caracterizează astfel: „unul dintre cei mai de seamă clinicieni ai primei jumătăți a veacului nostru”.

Cartea despre angina pectorală are o semnificație deosebită în explicarea patogeniei. Danielopolu avansează pentru prima oară în Europa o teorie de tip biocybernetic. Acel așa-numit „cerc vicios”, care în opera lui Danielopolu se regăsește și în explicarea patogeniei astmului bronșic ca și în cazul durerii viscerale, nu este altceva decât intrarea în arenă a feedback-ului negativ, cel al reglării complete.

S-a comentat, de altfel, negativ pentru Danielopolu atitudinea sa vag disprețuitoare față de medicul militar Ștefan Odobleja și a sa „Psychologie consonantique”. Danielopolu l-a primit doar pentru câteva minute și nu a avut răbdare să-i asculte argumentele. A promis că-i va citit cartea, dar nu cred s-o fi făcut-o deoarece nu există nici măcar o recenzie de câteva rânduri semnată Danielopolu, în ciuda faptului că așa-numita „lege a reversibilității” elaborată de Șt. Odobleja, aplicabilă în domeniul viului, îl recomandă și pe el ca precursor al viziunii biocybernetice. Să nu uităm că cibernetica a apărut, de fapt, cu clarificările de rigoare, abia în 1948⁷,

on "command, control and communications for machines and living organisms".

No scientist, indifferent of how brilliant he would be, could elaborate a theoretical system, a vast synthesis (as Danielopolu aimed to achieve), without using some fundamental ideas emitted by the thinkers that preceded him.

As I stated before, one of these great minds was I.P. Pavlov (1840-1936, Nobel Prize laureate in 1904). In the same field, Danielopolu was aware of Rudolf Magnus' conclusions (1873-1927) on the reflexes present in the cerebral trunk (*Körperstellung*, Berlin, 1924). He was also interested in the existence of neuro-neural and neuro-muscular synapses, proven by Willy Kühne (1837-1900). Kühne was Claude Bernard's disciple and had the boldness to contradict his mentor's hypothesis: curare does not act on the nervous terminations, but on the "border" (NB: read synapse) between the nerve and muscle. The Romanian was contemporary with the discovery of chemical mediators of nervous impulses by Otto Loewi (1873-1961) and Henry Hallet Dale (1875-1968), a discovery rewarded with the Nobel Prize in 1936.

Last, but not least, Charles Scott Sherrington's (1857 - 1952) papers on the absolute antagonism between excitation and inhibition was suspicious to Danielopolu, not in the way that he denied it, but rather in the sense that it would be a more complex process.

The ambition to create a synthesis of the interpretation of life phenomena and especially to understand the amazing equilibrium stated by homeostasis was also born from D. Danielopolu's desire to understand cardiac physiology and pathology. It is well known that Danielopolu had an obsession for the concept of homeostasis even from his early years as a doctor, recognizing Claude Bernard's theorem (1859⁸) regarding the constancy of the internal environment as the corner-stone to understanding the complex processes taking place in a living organism. If the great physiologist from the "College de France" thought that this concept applied only to the liquid compartments of the body (blood, lymph), Danielopolu understood that solid components also had a type of homeostasis as did cellular and subcellular components.

By the end of the 1920's D. Danielopolu's arsenal of information was enriched with comprehensive notions of endocrinology. He was a strong supporter of Charles Ed. Brown-Sequard's concept that "every tissue, every organ has its own internal secretion", a concept as valid these days as it was at the time it was emitted.

după ce în deceniul 1938-1948 „teoria comenzii, controlului și comunicațiilor în mașini și organismele vii” s-a cristalizat în urma fructuoasei colaborări dintre matematicianul Norbert Wiener și fiziologul Arthuro Rosenblueth de la Universitatea Harvard.

Este știut faptul că nu a existat vreun om de știință, oricât de genial ar fi fost el, care să fi elaborat un sistem teoretic, o sinteză vastă (cum a dorit s-o facă Danielopolu) fără să fi folosit și câteva pietre ideatice așezate la temelie de alții.

Așa cum afirmam, una dintre acestea a fost teoria reflexelor condiționate elaborată de I.P. Pavlov (1840-1936, laureat Nobel în 1904). În același domeniu, Danielopolu era la curent cu concluziile lui Rudolf Magnus (1873-1927) asupra reflexelor trunchiului cerebral (*Körperstellung*, Berlin, 1924). Dovezile privind existența sinapselor neuro-nervoasă și neuro-musculară, aduse de germanul Willy Kühne (1837-1900) l-au interesat de asemenea. W. Kühne, discipolul lui Claude Bernard, a avut îndrăzneala să-și contrazică maestrul: curara nu acționează la nivelul terminației nervilor, ci la nivelul „graniței” (citește „sinapsei”) dintre terminația nervoasă și mușchi. Savantul român a fost contemporanul descoperirii mediatorilor chimici ai transmiterii influxului nervos de către Otto Loewi (1873-1961) și Henry Hallet Dale (1875-1968), realizare distinsă în 1936 cu premiul Nobel.

În fine, lucrările lui Charles Scott Sherrington (1857-1952) asupra antagonismului de tip absolut dintre excitație și inhibiție i-au indus lui Danielopolu mari îndoieli și bănuiala că acest proces nu se realizează atât de simplu.

Ambiția de a crea un sistem sintetic de interpretare a fenomenelor vieții și mai ales de a înțelege uimitoarea constanță a homeostaziei, a pornit tot din cercetările sale dedicate fiziologiei și patologiei cardiace. Este știut că Danielopolu a fost obsedat, încă din primii ani ai carierei sale medicale, de homeostazie, apreciind că teoria constanței mediului intern elaborată de Claude Bernard în 1859⁸ este piatra de temelie a înțelegerii modului în care funcționează organismul. Iar dacă marele fiziolog de la „College de France” se limita la a judeca homeostazia doar ca pe o proprietate a compartimentelor lichidiene ale organismului (sânge, limfă), Danielopolu a înțeles că există și o homeostazie a componentelor solide, în final a structurilor celulare și subcelulare.

În arsenalul său de informații a intrat, la sfârșitul anilor '20, și endocrinologia. Și-a însușit pe deplin aforismul lui Charles Ed. Brown-Sequard (mereu actual) „fiecare șesut, fiecare organ are secreția sa internă”⁹.

Considering all these innovative ideas stated before him, Danielopolu did not adhere to the concept that a type of absolute antagonism governs the functionality of the vegetative nervous system (which also has a central role in cardiac physiology and pathology) as implied by Ch. S. Sherrington, R. Magnus and their disciples. Following extensive research and experiments (1915-1925) the Romanian scientist came to the conclusion that a type of cross-stimulation antagonism represents the regulation mechanism for vegetative functions, circulation, digestion, excretion and immunity. This type of antagonism does not imply a total annihilation of the opposing force. The exciting force triggers even from its debut a contrary response, inhibition, which limits the excitation from the moment it occurs and in its turn is replaced by it. Thus excitation generates inhibition and inhibition generates excitation.

This cross-stimulation mechanism, as Danielopolu called it, can be well observed in the dynamics of the Acetylcholine (Ach) - Noradrenalin (Nad) system. Ach, a parasympathetic chemical mediator, induces bradycardia. But even from the beginning of its effect the "opposing force" is initiated - Nad, chemical mediator for the sympathetic nervous system, initiating a tachycardic response. At the same time Nad initiated, through cross-stimulation, the release of its antagonist, Ach.

These ideas, supported by undeniable experimental data, were presented in his memorable 2 volume monograph "Le système de la vie nerveux végétative" - Paris, 1932 - and lead to a few conclusions with great impact on medicine worldwide. These conclusions are:

- Cross-stimulation antagonism leads to more than just the minimal permanent tonus, as Danielopolu called it, but also to an automatism regarding every aspect of a human being. By referring to this mechanism as a "circular system" he realized the complexity and the dimensions of feed-back regulatory processes, thus becoming a prominent precursor of biocybernetics
- Accepting the idea that cross-stimulation is the general mechanism for maintaining an equilibrium for the various bodily functions lead to a new problem - defining the systems and means of achieving this equilibrium. D. Danielopolu supports the idea of a tight connection between the CNS and endocrine glands. Practically, the whole body is controlled by a cerebro - endocrine - executor system, as he used to call it, each component being permanently connected to the other. He also

Înarmat cu toate aceste idei premergătoare, Danielopolu nu a acceptat ideea după care în domeniul funcționalității sistemului nervos vegetativ (SNV), esențial implicat și în fiziologia și patologia cardiacă, ar exista un antagonism de tip absolut, cum credeau Ch. S. Sherrington, R. Magnus și discipolii lor. După experiențe minuțioase (1915-1925), savantul bucureștean a tras concluzia că în reglarea funcțiilor vieții vegetative, circulație, digestie, excreție, apărare imunitară, acționează un antagonism interstimulant. În acest tip de antagonism nu se produce o anihilare totală a forței contrare. Forța excitatoare declanșează încă de la începutul acțiunii ei, reacția contrară, inhibiția, care odată apărută pune o limită excitației, și care la rândul-i generând inhibiție, îi cedează locul. Deci excitația generează inhibiția, iar inhibiția - excitația.

Acest mecanism de interstimulare cum l-a numit Danielopolu, se poate vedea cu claritate în dinamica cuplului Acetilcolină (Ach) - Noradrenalină (Nad). Ach, mediatorul chimic al parasimpaticului, produce bradicardie. Dar chiar de la începutul acțiunii sale se declanșează „forța contrară”, respectiv secreția de Nad - mediatorul chimic al simpaticului, generator de tahicardie. Dar Nad a și declanșat, prin interstimulare, secreția antagonistului Ach ș.a.m.d.

Aceste idei sprijinite pe fapte experimentale de necontestat, expuse în monumentală sa monografie în două volume „Le système de la vie nerveux végétative”, Paris, 1932, au impus câteva concluzii ce au avut răsunet în medicina universală. Ele ar fi:

- Antagonismul interstimulant duce în final nu numai la realizarea a ceea ce Danielopolu numea tonus permanent minimal, ci și la realizarea unui automatism în funcționarea „mașinii vii” a organismului. Numind acest automatism „mecanism circular” el realiza realitatea și vastitatea proceselor de autoreglare cu feedback, dovedindu-se astfel a fi un precursor de talie europeană o biocyberneticii.
- Dacă mecanismul antagonismului interstimulant reprezintă modalitatea generală prin care se realizează echilibrul diferitelor funcții ale organismului, s-a pus problema definirii aparatelor și căilor prin care se realizează acest echilibru. D. Danielopolu impune ideea unei strânse colaborări între SNC și glandele cu secreție internă. Practic nu există nicio clipă o „despărțire” între aceste două sisteme, ci organismul este dirijat de un sistem cortico-endocrino-efector, cum se exprima savantul român. El afirma, de asemenea, că absolut

stated that all the functions of a human organism are subordinate and integrated by this system, an idea later accepted on a worldwide scale.

- The equilibrium provided by the minimal tonus is achieved in the executor cell, a concept which also proved to be accurate

Danielopolu's modern approach to pharmacology was another result of his ambitious personality and it was introduced to the current principles of drug therapy. Immediately after the Second World War, he envisioned an interesting concept of non-specific pharmacology, partly confirmed by recent studies. According to him any drug has a dual effect on the test subjects. The specific effect manifests itself strictly on the organic target (cellular and molecular). This was confirmed by the discovery of cross-membrane or nuclear receptors and in general, by the role played by the G proteins in the deliverance of the chemical message carried by a specific drug. The non-specific action, just as real and often common to several groups of drugs and physical therapeutic agents is dedicated to the important integrative systems, mainly to the neuro-endocrine system (Danielopolu referred mainly to the vegetative nervous system and the influence of drugs on the equilibrium of chemical mediators, enzyme, mineral ions, vitamin and hormone homeostasis). This non-specific effect of drugs has also been demonstrated. Moreover, when the agonist "bonds" with the receptor, the specificity of this "bond" can be perfect in some cases, but imperfect in others. This is true both on a cellular and nuclear mitochondrial receptor level. At the time Danielopolu had the courage to think about the non-specific action of drugs (1938-1948) the scientific scene was dominated by the specificity dogma imposed by "the ideatic dictator" Paul Erlich at the end of the 19th century. Erlich was the one who proposed the notion of receptors and agonist - receptor specific binding.

Was Danielopolu a mere clinician and a fervent theorist focusing on living organisms? Not at all. He was also a passionate actor in the play of everyday medicine and even took part in the social and political events of his time. In 1935 he created the Medical Academy (today's Medical Sciences Academy) and in 1948 he founded the Institute for normal and pathological physiology which was named after him. The later was dissolved by an aberrant decree issued in 2002. He was also the mentor of several clinicians and scientists who earned their place and fames both on a national and international level¹⁰⁻¹⁶.

toate funcțiile sunt subordonate și integrate de acest sistem, fapt unanim acceptat ulterior pe plan mondial.

- Echilibrul din tonusul minimal se realizează la nivelul celulei efectoare, concept dovedit, de asemenea, a fi perfect valabil.

Modernitatea gândirii lui D. Danielopolu în farmacologie, tradusă în practica terapiei medicamentoase, este o altă latură a personalității savantului. Imediat după cel de-Al Doilea Război Mondial, savantul a elaborat o interesantă concepție asupra farmacologiei nespecifice, în parte confirmată de studiile recente. După el, oricare dintre medicamente posedă o acțiune dublă asupra subiecților. Acțiunea specifică cu adresă directă și strict limitată asupra țintei organice (celulară și moleculară în final) este în prezent confirmată prin descoperirea receptorilor transmembranari sau nucleari și, în general, al rolului jucat de proteinele G atât în transmiterea mesajului chimic al respectivului medicament. Acțiunea nespecifică, la fel de reală și adesea comună mai multor clase de medicamente sau agenți fizici terapeutici, se adresează marilor sisteme integratoare și în primul rând, celui neuro-endocrin (la Danielopolu era vorba în primul rând de SNV și de influența medicamentelor asupra echilibrului mediatorilor chimici și a homeostaziei enzimelor, ionilor minerali, vitaminelor și hormonilor).

În prezent, această acțiune nespecifică a medicamentelor este pe deplin confirmată. Mai mult, în anumite cazuri, chiar la nivelul celular, cât și a receptorilor nucleari și mitocondriali, atunci când agonistul cuplează receptorul, specificitatea acestei „lipiri” poate fi perfectă, dar și imperfectă. Oricum, în anii în care Danielopolu a avut îndrăzneala să gândească la latura nespecifică a acțiunii medicamentelor (deceniul 1938-1948), domina încă autoritar dogma specificității, impusă la sfârșitul secolului XIX de „dictatorul ideatic” Paul Ehrlich, părintele teoriei receptorilor și al cuplării strict specifice agonist-receptor.

A fost Danielopolu doar un clinician și un avântat teoretician al viului? Nicidecum. A fost și un pasionat participant la cotidianul profesiei medicale și chiar la viața social-politică a timpului său. Creator în 1935 al Academiei de Medicină (azi Academia de Științe Medicale) și al Institutului de fiziologie normală și patologică (1948) care i-a purtat numele, desființat printr-un decret aberant în 2002, el a fost în același timp și mentorul unor clinicieni-cercetători care și-au câștigat un meritos renume în țară și peste hotare¹⁰⁻¹⁶.

Bibliografie

1. I. Bruckner. O sută de ani de clinică medicală românească. St. și Cercet. De Med. Int., București; 1969: IX (1): 48.
2. D. Danielopolu. Le Thyphus Exanthématique. Masson éd., Paris, 1919.
3. D. Danielopolu. Le système nerveux de la vie végétative. Paris, Masson éd., 1932.
4. D. Danielopolu. Probleme de farmacodinamie nespecifică. Ed. Academiei Române, București, 1954.
5. D. Danielopolu. Tratatamentul bolilor de inimă prin injecțiuni intravenoase de strofantină. Rev. Științelor Medicale; 1909: vol. 4:148.
6. D. Danielopolu. L' évolution de la clinique médicale en Roumanie, în „La Médecine en Roumanie”, Bucarest, p. 55.
7. N. Wiener. Cybernetics or control and communication in the animal and the machine. J. Wiley and Sons, New York, 1948
8. Cl. Bernard. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, 1859; vol. 1:42-44.
9. Ch. Ed. Brown-Sequard et A. d'Arsonval. Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres. Arch. de physiologie normale et pathologique, Paris, 1891.
10. Baltă N. Institutul de fiziologie normală și patologică D. Danielopolu. Trecut, prezent și posibil viitor. Revista Medicală Română 2009; LVI, 2:158-166.
11. Davidescu Gr. Daniel Danielopolu. Ed. Științifică 1968, București.
12. Duțescu B. și Marcu N. Științele medicale între cele două războaie mondiale, în „Istoria științelor în România” (Medicină), Ed. Academiei Române 1980, București, pp.123-128.
13. Iftimovici R. Daniel Danielopolu în „Fișe pentru o istorie a științelor românești”, Revista „Familia”, Oradea 1973; 8:18.
14. Iftimovici R. Un precursor al biociberneticii, Daniel Danielopolu, în „Creație românească în biologia universală”, Ed. Albatros, București 1977; 160-178.
15. Milcu Șt. M., D. Danielopolu, prefață la „Opere alese” de Ed. Academiei Române, București, 1960: p.5.
16. Resnik H.W. Transient auricular fibrillation following digitalis therapy, with observations upon the reaction to atropine. The Journal Of Clinical Investig 1924; vol. 1(3): 181-195.