

CV 1225 :

No. 1130.

**CONTRIBUTIUNI
LA STUDIUL TUBERCULINEI BRUTE**
(CERCETARI CLINICE ȘI EXPERIMENTALE)



TEZĂ

PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

Prezentată și susținută la

DE
DANIEL G. DANIELOPOLU



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „MODERNĂ” FOST GREGORIE LUIS, PASAGIUL ROMÂN, 14-16.

1910



* 4 4 0 0 0 3 0 4 9 *

Biblioteca UMFST

No. 1130.

CONTRIBUTIUNI
LA STUDIUL TUBERCULINEI BRUTE
(CERCETARI CLINICE ȘI EXPERIMENTALE)

TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

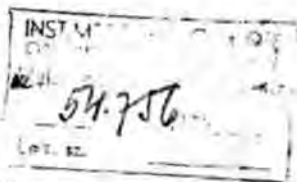
Prezentată și susținută la 5. MAR. 1910

DE

DANIEL G. DANIELOPOLU



23 MAY 2005



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „MODERNĂ” FOST GREGORIE LUIS, PASAGIUL ROMÂN, 14-16.

1910

Decan: D-nul Profesor Dr. Thoma Ionescu

Profesori:

Clinica III-a chirurgicală	D-l Dr.	Angelescu G
Chimia medicală	" "	Athanasescu N
Anatomia patologică	" "	Babeș V.
Bacteriologia și patologia experimentală	" "	Buicliu Chr.
Clinica a II-a medicală	" "	Cantacuzino I.
Medicina experimentală	" "	Demosthene Ath
Medicina operatorie	" "	Drăghiescu D.
Clinica și teoria obstetricală	" "	Ionescu Th.
Anatomia topografică și	" "	Măldărescu N.
Clinica II chirurgicală	" "	Marmescu Gh.
Farmacologia și clinica terapeutică	" "	Miculescu C.
Clinica boalelor nervoase	" "	Minorici M.
Fizica medicală	" "	Nanu-Muscel I.
Medicina legală	" "	Obregiu Al.
Clinica III-a medicală	" "	Paulescu N.
Istologia normală și Embriologia	" "	Petrini-Galatz M.
Fiziologia umană	" "	Petrini Paul
Clinica dermatologică și sifilografică	" "	Proca Gh.
Anatomia descriptivă	" "	Römnicăanu Gr.
Patologia generală	" "	Severeanu C
Patologia chirurgicală, bandaje și aparate de fracturi	" "	Sihleanu St.
Clinica I-a chirurgicală	" "	Sion V.
Zoologia medicală	" "	Stoicescu Gh.
Igiena și poliția sanitară	" "	Obregia Al. (supl.)
Clinica I-a medicală	" "	Theohari A.
Clinica mentală	" "	Thomescu C. N.
Terapeutică experimentală	" "	Thomescu T. I.
Clinica infantilă	" "	Vlădescu M.
Patologia medicală	" "	
Botanica medicală	" "	

Agregați:

Clinica boalelor oto-rino-laringologice	D-l Dr.	Felix Eug.
Anatomia topografică	" "	Gerota D.
Farmacia chimică și galenică	" "	Georgescu M.
Chimia analitică	" "	Minorici Șt.
Analiza alimentelor și băuturilor	" "	Pollzer A.
Oftalmologia și clinica oftalmologică	" "	Stănculeanu G.

JURIUL DE PROMOȚIUNE

PREȘEDINTE:	D-nul Profesor Dr.	CANTACUZINO I.
MEMBRI:	}	" " " BUICLIU CHR.
		" " " MARINESCU G.
		" " " THEOHARI A.
		" " " SION V.
Suplinitor:	" Docent	TATUȘESCU D.

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima, nici aprobare, nici desaprobare.

LUCRARI

1. P. Herescu et D. Daniéopolu. Retrécissement blenorhagique de la portion membraneuse de l'urèthre, „Annales des maladies génito-urinaires“, 1905.

2. Danielopolu. Studiul a 5 cazuri de enterocolită muco-membranoasă. „Revista Științelor Medicale“, No 2. Februarie, 1907.

3. Danielopolu. Două cazuri de pneumococie generalizată, „Revista Științelor Medicale“, No. 5--6, 1907.

4. Danielopolu. Pouls lent par compression du pneumogastrique droit „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1908.

5. Danielopolu. Séro-reaction de la syphilis dans les affections de l'aorte et des artères. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1908.

6. Slatineanu et Danielopolu. Influence du traumatisme cérébral sur la réaction du cobaye normal aux injections sous-cutanées de tuberculine. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1908.

7. Slatineanu et Danielopolu. Sensibilisation à l'infection tuberculeuse par une injection préalable de tuberculine. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1908.

8. Slatineanu et Danielopolu. Sérums antituberculeux et fixation du complément. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1908.

9. Danielopolu. Recherches sur l'action de la strophantine en injection intra-veineuse dans les maladies du coeur. „Archives des Maladies du coeur, des vaisseaux et du sang.“ 1908.

10. Danielopolu. Noile cercetări relative la patogenia sin-

dromului Adams-Stokes. „Revista Științelor Medicală”, 1908.

11. **Slatineanu et Danielopolu.** Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints de lèpre. C. R. des Séances de la Société de Biologie 1908 și Cbl. für Bakteriologie, etc, 1908.

12. **Slatineanu et Danielopolu.** Réaction de fixation avec le sérum et le liquide cephalo-rachidien des malades atteints de lèpre en présence de l'antigène shyphilitique. „C. R. des Séances de la Société de Biologie 1908 și Cbl. für Bakteriologie, etc, 1908.

13. **Slatineanu et Danielopolu.** Réaction des lépreux à la tuberculine. (Injection sous-cutanée et Ophthalmo-reaction) „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1908.

14. **Slatineanu et Danielopolu.** Réaction de fixation dans la lèpre en employant la tuberculine comme antigène. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1908.

15. **Slatineanu et Danielopolu.** Présence de fixateur dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de lèpre. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1908.

16. **Slatineanu et Danielopolu.** Présence de fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisés à l'infection tuberculeuse, „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1909.

17. **Slatineanu et Danielopolu.** Fixation de l'alexine essayée avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des lépreux en présence de la lécithine comme antigène. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1909.

18. **Slatineanu et Danielopolu.** Présence de fixateur dans les exudats pleuraux et peritonéaux de nature tuberculeuse. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1909.

19. **Slatineanu et Danielopolu.** Sur la sensibilisation du cobaye à l'inoculation intracérébrale de bacilles tuberculeux, par une injection préalable de tuberculine. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1909.

20. **Slatineanu et Danielopolu.** Sur la réaction des lépreux à la tuberculine. „C. R. des Séances de la Société de Biologie”, 1909.

21. **Slatineanu et Danielopolu.** Essais de sensibilisation du lapin et du cobaye par les inoculations intra-veineuses ou sous-

cutanées quotidiennes de tuberculine précipitée. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1910.

22. **Slatineanu et Danielopolu.** Sensibilisation des animaux à la tuberculine, par une injection sous-cutanée préalable de la même substance. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1910.

23. **Slatineanu et Danielopolu.** Sensibilisation des animaux à la tuberculine par une inoculation intra-veineuse préalable de la même substance. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1910.

24. **Danielopolu.** Un caz de Sîndrom Adams-Stokes cu disociație auriculo-ventriculară, „Revista Științelor Medicale“, 1909.

25. **Danielopolu.** Passage de la tuberculine à travers la membrane du sac de Collodion. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1909.

26. **Danielopolu.** Traitement des affections du coeur par les injections intra-veineuses de struphantine. „Revista Științelor Medicale“, Februarie, 1910.

27. **Danielopolu.** Action de la trypsine in vitro sur la tuberculine précipitée. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1910.

28. **Danielopolu.** Sensibilisation de la conjonctive normale aux instillations répétées de tuberculine. „C. R. des Séances de la Société de Biologie“, 1910.



INTRODUCERE

Să știe ce răsune considerabil a avut în lumea științifică descoperirea tuberculinei de către Koch în 1890. Se credea că s'a găsit tratamentul specific sigur al tuberculozei.

Cu doi ani înainte Maffucci demonstrase existența de substanțe toxice pentru animalele normale în corpul bacililor tuberculoși.

Koch a arătat pentru prima dată acțiunea electivă a acestor produse toxice asupra organismului tuberculos. Autorul a demonstrat în adevăr sensibilitatea exagerată a animalului și omului infectat cu tuberculoză pentru o doză minimă de extractul microbian denumit tuberculină brută.

Pe aceste baze Koch stabilește, pe lângă un nou mijloc de diagnostic sigur al tuberculozei, un metod de tratament specific. Tuberculina preparată după procedul său avea proprietatea de a preveni și vindeca tuberculoza.

Descoperirea lui Koch a provocat în primii ani întreprinderea a numeroase cercetări de control.

Sunt cunoscute rezultatele dezaastroase publicate de majoritatea autorilor cari s'au ocupat în această perioadă asupra tuberculinei ca mijloc de tratament.

Concluziunile entuziaste ale lui Koch erau grăbite. Autorii nu-și dădeau destul seama de acțiunea extrem de intensă a tuberculinei asupra țesutului tuberculos. Nu se cunoștea suficient de allă parte variabilitatea sensibilităței organismului tuberculos la tuberculină.

Faptul că unii tuberculoși suportau doze mari de tuber-

culină, conduceau pe autori să întrebuințeze cantități considerabile în toate cazurile.

Din această cauză accidentele au fost numeroase și grave.

Intinderea rapidă a focarelor de tuberculoză, generalizarea pe cale sanguină a infecțiunii tuberculoase, pentru a nu călă de cât principalele și cele mai grave accidente datorite tuberculinei, au fost destul de frecvente pentru a speria pe practiciani, și a-i face să înlăture cu totul tuberculina din tratamentul tuberculozei.

De unde în primii 2—3 ani de la descoperirea lui Koch, lucrările asupra tuberculinei erau foarte numeroase, de la această dată încolo numărul lor a devenit din ce în ce mai restrâns.

S'a exagerat chiar prea mult accidentele ce pot fi datorite tuberculinei, ceea-ce a făcut pe medicii să înlăture din practică acest produs, nu numai ca mijloc de tratament, dar și ca metod de diagnostic.

De prin 1900 încoace se reîncepe în mod mai sistematic, mai ales în Germania, studiul tuberculinei.

S'a studiat de astă-dată cu mai multă grijă acțiunea specifică a tuberculinei asupra organismului tuberculos, și s'a stabilit într'o oare-care măsură condițiunile de cari depinde existența sau gradul reacțiunii la tuberculină.

S'a demonstrat în mod evident, un fapt, care în practică are o importanță deosebită, acela că gradul reacțiunii la tuberculină este foarte variabil de la un individ tuberculos la altul, fără ca semnele clinice să poată explica în unele cazuri această variabilitate de sensibilizare.

Acest fapt a arătat că, atât pentru diagnosticul cât și pentru tratamentul tuberculozei, trebuie să ne servim cu multă precauțiune de tuberculină.

Autorii au putut ast-fel formula oare-cari reguli pe cât posibil precise, mai ales pentru tratamentul cu tuberculină, pe cari observându-le, se putea evita accidentele atât de des repetate în primele încercări.

Putându-se în acest fel înlătura accidentele, metoda de

diagnostic a tuberculozei prin injecțiunea subcutană de tuberculină a devenit curentă, mai ales în Germania

Pe de altă parte în numeroase sanatorii de tubercuși, se întrebuițează cu oare-care succes această substanță ca mijloc de tratament.

Dacă pentru tuberculoza pulmonară lucrul este greu apreciabil, s'a arătat în mod indiscutabil ameliorarea manifestă în tuberculoza localizată prin tratamentul cu tuberculină.

Ast-fel lucrările apărute de câți-va ani încoace au demonstrat că, dacă s'a exagerat la început acțiunea curativă a tuberculinei, s'a exagerat de asemenea prea mult posibilitatea accidentelor după tratamentul cu această substanță.

Deși s'a publicat enorm de mult asupra tuberculinei, atât cercetări clinice cât și experimentale, au rămas încă chestiuni foarte importante neclucitate.

O primă chestiune, asupra căreia s'a lucrat foarte mult, este aceea a mecanismului reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină.

Care este rațiunea pentru care, un animal sau omul tuberculos, sunt atât de sensibili la doze minime de tuberculină, care nu poate provoca turburări analoge asupra organismului normal de cât în doză incomparabil mai mare?

Ipotezele pentru explicațiunea acestor fenomene de ipersensibilitate n'au lipsit.

În teoria sa provizorie, Koch admitea că această acțiunea specifică a tuberculinei asupra organismului tuberculos este datorită unui fenomen de adițiune a tuberculinei injectate, cu substanțele toxice analoge existente în focarul tuberculos.

Mare parte din ipotezele cari au urmat nu erau de cât ușoare modificări a celei emise de Koch.

Una dintre teoriile cele mai răspândite a fost aceea a lui Matthes și Krehl, cari considerau substanța specifică din tuberculină ca formată de albumozele ce aceasta conține.

Cum lucrează însă albumozele asupra organismului tuber-

culos? Autorii nu elucidează în mod satisfăcător la această chestiune.

O altă ipoteză, care după noi s'a apropiat mai mult de adevăr, a fost aceea emisă de Wassermann și Bruck în 1908, și bazată pe acțiunea anticorpilor antituberculiici existenți în focarul tuberculos.

După cum vom vedea în decursul expunerii noastre, parte din faptele pe cari se bazează acești autori pentru a-și argumenta ipoteza lor, sunt inexacte. Pe de altă parte această teorie nu explică cât de puțin unele fenomenele provocate de injecțiunea sub-cutanț. de tuberculină și diferitele moduri de reacțiune ale organismului tuberculos sub influența acestei substanțe.

În toate ipotezele enunțate până aci, se admite că fenomenele datorite acțiunii tuberculinii asupra organismului tuberculos, se petrec exclusiv în focar și că restul țesuturilor unui individ tuberculos nu participă cât de puțin la producțiunea reacțiunii.

În nici una din aceste teorii, nu se admite o modificare generală a organismului purtător de un focar de tuberculoză, care să facă sensibile toate țesuturile, nu numai cel tuberculos, față de tuberculină.

În 1907 von Pirquet și Wolff-Einer comunică reacțiunea dermică și conjunctivală la tuberculină.

Importanța acestei descoperiri este considerabilă, nu atât din punctul de vedere practic, care s'a exagerat chiar prea mult, cât mai ales din faptul că reacțiunile descrise demonstau o modificare generală a organismului, care face un țesut neinfestat cu tuberculoză sensibil la tuberculină.

Nu se mai poate admite, de când se știe că dermul sau conjunctiva unui tuberculos, are proprietatea de a reacționa la tuberculină, că fenomenele provocate de această substanță se petrec exclusiv în focarul tuberculos.

Era cunoscut de altminteri încă din 1891 un fenomen, care a rămas nevădit de seamă, dar care din punctul de vedere al mecanismului reacțiunii la tuberculină avea o importanță deosebită. Este vorba de reacțiunea punctului injectat

cu tuberculină și care nu se produce, pentru o primă injecțiune, de cât la individul tuberculos.

Explicațiunea acestui fenomen, în aparență de mică importanță, nu poate fi dată dacă admitem teoriile de până aci și dacă credem că numai (esutul tuberculos este imper-sensibil la tuberculină.

* * *

Ni s'a părut că în cheștiunea tuberculinei rămâne încă mult de lucrat.

Cheștiunea principală care ne-a preocupat a fost meca-nismul reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină.

Am plecat de la ipoteza lui Löwenstein și Rappoport, cari admit că reacțiunea la tuberculină este un fenomen de anafilaxie.

Am studiat de aceea pe un număr considerabil de animale anafilaxia cu tuberculină.

Am cercetat de altă parte, la omul și animalul tuberculos, rolul anticorpilor în reacțiunea la tuberculină. Aceste cercetări ne-au condus la formularea unei ipoteze deosebită de cea emisă de Wassermann și Bruck.

Cercetând în urmă acțiunea albumozelor asupra organis-mului tuberculos, am ajuns la o concepțiune diferită de aceea a lui Matthes și Krehl.

În afară de acestea, partea originală din această lucrare, conține cercetări întreprinse asupra acțiunii injecțiunilor repe-tate de tuberculină asupra organismului uman netuberculos, și valoarea acestei metode în diagnosticul tuberculozei.

În urma acestor experiențe am ajuns la concluziuni deo-sebite de acele admise de majoritatea autorilor cari s'au ocupat de tuberculină.

În cheștiunea acțiunii tuberculinei pe cale digestivă, am demonstrat acțiunea distructivă a fermeuților digestivi, pepsina și tripsina, asupra acestui produs, cercetând să explicăm in-constanța reacțiunii pozitive a individului tuberculos după administrarea pe cale bucală de tuberculină.

În cheștiunea ofthalmoreacțiunii, am făcut cercetări în 859

cazuri, tuberculoși, suspecți de tuberculoză și sănătoși, ajungând la o convingere ore-cum deosebită de aceea a celor mai autorizati în această chestiune.

În chestiunea oftalmoreacțiunii, am făcut cercetări asupra conjunctivei individului normal și am demonstrat anafilaxia locală la instilațiunile repetate de tuberculină, nu numai la individul tuberculos, cum se admite în general, ci și la cel netuberculos.

Era încă o chestiune importantă, aceea a reacțiunii organului lepros la tuberculină.

Am întreprins în această privință cercetări asupra reacțiunii termice și conjunctivale, și reacțiunii de fixațiune falsă de tuberculină ca antigen, cari ne-au condus la vederi deosebite de acelea formulate până aci.

Cercetările experimentale au fost întreprinse în Laboratorul de medicină experimentală al Facultății din București.

Majoritatea cercetărilor clinice au fost făcute în serviciul medical al Spitalului Brâncovenesc.

Aduc sincerele mele mulțumiri D-lor Profesori Cantacuzino și Buiclin, pentru bună-voința extremă ce mi-au arătat în decursul studiilor mele medicale și în timpul în care am făcut aceste cercetări.

Parte din cercetările clinice au fost întreprinse în serviciul Chirurgical al Spitalului Brâncovenesc, la Spitalul Militar Regina Elisabeta, Spitalul de tuberculoși de la Filaret și la Ospiciul de leproși din Tikilești (Tulcea).

Mulțumesc D-lor Doctori Leonte, Bărdescu, Colonel Călinescu și Irimescu pentru bună-voința cu care mi-au pus materialul de lucru la dispozițiune.

II.

Prepararea tuberculei brute a lui Koch

Cele-lalte feluri de tuberculină

Modul de preparație este acel indicat de Koch, când a făcut prima sa comunicare în 1890.

Mediul care se întrebuințează este bulionul peptonat care conține 4% glicerină. Se însămânțează în baloane conținând acest mediu, la suprafața bulionului, o mică parcelă dintr'o cultură de bacili tuberculoși.

După vre-o 8 săptămâni la 37°, cultura este destul de abundentă pentru a putea servi la preparația tuberculei.

Cultura cu totul este apoi pusă la 90°--100°, temperatură la care este concentrată până la $\frac{1}{10}$. Se filtrează în urmă prin hârtie.

Se obține ast-fel un lichid limpede, sirupos, de culoare brună-neagră, care conține din cauza concentrării, la care a fost supus amestecul, 40% glicerină.

Produsul ast-fel obținut este foarte complex, el conține substanțele toxice, extra și intraprotoplasmice ale bacilului tuberculos, în plus substanțele constitutive ale bulionului.

S'a încercat să se facă purificarea acestei tubercule prin alcool absolut. Vom descrie pe larg produsele ce putem obține în acest fel în capitolul în care tratăm asupra chimiei bacilului tuberculozei și a tuberculei.

Denys filtrează pe porcelan, Weyl solubilizează baciliile cu sodă caustică.

Hahn obține o *tuberculo-plasmină* tratând cultura în modul următor: Culturi tinere de bacili tuberculoși, sunt bine triturate; în urmă se face să lucreze asupra lor o presiune de 400—500 de atmosfere. Se adaugă apoi 20% glicerină.

Landman prepară o nouă tuberculină, care conține un amestec de toate substanțele termostabile și termolabile din cultură. Acest autor întrebuițează extracțiunea fracționată, cu apă fiziologică, succesiv la 40°, 50°, 60°, până la 100°.

Amestecul acestor extracte formează ceia-ce Landman numește *tuberculol*.

Hirschfeld obține o *oxy-tuberculină* tratând cultura cu apă oxigenată.

În 1897 Koch publică rezultatele obținute cu tuberculine preparate în mod diferit.

Noile sale extracte A, O, și R sunt preparate în modul următor:

Tuberculina A se obține lăsând baciliile timp de trei zile în contact cu sodă caustică 10%. Produsul astfel obținut, filtrat și neutralizat, are aceleași proprietăți ca și tuberculina brută. În plus are inconvenientul de a conține în suspensiune bacili morți cari au o acțiune necrotizantă.

Koch nu recomandă întrebuițarea acestei tuberculine.

Tuberculina O, este preparată în mod mecanic. Se usucă cultura tânără de bacili tuberculoși, în urmă se triturează foarte mult timp în mojar. Se reiea apoi cu apă distilată; lichidul obținut după centrifugare îndelungată a acestei emulsii, formează TO.

Acest al doilea preparat nu produce abcese ca TA, dar nici nu este imunisant.

Tuberculina R, este cea care are după Koch, proprietățile terapeutice.

Residuuul care se obține după centrifugarea primei emulsii se usucă din nou, se reitrucează cu apă distilată și se centrifugează. Se repetă această operațiune de mai multe ori, iar

lichidul ast-fel obținut și amestecat formează tuberculina residuală (T R).

Acest produs ar fi bactericid, nu produce nici abces, nici reacție febrilă în dosă mică. Are proprietăți imunisante asupra cobaiului, și vindecă tuberculoza la acest animal.

În 1901 Koch începe să întrebuițeze un alt produs care este o emulsiune de bacili pulverizați, în apă distilată cu glicerină. Acest preparat este pus în comerț (Höchst) sub numele de *Bazillen-emulsion*.

În 1905 von Behring, anunță la congresul de tuberculoză din Paris, descoperirea unei noi tuberculine, T C, care ar avea proprietăți terapeutice manifeste asupra tuberculozei la cobai. Încercări la omul tuberculos n'au fost făcute până în prezent.

La același congres, E. Beranek (Neuchâtel) comunică rezultatele sale, în general bune, obținute la cobaii tuberculoși, cu o tuberculină nouă, un amestec în părți egale de toxine extraprotoplasmatică din bulion și cele intraprotoplasmatică extrase din bacili prin acidul ortofosforic.

S. Irimescu (1) extrage din paratuberculoși, prin procedeul prim al lui Koch o *paratuberculină*, care provoacă reacția termică la omul tuberculos.

(1) Congrès de la Tuberculose, 1905.

III.

Chimia bacilului tuberculos și a tuberculinei brute

Cum tuberculina brută nu este de cât un extract de bacili tuberculoși, conținând deci elemente cari intră în constituția corpului bacilar, credem interesant ca, înainte de a descrie chimia tuberculinei, să dăm oare-cari noțiuni asupra constituției chimice a bacilului lui Koch.

A. Chimia bacilului tuberculos.

Primele cercetări mai de seamă au fost făcute de Hammer-schlag în 1889.

Acest autor a făcut două analize a două serii de culturi, pe agar și bulion, vechi de $1\frac{1}{2}$ — 3 luni.

Din cercetările sale rezultă că, corpii bacilari, după separarea completă de mediul pe care au crescut, conțin în termen mediu 85, 9% apă.

Restul corpului bacililor este constituit din:

1. Substanțe solubile în alcool și eter;
2. Substanțe proteinice;
3. Idrați de carbon, și
4. Cenușe.

1. *Substanțele solubile în alcool și eter*, formează cam 25% din corpul bacilar uscat. Datele diferiților autori variază puțin. Ast-fel pe când Hammerschlag găsește 26,2%, Klebs dă

proportia de 22%, De Schweinitz și Dorset 37%, R. Koch și Aronson 20—25%, Ruppel în fine 8—10 până la 25—26%.

Extractul alcoolo-eteric conține 17% acizi grași, liberi, dintre cari în cea mai mare parte *acid palmitic* (62° fuziune). În afară de acesta se mai găsește un acid volatil, *acidul laurinic* (40°—42° fuziune), și un acid cu punctul de fuziune ridicat (102°), *acidul arachinic*.

Restul extractului alcoolo-eteric se compune dintr'o ceară, adică un eter rezultat din combinația unui alcool superior cu un acid gras. Numele de grăsime ce unii autori dau acestei substanțe, este greșit, de oare-ce ea nu este un eter al glicerinei, ci un eter al unui alcool superior cu punctul de fuziune ridicat.

Alcoolul superior care iea naștere din dedublarea acestei ceri, nu este cholesterina, de oare-ce nu dă reacția caracteristică cu chloroform și acid sulfuric (reacția lui Liebermann).

Denumirea cea mai rațională a fost dată de Auclair și Paris, cari numesc aceste substanțe, *adipo-ciroase*.

În afară de substanțele solubile în alcool și eter, s'au mai găsit compuși din grupul grăsimilor, precum aceia obținută de Klebs cu benzol și o altă găsită de Aronson, care nu este solubilă în alcool și eter de cât după acidificare.

Ruppel descrie trei feluri de substanțe adipo-ciroase, pe cari le extrage din bacilul tuberculos, prin extracție succesivă cu alcool la rece, cu alcool la cald și cu eter.

Alcoolul la rece extrage o ceară, cu punctul de fuziune la 55°—60°, care prin oxidațiune la aer iea o nuanță roșie închisă.

Această colorațiune este probabil datorită oxidațiunii unui cromogen incolor pe care l-ar conține bacilul.

Alcoolul la cald extrage o ceară incoloră, iar eterul care lucrează în al 3-lea rând, dizolvă substanțele adipo-ciroase fuzibile la 65°—70°.

După mulți autori substanțele solubile în alcool și eter, ar fi elementele cari dau acidoresistența bacilului tuberculos.

Ceara în adevăr, după Klebs, Koch, Aronson, prezintă proprietatea acido-resistentă ca și baciul el însuși. De altă

parte bacilul fără ceară nu mai rămâne colorat, dacă după baie de Ziehl lucrează un acid mineral oare-care.

I. Cantacuzino (1) a arătat de asemenea că degresând bacilii cu eter de petrol, după ce s'a făcut să lucreze alcoolul metilic, acidorezistența dispăre complet. Bacilii se colorează în albastru palid prin dubla colorațiune. Metodul de degresare întrebuițat este următorul :

Bacilii tuberculoși sunt omorâți prin încălzire la 50° (o oră pe zi, timp de 5 zile). Se filtrează pe hârtie, se usucă în vid și se supune în urmă într'un aparat Soxhleet cu circulațiune continuă, la acțiunea succesivă a alcoolului metilic și a eterului de petrol. Pentru un bun degresagiu, întrebuițarea prealabilă a alcoolului metilic este foarte favorabilă.

Această părere însă nu este împărțită de toți autorii.

Ast-fel Hammerschlag susține (1891) că bacilul degresat își păstrează complet acido-rezistența, proprietate care nu este perdută de cât după îndepărtarea substanțelor albuminoide din corpul bacilar.

Cum însă aceste albumine extrase din bacili nu sunt acido-rezistente, autorul crede că proprietatea acido-rezistentă, pe care n'o are nici unul din cele două elemente — substanța proteică și scheletul bacilar — nu este prezentă de cât când ambele sunt reunite.

În această privință cercetările lui Auclair și Paris au adus fapte noi importante. Acești doi autori susțin că nu se poate îndepărta substanțele din seria grasă conținute în bacilul tuberculos de cât după acțiunea succesivă a eterului de petrol, alcoolului, a eterului și a chloroformului.

Faptul că Hammerschlag afirmă că aceste substanțe constituie 26 % din corpul bacilar, arată că degresarea în experiențele sale nu a fost făcută complet, căci prin procedeul lui Auclair și Paris se obține 33.82 % substanțe adipociroase.

Cu toată această degresare înaintată, bacilul tuberculos conservă încă acido-rezistența după cercetările autorilor fran-

(1) Annales I. Pasteur, 1905.

cezi. Mai mult de cât atât, chiar după eliminarea substanțelor albuminoide, scheletul bacilar celulosic rămâne încă acido-resistent, deși prin acțiunea prelungită a potasei caustice s'a îndepărtat ori-ce urmă de substanțe albuminoide.

Fie-care din cele trei substanțe, adipo-ciroase, albuminoide și celulosice, posedă într'un grad oare-care proprietatea acido-resistentă. Aceste trei elemente constitutive sunt foarte condensate în corpul bacilului tuberculos, ceea-ce contribuie mai mult la pătrunderea dificilă atât a colorantului, cât și a acidului mineral decolorant.

Auclair și Paris conchid deci, că acido-resistența bacilului tuberculos este datorită fie-căreia din trei substanțe care îl compun, iar nu numai substanțelor grase (Klebs, etc.) sau numai celor albuminoide (Hammerschlag).

În afară de produsele de mai sus, extractul alcoolo-eteric mai conține *lecitină* și o substanță care dă mirosul caracteristic al culturii de tuberculoasă și care după Klebs este un *glicerid* al unui acid gras volatil.

2. Substanțele proteinice.

După degresare completă, corpul bacilar conține substanțe albuminoide cari pot fi extrase, fie cu leșie de sodă (*procedul lui Weyl și al lui Hammerschlag*), fie prin acid acetic (*procedul lui Auclair*).

Substanțele proteinice găsite în analiză sunt o *nucleo-albumină* și *albumose*.

Dintre acestea din urmă cea mai mare parte sunt *deutero-albumose*, pe lângă care se mai găsesc *acro-albumose*, *proto-albumose* și *atmid-albumosele* lui *Neumeister*.

În afară de aceste substanțe, Ruppel a izolat încă din bacilii tuberculoși un *acid nucleinic* pe care-l numește *acidul tuberculinic* și pe care-l consideră Behring ca substanța specifică a tuberculinei.

Th. Weyl isolează în urmă printr'o tehnică complicată, o substanță care după acest autor este o mucină, de oare-ce posedă proprietatea ca în prezența unui acid să formeze un precipitat, care se redisolvă într'un exces de reactiv. Această-substanță numită de Weyl *toxomucină*, nu pare a fi o mu-

cină adevărată, de oare-ce prin ebulțiune cu acizii nu se dedublează într'o albumină și un hidrocarbur.

Substanța nouă descrisă de Weyl ar avea proprietăți necrotisante la cobai.

Auclair și Paris au izolat un produs nou proteinic din corpul bacilar, numită de acești autori *bacilo-caseina*.

Această substanță se poate obține făcând să lucreze fie acidul acetic, fie fosfatul sau carbonatul de sodă asupra bacililor degresați.

Bacilo-caseina este o toxină intra-protoplasmică, ale cărei efecte la animale sunt locale și generale. Ca efect local, la punctul de injecție, se constată iperemie, aflux considerabil de leucocite poli și mononucleare.

Ca efecte generale, se notează o cachexie profundă și moartea animalelor.

Pe când cu substanțele adipo-ciroase se obțin leziuni cari evoluează către sclerosă sau către caseificare, leziunile produse de bacilo-caseină se pot resorbi în întregime și nu se caseifică nici odată.

Bacilocaseina ar avea, după Auclair și Paris, proprietatea de a conteri cobaiului o imunitate relativă față de tuberculosă.

3. Substanțe hidro-carbonate.

După îndepărtarea substanțelor adipociroase și celor albuminoide, rămâne scheletul bacilului.

Natura substanțelor cari îl constituie este mult discutată.

Hammerschlag susține că este o *celulosă*, Bendix găsește o *pentosă*.

După A. Jolles această substanță în apă face o soluție opalescentă, care cu iod dă o colorație, asemănătoare cu aceea pe care o produce glicogenul în aceleași condițiuni. Nu reduce reactivul lui Fehling, dar se poate descompune prin acizi și încălzire dând o substanță reductoare.

După acest din urmă autor substanța în chestiune se apropie mai mult de *glicogen*.

Nishimura susține că este o *hemi-celulosă*, iar Ruppel găsește că se apropie mai mult de *chitină*.

4. Substanțele minerale.

Cenușa, rezultată din arderea bacililor tuberculoși, conține, după cercetările lui A. de Schweinitz și Marion Dorset:

Na_2O	—	13.62 %
K_2O	—	6.35 %
CaO	—	12.64 %
MgO	—	11.55 %
SiO_2	—	0.57 %
P_2O_5	—	55.23 %

B. Chimia tuberculinei

Fenomenul care a isbit pe Koch în decursul cercetărilor sale asupra vindecării tuberculozei și cari l-au condus la prepararea unui extract bacilar—tuberculina brută—a fost următorul :

Acest autor a observat că, pe când un cobai normal, injectat sub-cutan cu bacili tuberculoși, face la punctul de inoculare o ulceratie tuberculoasă care se întinde până la moarte, un cobai tuberculos reinfestat cu tuberculoasă, își vindecă ulcerația datorită primei inoculații. Aceasta însă nu este o proprietate exclusivă a bacililor vii, de oare-ce Koch a putut obține aceleași rezultate cu bacilii morți triturati în apă.

Acest fenomen interesant a făcut pe Koch să admită că în corpul bacilar există două substanțe. Una din ele, cu proprietăți terapeutice considerabile (Koch), poate fi extrasă din corpul bacilar prin glicerină. Cea-l'altă nu poate fi extrasă prin acest mijloc și rămâne intactă în bacil.

Pe când cea de a doua are proprietatea de a produce supurație și necrosă, prima are calitatea de a vindeca leziunile tuberculoase.

Aceasta a fost concepțiunea lui Koch, care a fost recunoscută mai târziu ca, cel puțin în parte, neadeverată.

Tuberculina brută deci, preparată după metoda acestui autor (1) este un extract glicerinat complet din cultura pură de bacili tuberculoși.

(1) Vezi pagina 13

Substanța activă din tuberculină, care pare să se apropie de substanțele albuminoide, este *insolubilă în alcoolul absolut* cu care dă un precipitat abundent.

Îată produsele ce putem obține, dacă facem să lucreze alcoolul asupra tuberculinei brute:

1. Dacă se amestecă tuberculină brută cu *de 5 ori volumul său* de alcool absolut, se separă o substanță bună, cu aspect rezinos, care are aceeași acțiune specifică asupra animalelor tuberculoase ca și tuberculina brută.

2. Dacă se toarnă tuberculina brută picătură cu picătură, foarte încet, în *de 20—25 de ori volumul său* de alcool absolut, timp în care se amestecă continuu, precipitatul care ieșea naștere, are, după ce este uscat, aspectul unei pulberi albe, amorfe. Această pulvere, solubilă în apă, are de asemenea aceleași proprietăți specifice ca și tuberculina brută.

3. Dacă în fine se amestecă alcool în *proporție de 2:3* cu tuberculină brută, se formează un precipitat floconos, alb, care se poate lesne separa de restul lichidului.

După separarea acestui precipitat, alcoolul decantat conține încă substanțe active, cari se pot precipita cu alcool 60%, în 3 sau 4 rânduri.

Totalul precipitatelor reunite formează ceea-ce Koch a designat sub numele de *tuberculină purificată*.

Această formă de tuberculină este solubilă în apă, dar soluțiunea apoasă pierde cu timpul sau mai ales prin acțiunea căldurii ridicată parte din activitatea sa.

Din contră tuberculina brută, cu 40% glicerină se poate conserva indefinit și se poate încălzi până la 130°, fără ca în modul acesta să scadă cât de puțin gradul eficacității sale. (1)

Tuberculina precipitată ce am întrebuițat în experiențele noastre a fost preparată în modul următor: se varsă picătură cu picătură tuberculina brută în de 20 de ori volumul său de alcool 96°. Se obține ast-fel o masă compactă, brună, care se depune la fundul vasului. După decantare, se redizolvă pre-

(1) Rezistența tuberculinei la căldură înaltă ne îndreptățește să credem că substanța specifică nu este o taxalbumină, care este termolabilă.

cipitul în apă distilată și se reprecipită, o dată sau de două ori, soluțiunea ast-fel obținută cu alcool la 96°. Se usucă și se obține după pulverizare, o pulbere brună, cu miros caracteristic, foarte solubilă în apă. Soluțiunea sa se conservă mai mult timp în apă distilată și nu se modifică de loc, din punctul de vedere al acțiunii sale specifice, la temperatura de 100°.

Cea mai mare parte din cercetările cari vor fi expuse în decursul acestei lucrări, au fost făcute cu această tuberculină, sterilizată la 100°, și nici odată n'am constatat vre-o atenuare a activității specifice a acestei substanțe, fie prin căldură, fie prin conservare mai îndelungată.

Tuberculina purificată a lui Koch nu este complet insolubilă în alcool absolut. Soluția concentrată de această substanță dă cu alcoolul o opalescență foarte slabă, ceea-ce arată că mare parte din ea s'a dizolvat în alcoolul amestecat. Se poate însă lesne reprecipita prin adăogarea unei soluții concentrate de chlorur de sodiu.

Printre reacțiunile chimice importante pe cari le prezintă tuberculina purificată, notăm:

- a) Dă reacțiunea biuretului și a lui Millon;
- b) Soluția sa apoasă este complet precipitată prin acidul fosfotungstenic, acetatul de fer, sulfatul de amoniu, acidul tanic;
- c) Acidul acetic produce la început un precipitat în soluție apoasă de tuberculină purificată, care însă se redolvă într'un exces de reactiv;
- b) Acidul picric precipită tuberculina purificată. Precipitatul se redolvă la cald și reappare după răcire;
- c) Nu precipită cu soluțiile diluate sau concentrate de HCl și SO₄ H₂.
- d) Cu acidul azotic dă reacțiunea xantoproteică.

Analisa elementară a fost făcută de Proskauer și Brieger, cu următoarele rezultate:

I-a analiză a 500 cc. tuberculină brută a dat:

Din 0,4816 gr. substanță uscată la 100°, 0,0802 cenușe; adică 16,65% (Brieger).

A II-a analiză a 500 cc. tuberculină brută.

Din 0,141 substanță uscată la 100°, 0,0265 gr. cenușe; adică 18,46% (Proskauer).

A III-a analiză, a unei tuberculine purificate în modul următor: 300 cc. tuberculină brută, este spălată de 6 ori cu alcool 60°, de 4 ori cu alcool 70°, de trei ori cu alcool 80°—90° și de 5 ori cu alcool absolut.

Rezultatele obținute au fost:

Din 0,174 gr. substanță uscată la 100°; 0,035 cenușe, adică 20,46% (Proskauer).

Cenușa în toate trei analizele era compusă aproape în întregime de fosfați potasici și magnesiani. Clorurii erau absenți.

Cenușa din analiza II-a conținea 59,84% acid fosforic.

Analiza elementară a cenușei astfel obținute a dat următoarele rezultate:

I Brieger	II Proskauer	III Proskauer
C 47.02%	48,13%	47,67%
H 7.55%	7,06%	7,18%
Az 14.45%	14,46%	14,73%
S — 0 —	1,17%	1,14%

În 1891 Ferdinand Hueppe și Hermann Schole s'au ocupat cu proprietățile chimice ale tuberculinei brute și au ajuns la următoarele concluziuni.

a) Tuberculina diluată dă reacțiunea biuretului, deci conține substanțe proteice în soluție;

b) Cu acid acetic și ferocianur de potasiu, dă reacția hemialbumoselor;

c) Cu azotatul de mercur formează un precipitat compus din peptone.

Intr-o a doua lucrare, aceiași autori ajung la rezultate de importanță deosebită.

Pentru a stabili origina substanțelor conținute în tuberculină, Hueppe și Schole au făcut analiza a mai multe echantiloane preparate în mod diferit.

O primă tuberculină era un extract glicerinat de bacili tuberculoși cultivați pe ser și bine separați de mediul de cultură

O a doua a fost preparată concentrând bulionul de cultură separat prin decantare, sau prin Chamberland, de corpii bacterieni.

Modul de preparare a acestor două feluri de tuberculină a fost acel întrebuițat pentru prepararea tuberculinei brute a lui Koch.

După cercetările autorilor, tuberculina preparată din bulionul de cultură fără bacili, nu se deosebete cât de puțin, nici prin proprietățile fizico-chimice, nici prin cele biologice de tuberculina veche a lui Koch.

De aceea H. și S. conchide că substanța specifică a tuberculinei aparține nu proteinelor, ci produselor de nutriție, și că această substanță, care după credința lui Koch, este extrasă din bacili, se găsește deja în soluțiune în bulionul de cultură.

Aceste concluziuni sunt însă în contradicție cu rezultatele obținute de Prudden și Hødenpyl, Strauss și Gameleia, cari nu au putut obține cu filtratul culturii aceleași efecte ca cu tuberculina.

În același an (1891) Klebs, bazat pe oare-care asemănări între reacțiunile chimice ale tuberculinei și cele ale alcaloizilor în general, a susținut că partea specifică a tuberculinei ar fi formată din aceste din urmă substanțe.

Una din lucrările importante asupra chimiei tuberculinei este aceea a lui Martin Hahn, făcută în 1851 în laboratorul lui Nencki (Berna).

În cercetările sale, autorul a analizat tuberculina depurată și cea brută.

Tuberculina purificată și dizolvată în apă, a fost precipitată cu sulfat de amoniu și precipitatul de mai multe ori spălat cu o soluție concentrată de aceeași sare.

Soluția sa a dat următoarele reacțiuni :

1. Cu reactivul lui Millon la cald formează un precipitat roșu;
2. Nu precipită prin încălzire și acidifiare (nu conține deci albumină).

3. Cu acid azotic dă un precipitat abundent, care se redolvă înir'un exces de acid. Acest precipitat se colorează în roșu portocaliu prin adăogarea de sodă caustică;

4. Cu acid picric dă un precipitat galben abundent;

5. Cu fero-cianurul de potasiu și acid acetic precipitatul este puțin abundent;

6. Cu sodă caustică și sulfat de cupru dă reacțiunea biuretului;

7. Cu apă de brom se produce un precipitat galben. Nu dă colorație roșe violetă (r. triptofanului).

Toate aceste reacțiuni arată că această substanță nu este o albumină, ci se aproprie mai ales de albumose.

Din analiza tuberculinei brute autorul ajunge la rezultate analoge.

Hahn caută în urmă dacă tuberculina conține sau nu vre-un ferment digestiv al albuminelor, și ajunge la rezultatul că în această substanță nu există nici o enzimă de acest fel, ceea-ce era de altminteri de așteptat, având în vedere temperatura la care se prepară tuberculina brută.

Din cercetările ulterioare ale lui Hunter, reiese că tuberculina conține următoarele substanțe:

a Protalbumosă, deutero-albumosă și urme de hetero-albumosă și disalbumosă, (după clasificarea lui Kühne);

b) Mai mulți alcaloizi;

c) Substanțe extractive și colorante;

d) Mucină;

e) Săruri anorganice;

f) Glicerină.

Acest autor n'a găsit nici urmă de peptonă.

După cum se vede din rezultatele diferiților autori, majoritatea lor conchid la existența de albumose în tuberculină.

Autorii însă cari au insistat în special asupra prezenței și semnificărei albumoselor în tuberculină sunt Kühne mai întâi, Matthes și Krehl în urmă. Ultimii doi cercetători au făcut chiar din albumosă, substanța activă, specifică din tuberculină.

Kühne susține că substanța specifică din tuberculină, este compusă din albumose, diferite însă de albumosele digestive.

Analiza sa a fost condusă în modul următor :

1. Acidifierea tuberculinei brute și fierbere. Lichidul nu s'a turburat, *ceia-ce demonstrează lipsa de substanțe albuminoide nehidratate.*

2. Precipitare cu alcool și redisolvarea precipitatului în apă.

a) Soluția apoasă conține în cantitate mare albumose, de-celabile prin reacțiunile următoare :

Soluția formează un precipitat abundent cu sulfatul de amoniu. Această sare nu poate precipita de cât albumosele de oare-ce albumina, după cum am văzut mai sus, nu există în soluție, iar peptonele nu sunt precipitate prin acest reactiv ;

Precipitatul obținut cu sulfat de amoniu și redisolvat în apă, dă reacția xanto-proteică și aceea a biuretului ;

Aceiași soluție precipită cu ferocianurul de potasiu și acid acetic, iar cu clorurul de sodiu și acidul azotic dă un precipitat care se redolvă la cald și reapare la rece (reacția caracteristică a albumoselor).

După precipitarea cu sulfat de amoniu, lichidul rămas, dă încă reacția biuretului, *ceia-ce probează că conține peptone, cari nu sunt precipitabile prin acest reactiv.*

b) Lichidul decantat, după separația precipitatului obținut prin alcool, dă încă reacția albumoselor și peptonelor, *ceia-ce probează că alcoolul nu a precipitat complet aceste substanțe din soluție.*

Același lichid dă cu apa de brom și de chlor, colorația roză, violetă, a *triptofanului* (un derivat al peptonei numit încă *proteină-chromogen* și care ia naștere în stare normală în intestin, sub acțiunea sucului pancreatic asupra substanțelor albuminoide). În fine cu HCl și un nitrit dă reacția *indolului*.

Cea mai mare parte dintre albumose sunt deuterio-albumose și numai puține protalbumose, *ceia-ce este demonstrat de următoarele fapte :*

1. Nu se obține cu clorur de sodiu precipitarea abundentă de cât în prezența acidului acetic.

Acest fapt arată că cea mai mare parte sunt deuterio-albumose, cari nu precipită numai cu clorurul de sodiu fără acid acetic, iar precipitatul ușor care se obține în acest din urmă

condițiuni demonstrează că există în soluție o mică cantitate de protalbumosă.

2. După precipitarea cu NaCl + acid acetic, rămâne încă în soluție o cantitate oare-care de albumose, cea-ce denotă de asemenea că acestea nu sunt protalbumose, cari au proprietatea de a fi precipitate complet cu azești doi reactivi reuniți.

În anul 1893, Kühne a publicat o a doua lucrare mai completă asupra acestei chestiuni, în care insistă de asemenea asupra conținutului în albumose a tuberculinei.

Din cercetările ultime ale sale rezultă că tuberculina brută conține 10 % proteine.

Tuberculina precipitată, după acest autor, ar conține:

- 1) Un albuminat;
- 2) O albumosă, diferită de toate cele cunoscute până atunci și pe care o numește *acro-albumosă*;
- 3) O *deutero-albumosă*;
- 4) Urme de peptonă.

Acelaș autor a făcut analiza comparativă a tuberculinei și a mediului pe care se înșămintează bacilul tuberculos, supus la aceleași manipulațiuni ca și tuberculina.

Iată tabloul comparativ rezultat din cercetările sale:

	<u>Tuberculina</u>	<u>Mediu</u>
Culoare	brună	clară
Miros	specific	nespecific
Greut. spec. 17°	1,162.	1,156
Diluția $\frac{1}{10}$	limpede	opalescent
"	f. net alcalină	slab alcalina
" după un curent de CO ₂	opalesc. d. o oră	opalescent mult mai repede.

După precipitare cu $\frac{1}{2}$, volumul său de alcool și spălare cu acelaș volum de alcool la 60°, în urmă retratare cu alcool absolut, eter și încălzire la 100°, se obține:

<u>Din tuberculină</u>	<u>Din mediu</u>
0,745 ‰	0,56 ‰

Soluția apoasă a precipitatului obținut dă ca reacții :

<u>Tuberculina</u>	<u>Mediu</u>
Cu acid acetic — turburare puțin apreciabilă	precipitat foarte abundent, în flocoane mari.

Substanțe proteice conținute :

<u>Tuberculina</u>	<u>Mediu</u>
11,23 ‰	9,18 ‰

Din aceste cercetări rezultă deci că mediul de cultură, preparat în acelaș mod ca și tuberculina brută sau cea precipitată, se deosebete de acestea din mai multe puncte de vedere :

- Este mai diluată ;
- Este mai puțin bogată în proteine ;
- Este mai puțin precipitabilă cu alcool și mai ușor cu CO₂ și acid acetic ;
- Este mai slab alcalină.

În urma cercetărilor lui Kühne, Matthes și Krehl au publicat (1895) o lucrare însemnată asupra albumoselor și tuberculinei.

În urma cercetărilor întreprinse cu deuterio-albumosă de acești doi autori, în scopul de a elucida modul cum lucrează tuberculina asupra organismului tuberculos, au ajuns la concluzia că deuterio-albumoză este substanța specifică a tuberculinei.

Vom reveni asupra acestei chestiuni importante în capitolul consacrat explicațiunii reacției organismului tuberculos la tuberculină, unde vom expune cercetările noastre în această privință.

Rezultatele ce am obținut, ne-au condus la o concepțiune deosebită de aceea a acestor autori.

IV.

Acțiunea tuberculei

asupra

organismului tuberculos

I. Acțiunea tuberculei în injecțiune sub-cutană asupra organismului tuberculos

Acțiunea specifică a tuberculei în injecțiune sub-cutană, asupra organismului tuberculos, este actualmente necontestată, iar valoarea diagnostică a termo-reacțiunii în tuberculosă, pusă la îndoială de unii autori, în prima perioadă a cercetărilor asupra tuberculei, este de majoritatea autorilor competenți recunoscută.

De la primele sale comunicări, Koch a arătat deosebirea manifestă ce există între organismul sănătos și tuberculos, din punctul de vedere al reacției la tuberculină.

Primele cercetări ale lui Koch, au fost făcute cu bacili tuberculoși morți. Pe când la cobaiul sănătos, bacili tuberculoși morți, nu provocă decât o supurație locală, injecțiunea sub-cutană de doze slabe produce la cobaiul tuberculos moartea în 6—48 ore. Dacă se diminuează mai mult doza și se repetă injecțiunile, se constată o ameliorare manifestă a animalelor tuberculoase.

Conducându-se de bănuiala că ceia-ce exercită această acțiune asupra organismului tuberculos este un produs solubil, extras din bacili morți prin umorile organismului, Koch a avut ideea să prepare din bacili tuberculoși o substanță, care să fie ușor absorbită, *tuberculina brută*.

Aceiași autor a studiat în urmă acțiunea acestui extract bacilar, asupra organismului tuberculos și a demonstrat că tuberculina, în proporții determinate, lucrează în același mod ca și bacilii morți asupra animalelor tuberculoase.

Pe când un animal tuberculos reacționează local și general (ascensie termică, etc.) la minimi cantități de tuberculină, animalul sănătos nu reacționează de cât la doze cu mult mai mari.

Constatările lui Koch asupra iper-sensibilității organismului tuberculos la tuberculină, au fost în urmă confirmate de un număr considerabil de cercetători.

Courmont (1) este unul din rarii autori cari mai susține că „*la tuberculine n'a pas une valeur diagnostique absolue. S. Arloing, Rodet et Courmont ont vu des vaches farcies de tuberculose ne pas réagir à la tuberculine, tandis que quatre génisses, qui avaient présenté l'élévation thermique (jusqu'à 2°.1), furent trouvées indemnes de tuberculose*”.

Aceste constatări găsesc o interpretare mult mai rațională, admitând — ceia-ce este bine demonstrat — că animalele cari n'au reacționat erau într'un grad prea înaintat de infecțiune, iar cele cari au reacționat fără ca la necropsie să se constate tuberculoza, puteau prezenta un prea mic focar, care n'a fost descoperit. Vom reveni asupra acestei chestiuni, în capitolul care va trata asupra valorii diagnostice a injecțiunii de tuberculină.

În această parte vom desvolta succesiv acțiunea tuberculinei asupra omului și animalelor tuberculoase.

A. Acțiunea tuberculinei în injecțiune sub-cutană la omul tuberculos. Valoarea termo-reacțiunii pentru diagnosticul tuberculozei.

1. Diferitele metode întrebuintate pentru diagnosticul tuberculozei prin injecțiunea sub-cutană de tuberculină la om.

1. Metoda lui Koch

Prima injecțiune se face cu 0,1—1 mgr. tuberculină brută, după starea de constituție a bolnavului.

(1) Traité de Bactériologie.

În caz de reacție negativă, se repetă injecția, după 2—3 zile, cu o doză dublă, dacă temperatura nu s'a ridicat de loc, cu aceeași doză, dacă bolnavul a prezentat o ascensie termică slabă (0° , 5).

Dacă nici la a doua injecție bolnavul nu reacționează, se introduce după 2—3 zile o doză de 5 ori și la nevoie o alta de 10 ori mai mare.

Doza maximă la care se ajunge este de 10 miligrame, care se repetă încă odată, în caz de reacție negativă.

Koch arată că sunt cazuri în cari nu se obține reacția termică de cât la doza de 10 mgr., repetată de două ori. Sunt bolnavi la cari se obține reacție termică chiar la a 2-a injecție, cu o doză egală cu prima.

2. Metoda lui Fraenkel.

Prima injecție se face cu 1 mgr. În caz de reacție negativă se face o a doua injecție de 5 mgr., și la nevoie o a treia de 10 mgr.

Este necesar ca intervalele cari separă injecțiunile să fie de 3—4 zile.

În caz de reacție slabă la prima injecție, a doua și a treia injecție se face cu 3 și 6 mgr. (în loc de 5 și 10).

3. Metoda lui Cornet.

Prima injecțiune se face cu 1 mgr., a doua și a treia în caz de rezultat negativ cu 3 și 6 mgr. Intervalul care separă două injecțiuni, este de 1—2 zile.

4. Metoda lui Wolff.

Wolff începe cu $\frac{1}{10}$ mgr. trecând, dacă nu s'a obținut nici o ascensie termică, prin dozele de $\frac{1}{2}$ — 1 — 2 — 5 și 10 mgr. tuberculină brută.

Doza maximă pentru adulți este de 10 mgr., iar pentru copiii de 5 mgr., care se poate repeta de 2 ori. Intervalul care separă două injecții, este de 3—4 zile.

5. Metoda lui Turban.

Prima doză întrebuițată după metoda lui Turban este de

$\frac{1}{2}$ mgr. Dacă nu se obține nici o reacție, se încearcă 1 mgr. 2 mgr. și în fine 5 mgr., doza maximă.

Injecțiunile se fac la interval de 3 zile.

6. Metoda lui A. Moeller.

Moeller începe cu $\frac{1}{10}$ — $\frac{2}{10}$ mgr. și ridică doza la $\frac{1}{2}$ —1 mgr., dacă prima injecțiune n'a provocat nici o reacție. În caz de rezultat negativ la a doua injecție, se face o alta de 6—10 mgr.

O ascensie termică de $0^{\circ},5$ este suficientă pentru a declara reacția ca pozitivă.

7. Metoda lui Moeller, Löwenstein și Ostrowsky.

În toate metodele mai sus enumerate, se mărește doza de tuberculină la fie-care injecțiune repetată.

M., L. și O., au susținut la congresul de tuberculoză din 1905 că nu este de loc nevoie să se mărească doza și este suficient să se repete aceeași doză mică de tuberculină, de trei sau de patru ori.

Punctul de plecare al acestei noi metode se găsește în cercetările lui Loewenstein și Rappoport, asupra sensibilizării organismului tuberculos la tuberculină.

Acești doi autori au arătat că organismul tuberculos se găsește deja, grație procesului tuberculos existent, în stare de sensibilizare pentru tuberculină.

Când această stare nu este suficient de pronunțată pentru ca injecțiunea de această substanță să provoace reacție termică, este facil prin injecțiuni repetate de aceeași doză, să se provoace o stare de sensibilizare intensă, și deci o susceptibilitate mai mare a organismului pentru tuberculină.

De aceea Moeller, Löw. și Ostr. întrebuițează pentru diagnosticul tuberculozei, injecțiuni repetate de $\frac{2}{10}$ mg. tuberculină brută pentru adulți, $\frac{1}{10}$ mg. pentru copii. *Intervalul care separă două injecțiuni este de 3—4 zile.* Injecțiunile se repetă până ce se obține o ascensie termică.

Prin această metodă reacția este aproape constantă în tuberculoza pulmonară. Din 180 de cazuri injectate, au reacționat 172, adică $95,5\%$.

O ascensiune termică de 0,7 este considerată ca reacțiune pozitivă.

Această metodă prezintă după autorii de mai sus, avantajul că accidentele, une-ori serioase, observate după injecțiunile de tuberculină la tuberculoși, sunt excluse.

Ori-care ar fi metoda întrebuițată, sunt oare-cari regule pe cari este nevoie să le păstrăm când facem injecțiunea de tuberculină.

Înainte de a face injecțiunea, este necesar să luăm temperatura la fie-care 2—4 ore, timp de 3—5 zile înainte de injecțiune. După ce facem inocularea, se măsoară temperatura la fie-care două ore, și se continuă cel puțin 48 ore în caz de reacție negativă până în acel moment, cât timp ține ascensiunea termică dacă reacția este pozitivă.

Nu trebuie să facem injecțiune la nici un bolnav care are temperatura axilară seara peste 37°.

2. Doza maximă de tuberculină care se poate întrebuița în scop diagnostic. Care este doza minimă, la care un organism îndemn de tuberculină poate reacționa?

Încă de la primele cercetări ale lui Koch, este stabilit că chiar un organism îndemn de tuberculosă, reacționează la o doză mare de tuberculină injectată pe cale sub-cutană; organismul tuberculos se deosibeste — în această privință — numai prin aceea că doza la care reacționează este mult mai mică.

Se pune însă întrebarea, care este doza minimă la care un organism netuberculos reacționează, căci de această doză depinde cantitatea maximă ce putem întrebuița pentru diagnosticul tuberculozei.

Chestiunea aceasta nu este încă de loc elucidată. Limitele între cari variază dozele maxime indicate de autori sunt prea mari, pentru a putea indica cu certitudine care este doza maximă, cu care obținând un rezultat pozitiv, să putem declara că organismul injectat conține un focar de tuberculoză.

Pe când în adevăr Guttman, Pickert și alții nu întrebuițază de cât maximum 2_s—3 mg., Koch dă ca doză maximă 10 mg., iar Götsch 50 mg.

Löwenstein, Ostrowski și Moeller nu depășesc doza de $\frac{1}{10}$ mg.

Bandelier, ca și Koch, întrebunțează cel mult 10 mgr., doză pe care o repetă în caz de reacție negativă. O ascensiune termică obținută în aceste condițiuni ne indică cu siguranță, după Bandelier, existența unui focar de tuberculoză în organism.

Toți autori cari întrebunțează doze mari de tuberculină, susțin că la această cantitate organismul sănătos nu reacționează. Ei sunt bazați, pentru a susține aceasta, pe faptul că există o serie de bolnavi (7, 4% în statistica lui Bandelier) cari nu reacționează cât de puțin la doza de 10 mg. și chiar mai mult, repetată de 2 ori.

Se poate însă aduce oare-cari obiecțiuni părerei acestor autori.

Nu trebuie să uităm că în momentul în care s'a făcut injecțiunea de 10 mg. și mai mult, organismul a primit în mai multe rânduri anterior doze progresive și repetate, la intervale scurte, de tuberculină.

Faptul că există indivizi cari nu reacționează la dozele enorme de 10 și 20 mg., se poate explica mult mai rațional, nu prin lipsa vre-unui focar de tuberculoză în organism, dar prin starea de imunitate în care se află individul în urma inoculărilor repetate de tuberculină.

Dacă cea mai mare parte dintre bolnavi se sensibilizează la injecțiuni repetate de tuberculină, există organisme cari nu trec prin această fază de sensibilizare, și cari din contră se imunizează la această substanță.

Este un fenomen cunoscut în anafilaxie, că injecțiunile repetate la scurt interval de același antigen, provoacă la unele animale sensibilizare, la altele imunizare.

Fenomenul observat de Götsch, care n'a constatat reacție termică în unele cazuri, nici cu 50 mg. tuberculină brută, nu poate fi explicat de cât prin imunizarea provocată la bolnavi de injecțiunile anterioare progresive și repetate.

Credem că doza de 10 mg. este mult prea mare, pentru a putea să avem un criteriu sigur în diagnosticul tuberculozei.

Maximum de tuberculină ce putem injecta, pentru a putea avea mai mare probabilitate că organismul care reacționează este tuberculos, este 4 mgr.

De părere apropiată este și Guttman, care nu depășește doza de 3 mg.; Pickert care nu întrebuițează mai mult de 2—3 mg.; Neisser și Pollack, Schütter și Kanner.

F. Köhler, foarte autorizat în această chestiune, crede de asemenea că limita de doză peste care trecând, chiar un organism netuberculos poate reacționa, este mai jos de cât 10 mgr.

Vom reveni asupra metodelor întrebuițate de diferiții autori în capitolul următor, în care vom discuta chestiunea valorii diagnostice a injecțiilor repetate de tuberculină.

3. Valoarea diagnostică a injecțiilor repetate de tuberculină. Sensibilizare și imunizare la injecțiuni repetate.

Cea mai mare parte din cercetările asupra valorii diagnostice a tuberculinei în injecțiune sub-cutană, au fost făcute, urmând metoda injecțiilor repetate și progresive.

Se pune însă o întrebare :

Injecțiunile de tuberculină de mai multe ori repetate pot sensibiliza numai un organism tuberculos? Un organism care nu prezintă nici un focar de tuberculosă, nu poate fi sensibilizat, când este inoculat de mai multe ori cu tuberculină, la diferite intervale?

Un organism injectat cu tuberculină conține oare-cari substanțe sensibilizante, secretate la nivelul focarului tuberculos. Injecțiunea de tuberculină provoacă reacțiune termică numai la indivizii cari prezintă în organismul lor aceste substanțe.

Se pune întrebarea dacă o primă injecțiune de tuberculină nu poate provoca, la un individ sănătos, o sensibilizare identică cu aceea pe care o provoacă focarul tuberculos și determinată de formațiunea de aceste substanțe, necesare pentru ca organismul să reacționeze prin ascensiune termică la a doua injecțiune de aceeași substanță.

Toți acei cari întrebuițează metoda dozelor repetate și progresive, susțin că numai un organism tuberculos poate fi sensibilizat la tuberculină; ei aduc ca argument, câte-va obser-

vațiuni de bolnavi cari n'au reacționat nici la 20 și 50 mgr. tuberculină brută doze pe cari autorii le-au întrebuițat *după ce au încercat mai multe injecțiuni anterioare, cu cantități din ce în ce mai mari.*

Acest fapt însă nu constituie o probă peremptorie.

De altminteri cea mai mare parte din statisticele întinse asupra acestei chestiuni, au fost făcute într'o epocă în care nu erau cunoscute de loc, sau prea puțin, cercetările asupra anafilaxiei organismului normal cu diverse antigene.

De când se cunoaște mai bine această chestiune, se știe că starea anafilactică nu se poate obține la animale, într'un mod cu totul sigur, în 100% din cazuri.

În toate lucrările făcute asupra anafilaxiei, fie cu ser, fie cu diferite alte antigene, este demonstrat că există tot-dea-una un număr oare-care de animale în experiență, la cari nu se poate obține nici o sensibilizare. Animalele sunt pe cât apreciabil identice, cantitățile de antigen întrebuițate sunt egale, intervalele cari separă două injecțiuni sunt aceleași, și totuși, dacă la majoritatea animalelor se obține sensibilizare, există un număr variabil la care fenomenul nu se poate provoca (1).

Lucrul este foarte bine cunoscut de la Behring, pentru animalele mari întrebuițate pentru prepararea serurilor. Unii cai se imunizează foarte bine la doze progresive de toxină tetanică, alții din contră, tratați în mod identic, se sensibilizează și mor după câte-va injecțiuni.

Fenomenul de asemenea se poate constata curent în laboratoare. Această variabilitate în obținerea stării anafilactice există pentru ori-ce antigen. Unii iepuri suportă foarte bine de ex. injecțiuni repetate de sânge de oaie, pe când alții tratați perfect la fel, sucombă după a 2-a sau a 3-a injecțiune.

Este bine stabilit deci, că prin injecțiunile repetate de diferite antigene, se poate obține, în mod neregulat, în unele cazuri sensibilizare, în altele imunizare (2).

(1). Nicolle. — Ann. I. Pasteur, 1908.

(2). Aceiași variabilitate în obținerea sesibilizării și imunizării a fost constatată și de Nicolle cu toxina tetanică și difterică la animalele mici. (Ann. I. P. — 1908).

Faptul este de observațiune curentă pentru cei cari întrebuințează tuberculina în tratamentul tuberculozei. Toți autorii cari s'au ocupat de această chestiune, știu că, dacă există bolnavi la cari tratamentul specific trebuie să fie făcut cu mare prudență, de oare-ce organismul se sensibilizează — ceea-ce se traduce prin reacția termică la injecția de tuberculină, — există de asemenea bolnavi cari deși tuberculoși, suportă foarte bine injecțiunile de tuberculină, chiar când acestea sunt făcute cu doze mari și repede crescânde.

Dacă găsim deci tuberculoși, cari înainte de perioada de imunitate, să presinte un stadiu de ipersensibilitate la tuberculină anterior, găsim de asemenea indivizi infectați la cari stadiul de anafilaxie nu există, sau nu este apreciabil, și la cari se obține direct imunitate.

Aceste fapte — neexplicate în parte — sunt necontestate.

Observațiunile autorilor de mai sus în cari nu s'a putut obține reacție, nici la 20-50 mgr. de tuberculină, s'ar putea explica mult mai lesne, admitând că la acești indivizi s'a provocat o imunizare a organismului, prin injecțiunile anterioare repetate de tuberculină.

Faptul că bolnavii ast-fel tratați n'au reacționat la aceste doze enorme de tuberculină, nu arată de loc că ei nu sunt tuberculoși, după cum fenomenul observat în timpul tratamentului cu tuberculină și citat mai sus, nu arată că bolnavii ast-fel tratați sunt indemni de tuberculoză.

Este foarte curios să vedem că Löwenstein (*Z. für Tbk. vol. 10 — H. — 6 — 1907*), se bazează pentru a susține teoria lui pe cercetările de anafilaxie ale lui Behring, Richet, Rosenau și Anderson, etc.

Or în toate aceste experiențe este vorba de sensibilizarea organismului *normal* la injecțiuni repetate de diferite antigene, așa în cât — dacă putem face o analogie între rezultatul acestor experiențe și fenomenul de sensibilizare la tuberculină — nu o putem formula de cât în modul următor :

După cum un organism *normal* se poate anafilactiza la diferite antigene (*loxină letanică, ser sanguin, actino, mitilocongestină, etc.* Behring, von Pirquet, Richet), este rațional

să bănuim că *un organism netuberculos* se poate sensibiliza la injecțiuni repetate de tuberculină.

Or făcând această analogie, nu venim cât de puțin în favoarea teoriei lui Löwenstein, care susține că numai un organism tuberculos se poate sensibiliza la injecțiuni repetate de tuberculină.

Bine înțeles că nu am fi îndreptățiți, dacă nu am avea fapte științifice care să o probeze, să tragem această concluzie, pe simplă analogie, și în aceste condițiuni nu am putea formula de cât o supozițiune în această privință.

Expunem aci fapte, rezultate din cercetările întreprinse la animale și la om, cari ne vor servi ca argumente pentru formularea ipotezei noastre.

In urma cercetărilor ce am întreprins (1) asupra anafilaxiei cu tuberculină la animale (2), am ajuns la convingerea că organismul animal normal poate fi sensibilizat prin tuberculină, atât pentru această substanță, cât și pentru infecțiunea tuberculoasă.

Am întins aceste cercetări și pe omul adult.

Aceste cercetări au fost întreprinse, împreună cu d-nii D-ri A. Slătineanu și M. Ciucă, pe soldați din Spitalul Militar Regina Elisabeta.

Am voit să ne convingem dacă, ca și organismul animal, organismul uman normal, poate fi sensibilizat la tuberculină. Pentru aceasta am urmat tehnica următoare.

Am făcut o primă injecțiune sub-cutană de 4 mgr. tuberculină brută Koch la 57 de soldați, cari nu prezintau înainte de injecțiune cea mai mică ascensiune termică.

Am eliminat din experiență, pe acei cari după această injecțiune au prezintat reacțiune termică.

(1) Slătineanu și Danielopolu — Bull. Soc. de Biologie 1908, 1909 și 1910.

(2) Vezi capitolul *anafilaxia cu tuberculină*.

Din 57 de soldați au reacționat la injecțiunea de 4 miligrame 36. Au rămas deci 21 din ei, cari n'au prezentat cea mai mică reacție febrilă în urma primei inoculări, și cari au fost injectați, după un interval de 14 zile, cu doza de 1 mgr. tuberculină brută.

Deși, pentru a obține o sensibilizare intensă, este mai bine, după toate datele anafilaxiei, să întrebuițăm în primă inoculare o doză mică de antigen, ne-am servit de doza considerabilă de 4 mgr., pentru a elimina pe cât posibil mai mult indivizii cari ar fi prezentat unde-va în organism vre-un mic focar de tuberculoză.

În tot intervalul de la prima inoculare la a doua, s'a luat regulat temperatura *rectală* la toți 21 de soldați, nici unul din ei n'a avut temperatura de-asupra limitelor normale, în acest interval.

Îată în rezumat rezultatele la cari am ajuns :

Pe când la prima injecțiune, nici unul din acești 21 de indivizi, n'a reacționat general, la a doua injecțiune toți au prezentat o ascensiune termică peste 38°, în majoritatea cazurilor mult superioară acestui grad.

În afară de aceasta, pe când la majoritatea soldaților cari au reacționat la prima injecțiune, s'a constatat la punctul de inoculare, o reacțiune mai mult sau mai puțin intensă, indivizii cari n'au avut ascensiune termică la prima inoculare, n'au prezentat reacțiune locală. În rari cazuri locul de injecțiune a fost puțin sensibil.

Din contră, toți acești indivizi, la a doua inoculare, au reacționat intens la locul de injecțiune. Reacțiunea a constat în : sensibilitate exagerată roșeață și tumefacțiune, de cele mai multe ori intense, a punctului injectat.

Am examinat minuțios clinicește pe fie-care individ în parte. Nici unul din ei nu prezintă nici un semn clinic, după care să putem bănuși vre-un focar de tuberculoză.

Este incontestabil — de faptul acesta suntem foarte convinși — că prin examenul clinic nu suntem în stare să diagnosticăm tot de una focarele de tuberculoză, cari pot să confere individului proprietatea de a reacționa la tuberculină.

Seria însă de bolnavi (21), cari n'au reacționat *nici la 4 miligrame de tuberculină*, este prea mare, pentru ca să nu putem spune cu multă probabilitate că între acești 21, existau un număr oare-care cari nu erau tuberculoși.

De altă parte constanța reacțiunii generale și locale la a doua inoculare (în 100 % din cazuri), ne face să avem o probă mai mult pentru a susține că nu numai organismul tuberculos, dar și cel normal poate fi sensibilizat prin tuberculină.

Numărul de 57 de indivizi, nu ne permite să spunem că avem probe peremptorii pentru a susține ipoteza noastră; de aceea ne propunem să continuăm aceste cercetări pe un număr mult mai mare de indivizi considerați clinicește ca ne-tuberculoși.

Ne propunem pe de altă parte să facem la ast-fel de indivizi, injecțiuni de mai multe ori repetate, la intervale scurte, adică să urmăm tehnica întrebuițată de majoritatea autorilor pentru diagnosticul tuberculozei.

Cu mare probabilitate deci, fără ca, din cauza numărului restrâns de cazuri, să avem siguranța, este posibil ca chiar un organism normal să reacționeze, dacă urmăm tehnica injecțiilor repetate.

Pe de altă parte, cum capacitatea individului tuberculos de a se imunisa sau sensibiliza cu tuberculină, variază de la un organism la altul, în limite mari, se poate să existe, chiar printre indivizii tuberculoși, unii, cari la injecțiuni repetate să se imunizeze, să nu reacționeze nici la doza de 10—20—50 mgr.

Creдем, de aceea, că rezultatele diagnostice obținute prin metoda injecțiilor repetate, nu sunt tot-d'auna sigure, de oare-ce, după cum nu putem afirma cu siguranță că un organism care a reacționat la mai multe injecțiuni de tuberculină, este cu siguranță tuberculos (1), tot așa nu suntem îndreptățiți ca, din fapful că un individ nu a reacționat nici la doză mare (după mai multe inj.) de această substanță, să tragem concluziunea că el nu este tuberculos.

Adevărata valoare diagnostică sigură nu poate avea de cât rezultatul pozitiv al unei prime injecțiuni de tuberculină, când aceasta nu depășește o doză oare-care, după noi cea de 4 miligrame.

Iată în detaliu toate observațiunile noastre (21) însoțite de graficele respective:

(1) In cazul în care nu avem alte date clinice sau bacteriologice.

1. R. G. Nu se constată clinicește nici un semn de tuberculoză.

Temp. *rectală*, măsurată timp de două zile înainte de injecțiune, a variat între 37.3 și 37.5.

12 Noembrie ora 10 seara: inj. de 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 12, 13 și 14 Noembrie: 37.3; 37.4; 37.5; 37.4; 36.9; 37.3; 37.2; 37.1.

Reacțiune la punctul de injecție: *nilă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temperatura *rectală*, a variat între 36.9 și 37.5

26 Noembrie ora 7 dim.: inj, 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.4; 37.7; 37.5; 37.4; 38.3; (24 ore); 38.5; 38.1; 38.6; 37.4; 36.7; 37.1; 37.3; 37.2; 37.4.

Reacție la punctul de injecție: *intensă*.

2. S. B. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat timp de două zile înainte de inj., între 36.9 și 37.2.

12 Noembrie, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37.2; 37.2; 37.5; 37.5; 37.3; 37.3; 37.2; 36.9.

Reacțiune la punctul de injecție: *nilă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temperatura *rectală* a variat între 36.6 și 37.4.

26 Noembrie ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.3; 37.4; 37.; 38; 38.8; 38.8; 38.8; 39; 39; 39.5; 37.2; 37.6; 37.1; 37.1; 37.4; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție: *f. intensă*.

3. A. D. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37.1 și 37.2.

12 Noembrie, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37.1; 37.4; 37.6; 36.9; 37.4; 37.3; 37; 37.4.

Reacțiune la locul de injecție: *nilă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.8 și 37.4.

26 Noembrie, ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele die 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.3; 37.3; 37; 37.9; 38.3; (24 ore); 38.8; 39; 39.2; 39.5; 37.3; 37.6; 37; 37.3; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

4. G. N. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat timp de două zile înainte de injecție între 37.2 și 37.3.

12 Noembrie, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectala*, în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37.2; 37; 37.3; 37.5; 37.3; 36.9; 37; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție: nulă.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.7 și 37.5.

26 Noembrie ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, în zilele de 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.1; 37.2; 37.3; 37.2; 38.1; (24 ore); 38.5; 38.9; 40.1; 38.1; 38.2; 36.9; 37.4; 37.4; 37.2.

Reacțiune la locul de injecție: f. intensă.

5. G. G. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat timp de două zile înainte de injecție, între 36.8 și 37.4.

12 Noembrie ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37; 37.1; 37.4; 37.3; 37.7; 37.5; 37.4; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție: nulă.

În zilele următoare (15—26 Nov.) temp. *rectală* a variat între 36.7 și 37.5.

26 Noembrie ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.3; 37.3; 37.4; 37.7; 37.9; 37.6; 37.6; 39.5; (30 ore); 38.3; 37.6; 37.6; 37.4; 37.3; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție: intensă.

6. A. E. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 37.2 și 37.4.

12 Noembrie, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37.3; 37.4; 37.7; 36.9; 36.9; 37.4; 37.2; 37.4.

Reacțiunea la locul de injecție: nulă.

În zilele următoare (15—26 Nov.) temp. *rectală*, a variat între 36.8 și 37.3.

26 Noembrie ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* în zilele de 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.3; 37.6; 37.5; 38.2; (12 ore); 39.2; 38.4; 38.4; 38.2; 38.3; 38.6; 37.6; 37.4; 37.5; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție: intensă.

7. B. G. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 36.9 și 37.1.

12 Noembrie, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, în zilele de 12, 13 și 14 Nov.: 37,1; 37; 37,2; 37,6; 37,5; 37,4; 37,2; 37,2.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36,7 și 37,4. 26 Noembrie ora 7 dim.: inj. 1 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37,4; 37,4; 37,3; 37,4; 38,1; (24 ore); 38,1; 38,7; 37,9; 36,7; 37,4; 36,8; 36,9; 37.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

S. C. V. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37 și 37,3.

12 Noembrie, ora 10,5: inj. 4 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Noembrie: 37,3; 37,1; 37,6; 37,5; 37; 37,4; 37,3; 37.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Noembrie), temp. *rectală* a variat între 36,7 și 37,2.

26 Noembrie, ora 7 dimineața, inj. 1 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Noembrie 37,3; 37,2; 37,2; 37; 37; 38 (24 ore); 37,4 37,7; 37,8; 38,7; 37,5; 37,3; 37,2; 37,3.

Reacțiune la locul de injecție: *foarte intensă*.

9. M. M. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 36,7 și 37,4.

12 Noembrie, ora 10 dimineața, inj. 4 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală*, 12, 13 și 14 Noembrie: 36,8; 36,9; 37,6; 37,6; 37,6; 37,3; 37,2; 37,3.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36,8 și 37,5.

26 Noembrie, ora 7 dimineața, inj. 1 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov. 38 (3 ore); 37,5; 39; 39,2; 38,8; 39,1; 38,5; 38,9; 38,8; 39; 38,5; 38,3; 38,2; 38; 37,9.

Reacțiune la locul de injecție: *f. intensă*.

10. P. C. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 37,4 și 37,5.

12 Noembrie ora 10 scara, inj. 4 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Nov.: 37,2; 37; 37,6; 37,7; 37,7; 37,7; 37,4; 37,6.

Reacțiune la locul de injecție, *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.) temp. *rectală* a variat între 36,9 și 37,6.

26 Noembrie, ora 7 dimineața, inj. 1 mgr. *tuberculină brută*.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37,3; 37,2; 37,1; 37; 37,7; 37,7; 38,1 (27 ore); 38,1; 38,6; 37,2; 36,9; 37; 37,3; 36,9; 37.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

11. I. I. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de două zile înainte, între 37.1 și 37.2.

12 *Noembrie*, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Nov.: 37.2; 37.1; 37.3; 37.5; 36.8; 37.4; 37.2; 36.8.

Reacțiune la locul de injecție: *mulă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.8 și 37.4.

26 *Noembrie*, ora 7 dim., inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.8; 37.2; 36.6; 36.7; 36.9; 37.9 (24 ore), 38; 38.2; 37.9; 37.5; 36.9; 37.2; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție *f. intensă*.

12. S. I. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 37.1 și 37.2.

12 *Noembrie*, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Nov. 37.3; 36.9; 37.1; 37.3; 36.3; 37.5; 37.3; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție *mulă*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.9 și 37.5.

26 *Noembrie*, ora 7 dimineața: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov. 37.2; 37.4; 37.3; 37.2; 39; (20 ore); 39.1; 39.4; 40.2; 38.5; 38.4; 37.7; 36.9; 37.1; 37.3.

Reacțiune la locul de injecție *f. intensă*.

13. D. G. Nici un semn clinic tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 36.9 și 37.2.

12 *Noembrie* ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Nov.: 36.9; 36.9; 27.2; 37.3; 37.4; 37.5; 37.4; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție: *f. ușoară*.

În zilele următoare (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.9 și 37.6.

26 *Noembrie*, ora 7 dim: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov.: 37.5; 37.4; 37.3; 37.1; 37.8; 37.8; 38.3; 38.5; 39.2; 37.3; 37.4; 37.4; 37.5; 37.3; 37.4.

Reacțiune la locul de injecție: *f. intensă*.

14. N: A. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală* a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 37 și 37.2.

12 *Noembrie*, ora 10 seara: inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 12, 13 și 14 Nov. : 37.1 ; 37.2 ; 37.5 ; 37.4 ; 36.5 ; 37.2 ; 37.

Reacțiune la locul de injecție : *nulă*.

În zilele următoare : (15—26 Nov.), temp. *rectală* a variat între 36.5 și 37.4. 26 Noembrie, ora 7 dimineața inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală* 26, 27, 28, 29 și 30 Nov. : 37.4 ; 37.4 ; 37.3 ; 37.5 ; 37.5 ; 38 (24 ore) ; 38.9 ; 37.4 ; 37.3 ; 37.1 ; 37.1 ; 37.2 ; 37.4.

Reacțiune la locul de injecție : *intensă*.

15. R. S. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat, timp de 2 zile înainte de injecție, între 37.1 și 37.3.

12 Noembrie, ora 10 seara : inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 12, 13 și 14 Noembrie : 37.2 ; 37.3 ; 37.3 ; 37.3 ; 37.2 ; 37.4 ; 37.1 ; 37.1.

Reacțiune la locul de injecție : *nulă*.

În zilele următoare (15—16 Noembrie), temp. *rectală*, a variat între 36.9 și 37.3.

26 Noembrie, ora 7 dim. : inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 26, 27, 28, 29 și 30 Noembrie : 37.2 ; 37.4 ; 37.4 ; 37.5 ; 37.4 ; 37.6 ; 37.6 ; 38.6 (30 ore) ; 37.6 ; 37.8 ; 37.1 ; 37.3 ; 37 ; 37.4 ; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție : f. *intensă*.

16. N. C. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat timp de două zile înainte de injecție între 37.2 și 37.4.

12 Noembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 12, 13 și 14 Noembrie : 37.4 ; 37.3 ; 37.2 ; 37.4 ; 36.7 ; 37 ; 37.2 ; 37.3.

Reacțiune la punctul de injecție : *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Noembrie), temp. *rectală*, a variat între 37.2 și 37.4.

26 Noembrie, ora 7 dim. : inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 26, 27, 28, 29 și 30 Noembrie : 37.6 ; 37.9 ; 37.8 ; 37.1 ; 37.4 ; 38 ; 37.5 ; 38 ; 38.4 (33 ore) ; 37.6 ; 37.5 ; 37.4 ; 37.3 ; 37.4 ; 37.5.

Reacțiune la locul de injecție : *intensă*.

17. S. S. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37 și 37.1.

12 Noembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 12, 13 și 14 Noembrie: 37.1; 36.7; 37.2; 37.1; 36.8; 37; 36.9; 37.2.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (15—26 Noembrie) temp. *rectală*, a variat între 36.8 și 37.3.

26 Noembrie, ora 7 dim.: inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 26, 27, 28, 29 și 30 Noembrie: 37.2; 37.3; 37.3; 37.2; 37.3; 36.8; 37; 37.6; 38.3 (33 ore); 37.9; 37.8; 38.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

18. G. I. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37.4 și 37.6.

3 Decembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 4, 5 și 6 Decembrie: 37.6; 37.6; 37.8; 37.8; 37.5; 37.6; 37.8; 37.4; 37.8; 37.7.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (7—18 Decembrie), temp. *rectală*, a variat între 37.2 și 37.8.

18 Decembrie, ora 9 dim., inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 18, 19, 20, 21 și 22 Decembrie: 37.3; 37.2; 37.8; 37.9; 37.3; 37.9; 38.6 (30 ore); 38.4; 39.3; 39.6; 38; 37.5; 37; 37.1; 37.4.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

19. I. C. Rici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37.1 și 37.2.

3 Decembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 4, 5 și 6 Decembrie: 36.8; 37.3; 37.6; 37.7; 37.6; 37.8; 37.5; 37.6; 37.4; 37.1; 37.6.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (7—18 Decembrie), temp. *rectală*, a variat între 36.8 și 37.4.

18 Decembrie, ora 9 dim., inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 18, 19, 20, 21 și 22 Decembrie: 37.4; 37.5; 37.3; 37.9; 37.6; 37.2; 37.4; 37.6; 38.2 (34 ore); 38.3; 38.9; 37.4; 37; 37.2; 36.9.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*,

20. I. C. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat timp de două zile înainte de injecție între 37.2 și 37.6.

3 Decembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 3, 4, 5 și 6 Decembrie: 37.2; 37.4; 37.6; 37.5; 36.9; 37; 37.8; 37.6; 37.3; 37.2; 37.8.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

În zilele următoare (7—18 Decembrie) temp. *rectală*, a variat între 37.1 și 37.6.

18 Decembrie, ora 9 dim. inj. 1 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 18, 19, 20, 21 și 22 Decembrie: 36.5; 37.2; 37; 37.4; 37.5; 38.2 (30 ore); 38.4; 38.5; 38.5; 38.5; 38.6; 37.1; 37.4; 37.5; 37.6.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

21. N. M. Nici un semn clinic de tuberculoză.

Temp. *rectală*, a variat, timp de două zile înainte de injecție, între 37.1 și 37.4.

3 Decembrie, ora 10 seara, inj. 4 mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 3, 4, 5 și 6 Decembrie: 37; 37.2; 37.5; 37.4; 37.2; 37.1; 37.4; 37.5; 37.3; 37; 37.6.

Reacțiune la locul de injecție: *nulă*.

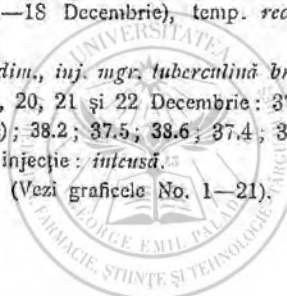
În zilele următoare (1—18 Decembrie), temp. *rectală*, a variat între 36.8 și 37.4.

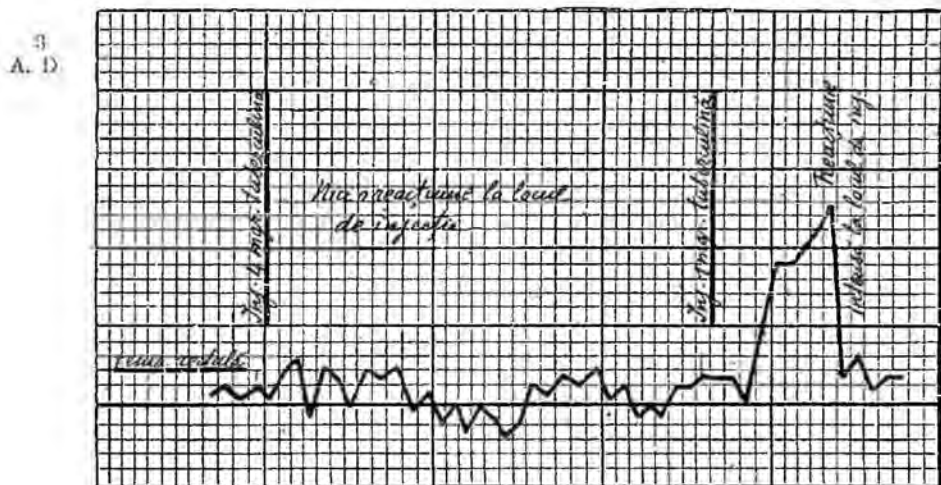
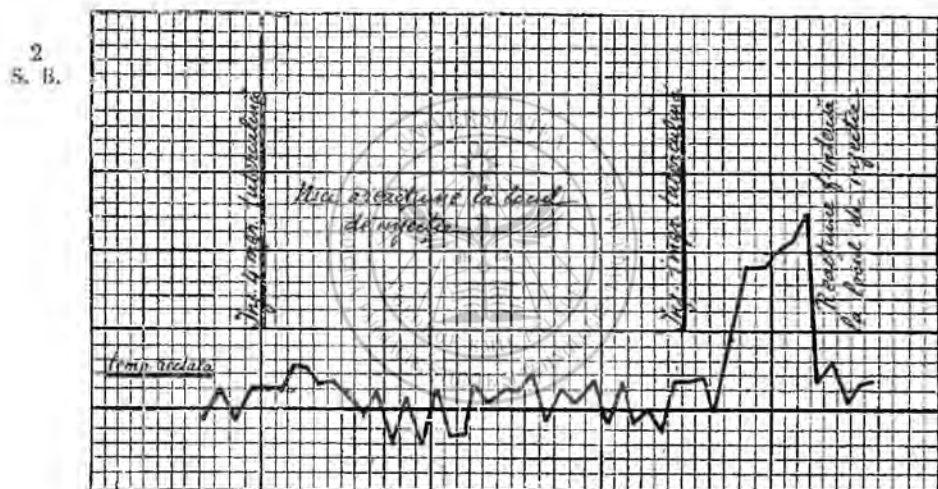
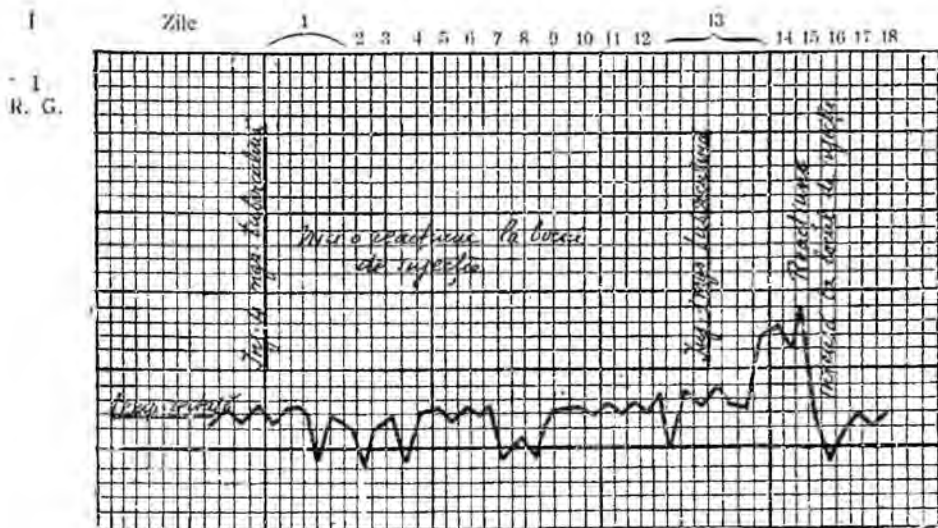
18 Decembrie, ora 9 dim., inj. mgr. tuberculină brută.

Temp. *rectală*, 18, 19, 20, 21 și 22 Decembrie: 37.5; 37.5; 37.2; 37.3; 37.8; 37.5; 38.3 (30 ore); 38.2; 37.5; 38.6; 37.4; 37.6; 36.7; 36.8; 37.1.

Reacțiune la locul de injecție: *intensă*.

(Vezi graficele No. 1—21).





Graficele I, II, III



II

Zile

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

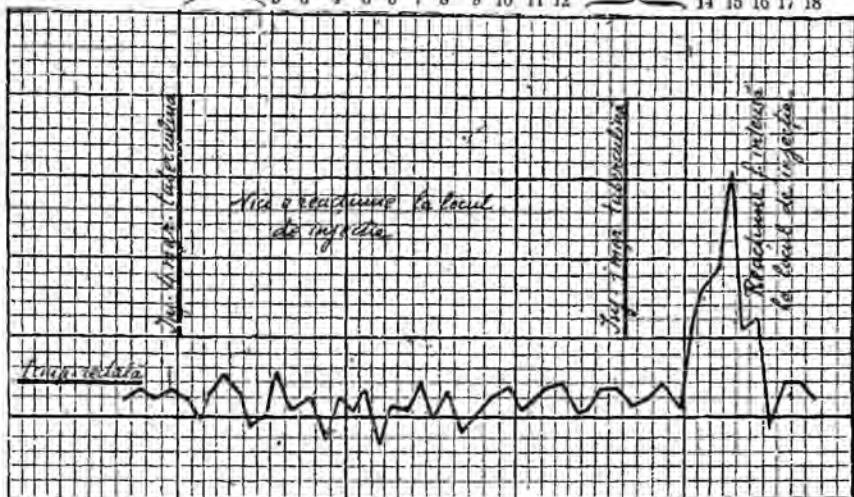
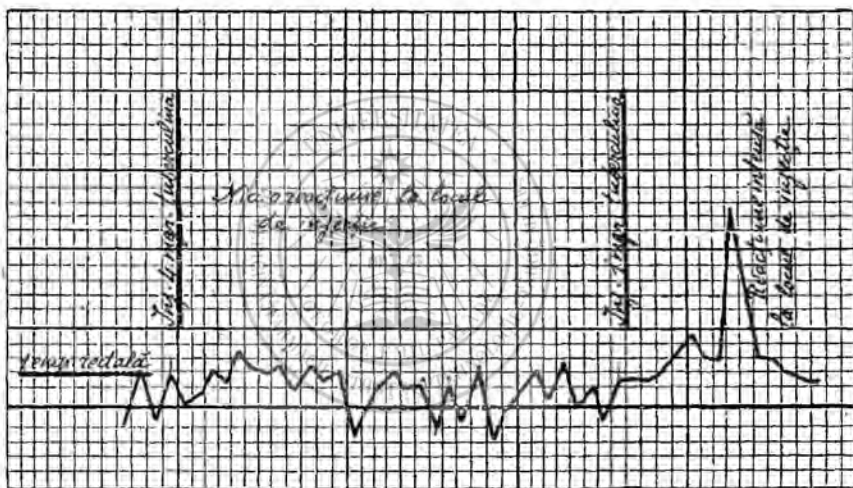
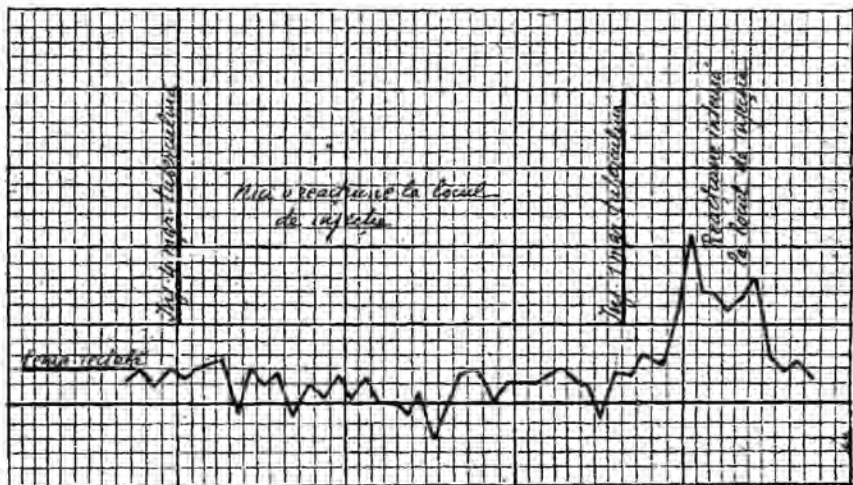
14

15

16

17

18

4
G. N.5
G. G.6
A. E.

Graficele IV, V, VI



III

Zile

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

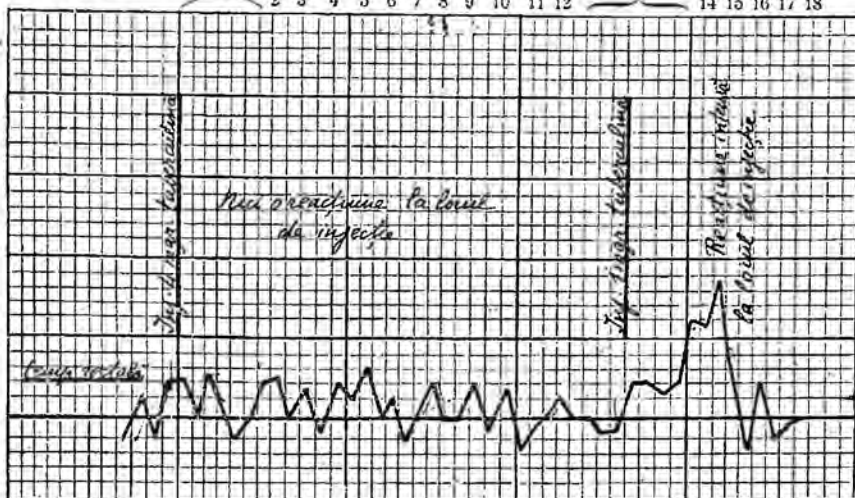
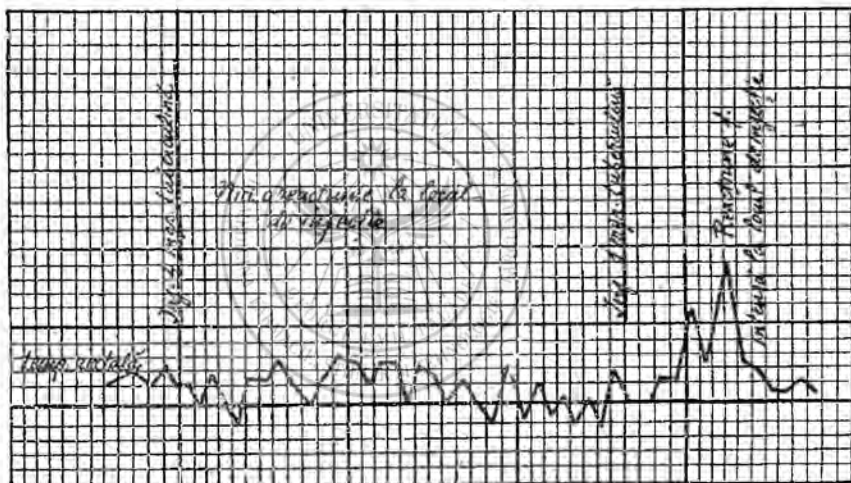
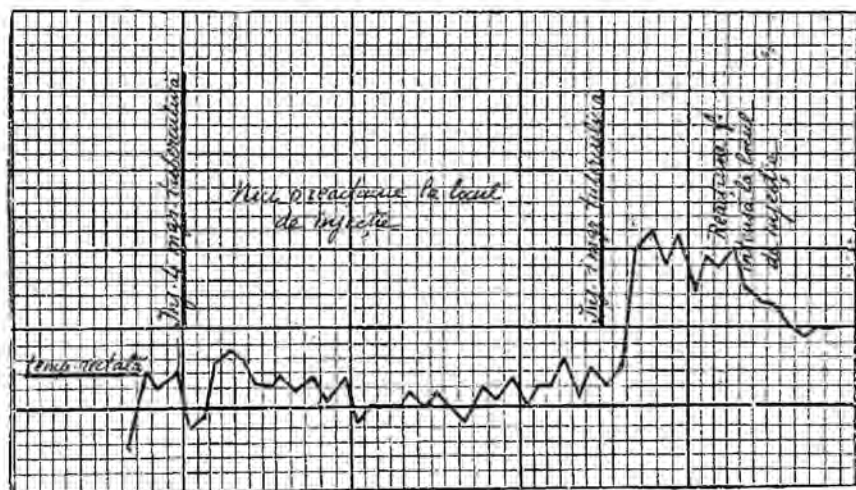
14

15

16

17

18

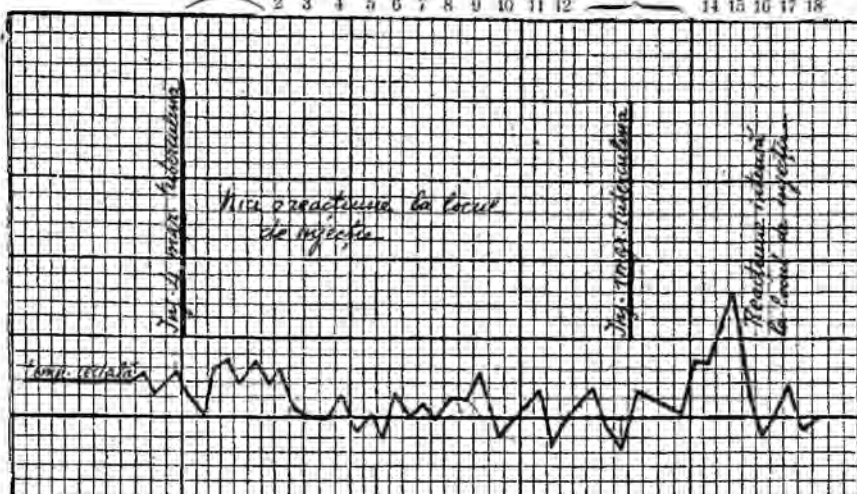
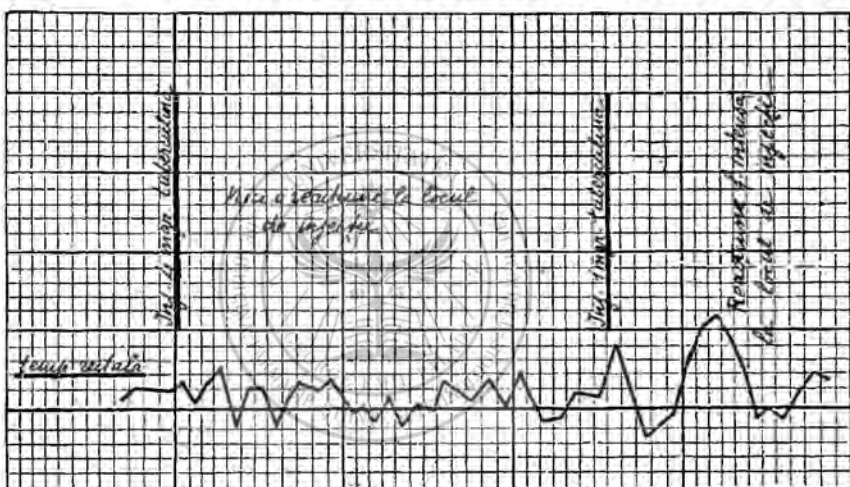
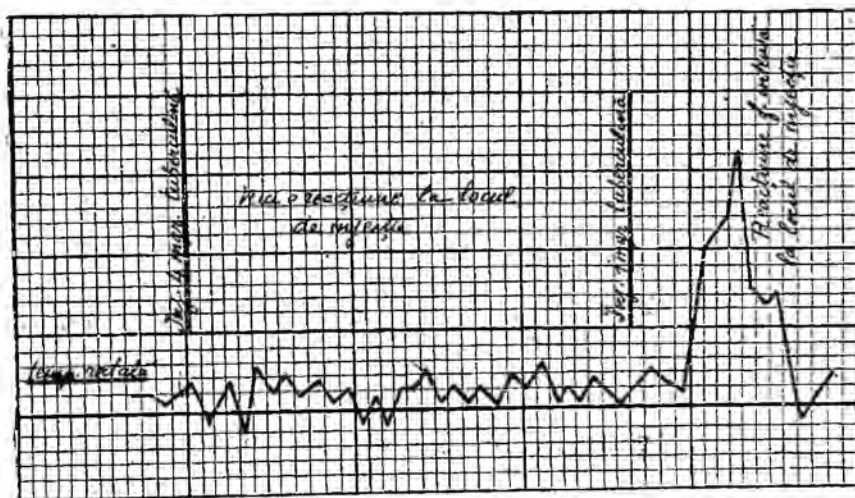
7
B. G.8
C. V.9
M. M.



IV

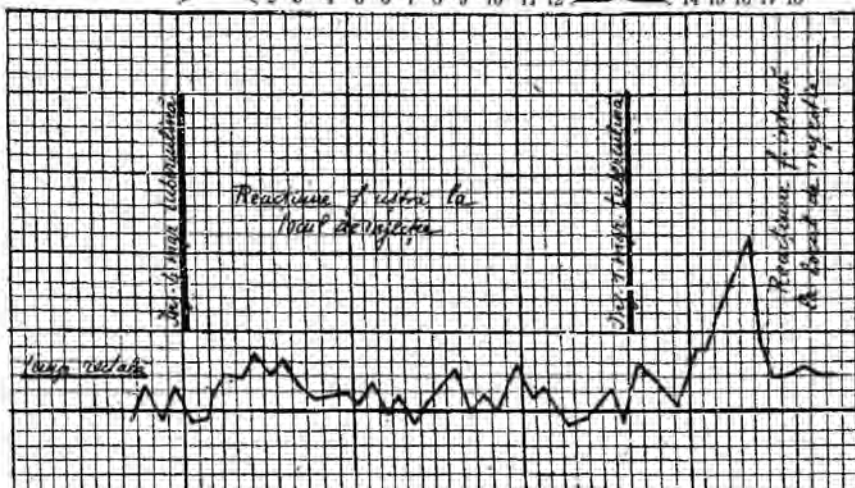
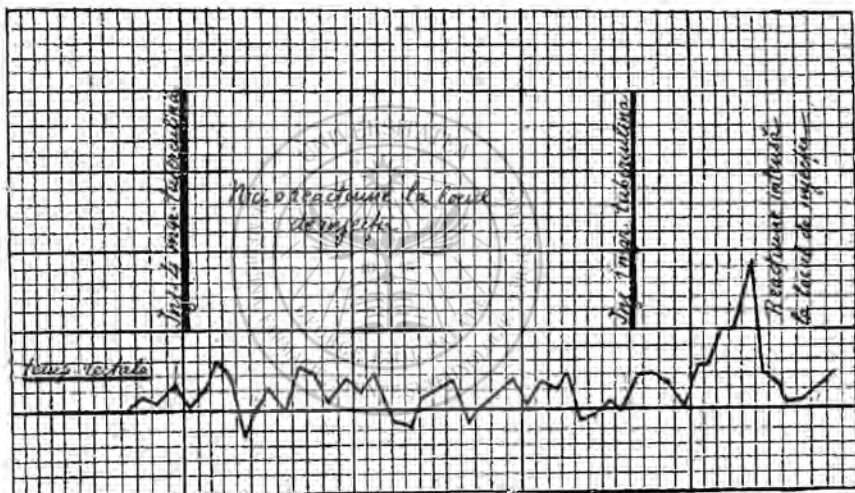
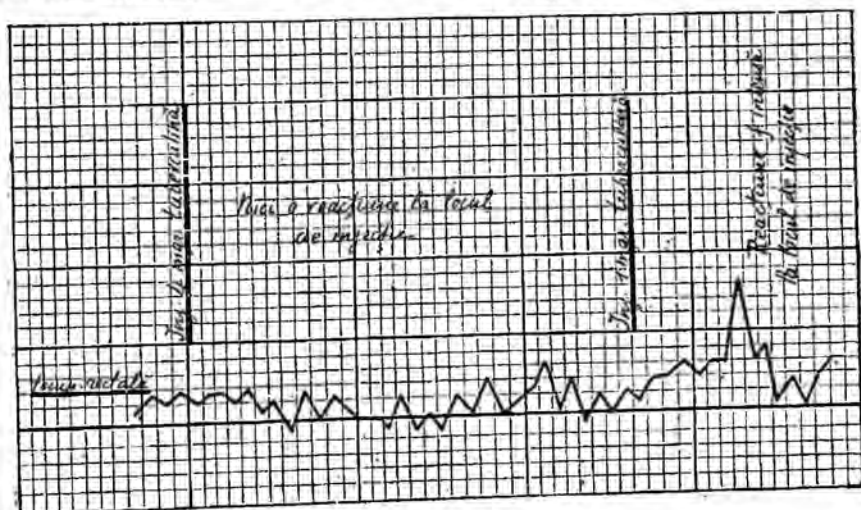
Zile

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

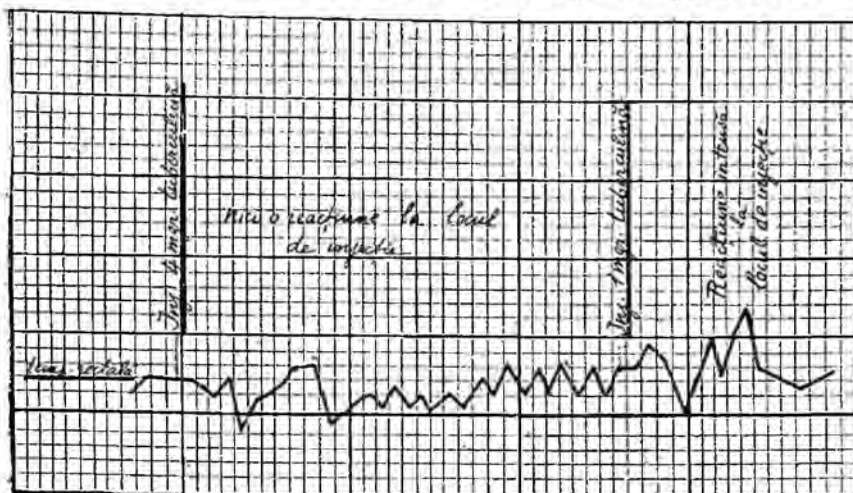
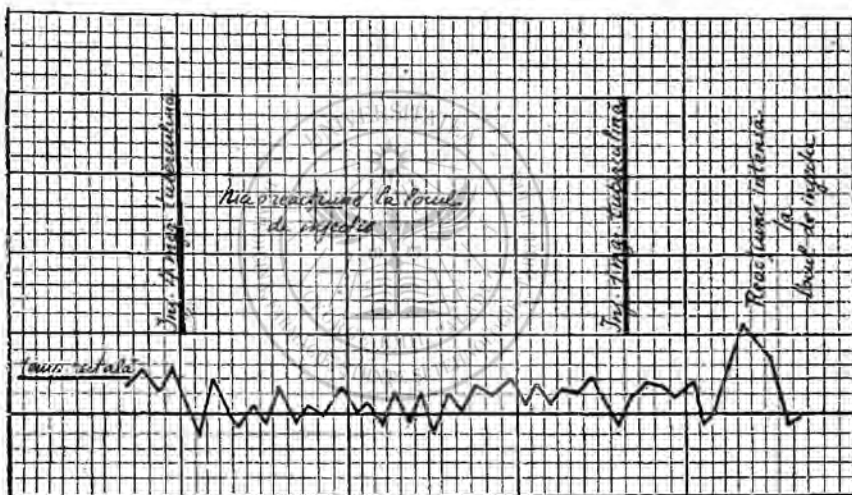
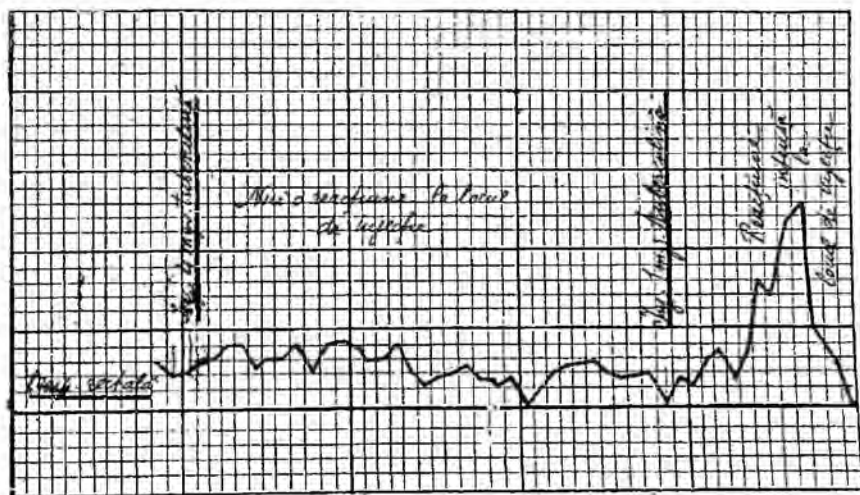
10
P. C.11
I. I.12
S. I.

Graficele X, XI, XII

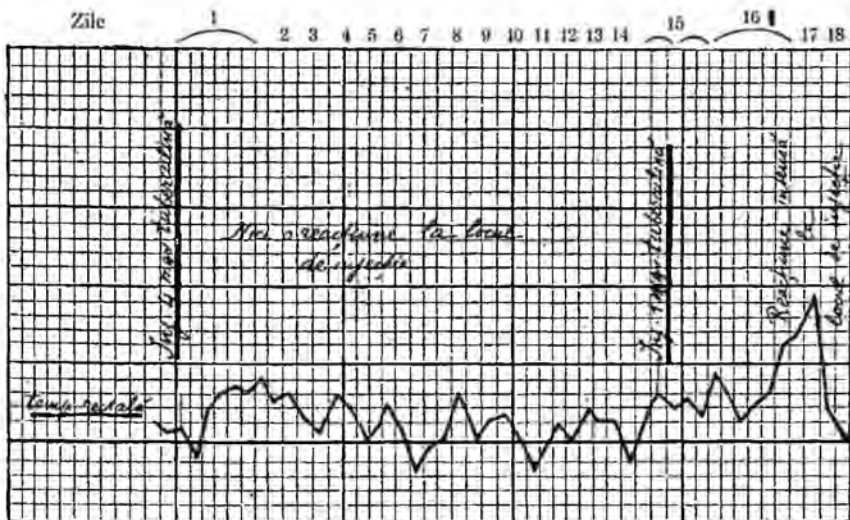
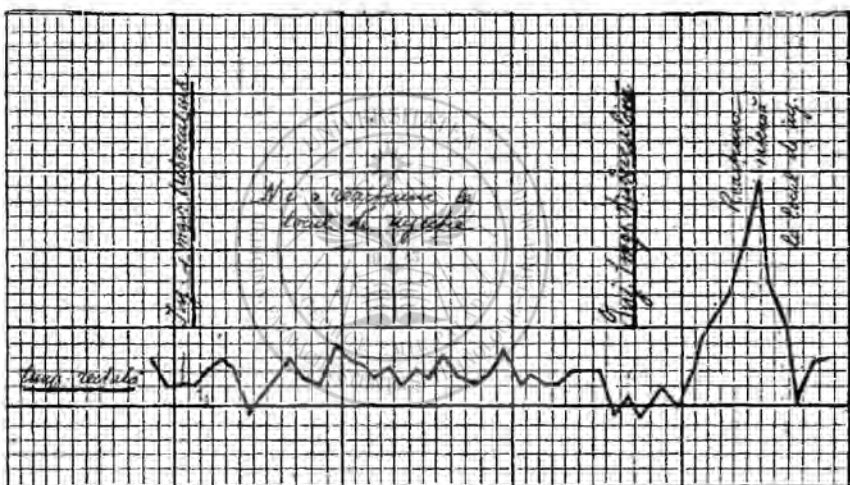
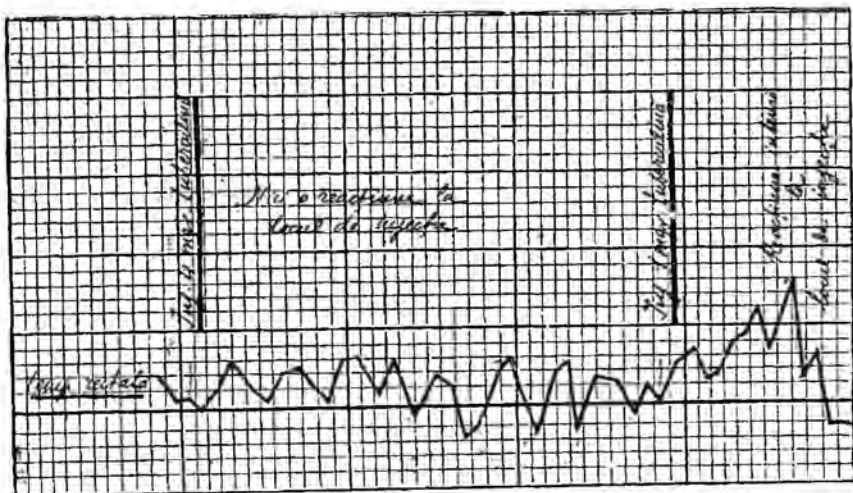


13
D. G.14
N. A.15
R. S.



16
N. C.17
S. S.18
G. I.



19
I. C.20
I. C.21
N. M.

Graficele XIX, XX, XXI



4. Simptomele reacțiunii omului tuberculos la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Reacțiunea generală.

Este foarte greu să descriem un tip anumit de reacțiune, pe care o prezintă organismul tuberculos după injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Variațiunile, atât ca aspect simptomatic, cât și ca început, maximum și durată a reacțiunii, sunt foarte mari și depind de condițiuni necunoscute în majoritatea cazurilor. S'a căutat să se stabilească un raport între doza injectată, unicitatea sau pluralitatea injecțiilor și tipul de reacțiune observat. Controlând însă rezultatele extrem de variabile date de diferiți autori, nu putem ajunge de cât la concluziunea următoare:

Modul de reacțiune al organismului tuberculos după injecțiunea de tuberculină nu se poate formula după o lege anumită, nici din punctul de vedere al simptomelor observate, nici din acel al evoluțiunii reacțiunii.

Există cu toate acestea simptome cari se întâlnesc în mod constant după injecțiunea de tuberculină la tuberculoși, și dintre acestea fenomenul principal este *ascensiunea termică*.

Începutul reacțiunii este dese-ori destul de brutal. Intregul organism este intens turburat; une-ori se produce un frison intens, urmat de senzație de căldură și apoi de transpirație abundentă. Starea generală este rea, individul are senzația de profundă atingere generală, foarte penibilă.

Aceste fenomene sunt însoțite dese-ori de cefalalgii, cu atât mai intense, cu cât reacțiunea este mai marcată.

Hammer a observat mai rar stare de colaps, și chiar pierdere completă a cunoștinței.

Köhler citează cazul unui tuberculos puțin înaintat, care a prezentat după injecțiunea subcutană de 0,1 mgr. tuberculină brută, o ascensiune termică de 41° și un delir foarte violent.

Ca exemplu de reacție forte, cităm observațiunea lui Pickert, care concernă cazul unui tuberculos în stadiul incipient, care a reacționat după injecțiunea de 1/2 mgr. tuberculină brută, cu o ascensiune termică de 40°, care a durat 3 zile, însoțită

de stare de colaps foarte gravă. Greutatea corpului a scăzut în 6 zile cu 4 kgr.

Aceste cazuri însă, sunt destul de rari. Marea majoritate a tuberculoșilor, suportă foarte bine doze chiar mai mari de tuberculină, fără să prezinte nici un fenomen alarmant.

Dar nu numai din punctul de vedere al simptomatologiei, ci și din acel al evoluțiunii reacțiunii la tuberculină, există variațiuni întinse.

Și în această privință se poate conchide că nu există lege fixă și că nu se poate stabili un raport precis, între doza injectată și modul de a reacționa al individului.

De asemenea nu există tot-deauna un raport strâns, între gradul de infecțiune și modul de a reacționa la tuberculină.

În afară de tuberculoși foarte înaintați, cari de multe ori reacționează slab, sau nu reacționează de loc la tuberculină, cea mai mare parte din indivizii infectați, reacționează într'un mod cu totul variabil, și nu tot-deauna se poate prevedea după stadiul de infecțiune, care va fi gradul, începutul și durata reacțiunii.

Reacțiunea la tuberculină variază după:

1. *Inceputul reacțiunii;*
2. *Momentul de maximum;*
3. *Durata și*
4. *Gradul reacțiunii.*

După rezultatele obținute de diferiți autori, (Hammer, Bandelier, Roepke, etc.), cari s'au ocupat cu reacțiunea termică la tuberculină, întreprinzând cercetări pe o scară întinsă de bolnavi, și în special după cercetările lui Hammer, reacțiunea poate varia în felul următor:

a) *La bolnavii tuberculoși, injectați o singură dată cu 1 mgr., reacțiunea începe în medie la 15,4 ore după injecțiune, cel mai de vreme imediat, cel mai târziu după 32 ore.*

Maximul reacțiunii este atins în medie la a 31-a oră după injecțiune, cel mai târziu la a 60-a oră, cel mai de vreme la a 4-a oră.

Durata reacțiunii este în general de 43 ore, cel mult de 136 ore, cel puțin de 12 ore.

Gradul ascensiunii termice este în medie de 1° , 7, cel mult de 3° ,7, cel puțin de 1° .

b) La bolnavii injectați cu doze repetate mici (0,001, 0,003, 0,006) reacțiunea începe în medie după 11,3 ore, cel mult după 56 ore, cel puțin după 2 ore.

Maximumul reacțiunii este în medie la a 21,6-a ore după injecțiune, cel mult la a 56-a, cel puțin la a 8-a oră.

Durata reacțiunii este în medie de 54,5 ore, cel mult de 204 ore, cel puțin de 12 ore.

Gradul reacțiunii este în medie de 2° , maximum de 3° ,7, minimum de 0° ,8.

c) În fine la bolnavii injectați repetat cu doze ceva mai mari (0,001, 0,005, 0,01) reacția începe după 13,5 ore în medie, cel mult după 46 ore, cel puțin după o oră.

Maximumul reacției este în medie la a 20,5-a oră, cel mult la a 5-a, cel puțin la a 2-a.

Durata este în medie de 35 ore, cel mult de 240 ore, cel puțin de 12 ore.

Gradul de reacție este în medie de 2° ,1, cel mult de 3° ,8, cel puțin de 0° ,9.

(Vezi graficele 22, 23 și 24)

În general reacția începe după 12—15 ore, atinge maximum după 20—30 ore și durează 35—50 de ore.

Maximum de ascensiune termică, după o singură injecție se observă în medie între a 31-a și a 36-a oră.

În afară de această reacțiune, care se observă în majoritatea cazurilor, există la unii tuberculoși un alt mod de a reacționa, consistând în repetițiunea mai multor accese de temperatură, separate prin perioade de temperatură normală sau puțin ridicată. Ascensiunea termică în acest caz, durează mai multe zile.

Acest mod de reacțiune este cea-ce numesc germanii „verschleppte oder protahierte Reaktion“.

Un ast-fel de mod de reacțiune, considerat de unii autori ca petrecându-se numai în stadiile înaintate de tuberculoză, am observat la un bolnav cu o tuberculoză pulmonară puțin înaintată (I-iul studiu) și cu o constituție generală destul de bună.

Injecțiunea în acest caz a fost făcută cu $\frac{1}{2}$ mgr. tuberculină brută Koch.

Dăm mai la vale curba ascensiunii termice în acest caz. (Grafica 25).

Explicațiunea acestei reacțiuni prelungite, ar fi următoarea: după injecțiunea de tuberculină, rămâne o parte din această substanță în grosimea dermului, unde resorpția se face mult mai încet de cât în țesutul sub-cutan. Această mică porțiune resorbindu-se mai târziu, provoacă accesele ulterioare de temperatură.

Există în fine tuberculoși, cari după una sau mai multe injecțiuni de tuberculină, prezintă accese zilnice de temperatură, cari durează săptămâni întregi și une-ori până la moarte. Acestea sunt cazurile rari în cari tuberculina a provocat, fie întinderea leziunii tuberculoase, fie une-ori o generalizare a procesului tuberculos.

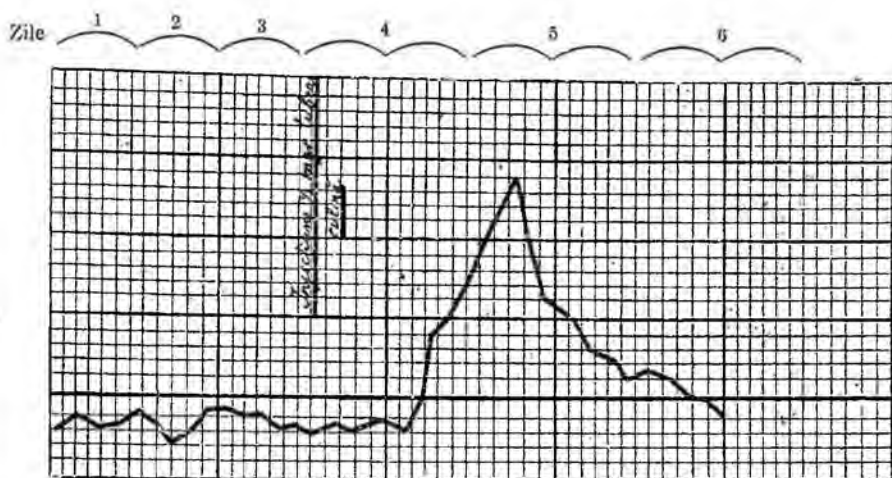
În afară de ascensiunea termică, comună tuturor reacțiunilor la tuberculină, există un fenomen aproape tot așa de constant, care apare în regiunea inoculată. La punctul de înțepătură cu tuberculină, se produce o mică infiltrațiune, destul de dureroasă une-ori, de forma unei papule de colorația rozată.

Această reacțiune la punctul de inoculare, apare în general după 1—2 ore de la injecție, atinge maximum cam după 12 ore și durează 2—4—6 zile.

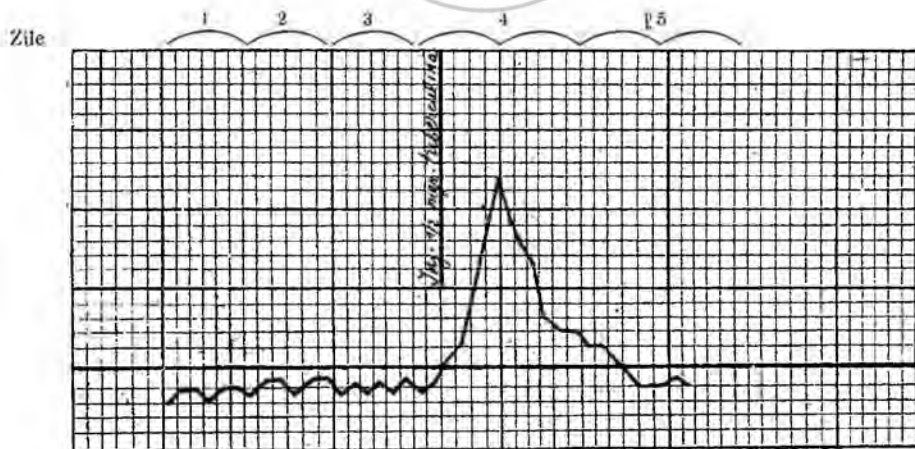
Un fenomen pe care l-am observat de câte-va ori este următorul. În cazurile în cari am făcut două injecțiuni succesive de tuberculină, în urma injecțiunii a doua, am observat la punctul de inoculație al primei injecțiuni apărând o infiltrațiune roză, foarte dureroasă.

Această reacțiune la distanță a regiunii injectate prima dată cu tuberculină, aduce aminte fenomenul observat de Slătineanu, Guérin și Delatre, redeșteptarea oftalmoreacțiunii prin injecțiune sub-cutană de tuberculină.

Cred că explicațiunea ambelor fenomene observate este aceeași, și o vom expune în capitolul care tratează asupra explicațiunii reacțiunii la tuberculină, și rolul anti-corpilor sensibilizanți în această reacțiune.

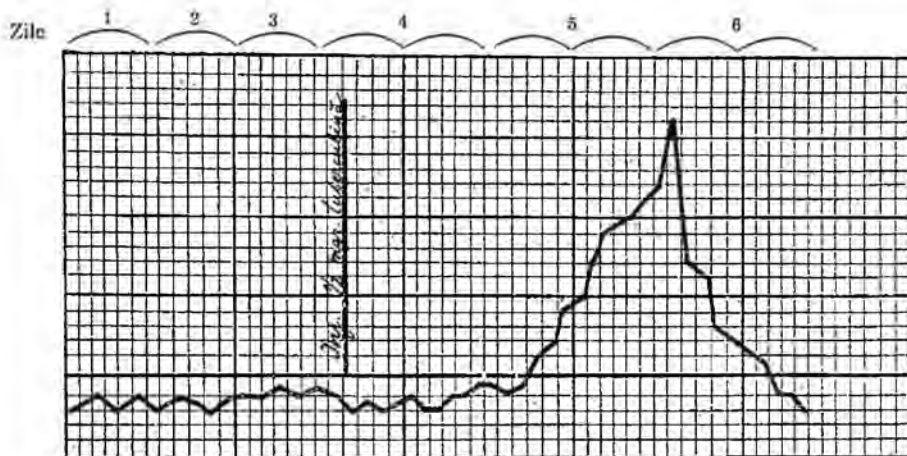


Grafica XXII. — Reacțiune obicinuită.
Tuberculoză pulmonară I-ului stadiu. Injecție $\frac{1}{2}$ mgr. t. brută.

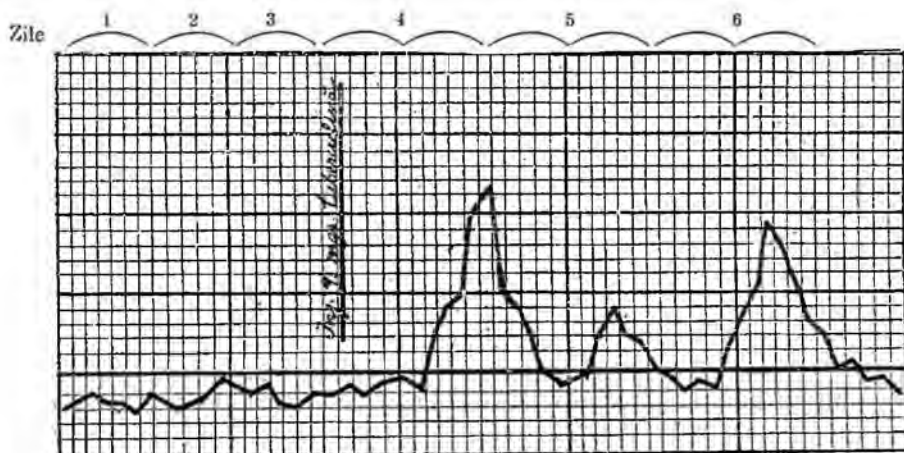


Grafica XXIII. — Reacțiune grăbită.
Tuberculoză articulară. Injecție $\frac{1}{2}$ mgr. t. brută.





Grafica XXIV. — Reacțiune întârziată.
Tuberculoză pulmonară I-ului stadiu. Injecție $\frac{1}{2}$ mgr. t. brută.



Grafica XXV. — Reacțiuni cu accese repetate.
Tuberculoză pulmonară I-ului stadiu. Injecție $\frac{1}{2}$ mgr. t. brută.



Une-ori reacțiunea locală, la punctul de injecțiune, este foarte intensă, iea aspectul unei plăci de urticară sau de erizipel.

Ganglionii regionali se pot tumefia și deveni dureroși.

Vom reveni asupra acestor fenomene în capitolul explicațiunii reacției la tuberculină.

În afară de aceste simptome, se citează ca fenomene mai rari:

Din partea pielii. — Herpesul facial, exantem rozeolic sau urticarian generalizat, apariția de mici papule tuberculiforme cutanate.

Din partea celor-l'alle organe. — Tumefacția splinei și a ficatului, icter, turburări gastro-intestinale, fenomene de insuficiență renală (oligurie, albuminurie, (Ebstein, Fräntzel), peptonurie, bacteriurie (Chvostek și Egger), fenomene de insuficiență cardiacă, accese de tuse și dispnee, hemoptisii.

Din partea sistemului nervos. — S'a observat une-ori turburări în sensibilitate, motilitate și reflexe.

Lévy a arătat că după injecțiunea de tuberculină, se produce o scădere rapidă a presiunii arteriale, care începe cu 2—3 ore după injecțiune, și ajunge la maximum după 6-8 ore.

În privința modificărilor sanguine, au lucrat Botkin, Tschistovitch și Grawitz.

Botkin găsește după injecțiunea de tuberculină o leucocitoză intensă, cu participarea tuturor formelor de leucocite. Această reacțiune leucocitară poate exista și atunci când nu se constată nici o reacțiune termică.

După ce s'a sfârșit reacțiunea, numărul leucocitelor scade considerabil.

Tschistovitch constată polinucleoză intensă la tuberculoși după injecțiunea de tuberculină. Grawitz face aceeași constatare nu numai după injecția de tuberculină, dar și la tuberculoșii febrili netratați cu această substanță.

Trebuie să repetăm că nu există un raport strâns între doza inoculată și producțiunea unora sau altor simptome din cele enumerate mai sus.

Acești variabilitate care există la adulți, se poate constata și la copii.

Este de notat numai rezistența sugacilor la doze relativ mari de tuberculină.

Reacțiunea locală. — Modul cum reacționează focarul tuberculos la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Reacțiunea focarului tuberculos la injecțiunea de tuberculină, se poate bine constata mai ales în tuberculozele locale, și în special în cele cutanate.

Chiar înainte de aparițiunea febrei, placa de tuberculosă cutanată, se tumefiază și se roșește.

Reacțiunea locală are o durată în general egală cu aceea a ascensiunii termice.

Iată fenomenele pe cari le-am observat în urma injecțiunii de 1 mgr. de tuberculină brută, la o bolnavă care prezenta pe lângă un lupus tuberculos al feței foarte întins, și ulcerări tuberculoase pe gambe.

După 3 ceasuri de la injecțiunea sub-cutană, toate focarele tuberculoase cutanate au devenit mai sensibile. În același timp am observat o iperemie intensă a regiunilor, însoțită de tumefacțiunea tuberculilor lupici.

Maximul acestei reacțiuni locale a fost atins la a 24-a oră după injecțiune. Pe când însă reacțiunea termică a durat numai 48 de ore, reacțiunea locală era bine constatabilă chiar după 3 zile de la inoculare.

Parte din tuberculii cutanați s'au ulcerat, iar regiuni intense din placarde, s'au acoperit cu cruste cari s'au uscat în contact cu aerul și cari nu s'au eliminat de cât după 2 săptămâni.

Reacțiunea locală se poate constata biue de asemenea în tuberculoza articulară, ganglionară, oculară.

Ganglionii tuberculoși se tumefiază, devin dureroși, iar pielea care îi acoperă une-ori se iperemiează.

În tuberculoza pulmonară este mai greu să ne dăm seama clinicește de reacțiunea focarului tuberculos.

A. Fraenkel a găsit reacțiunea locală în 10,8% din cazuri. De oare-ce este foarte probabil că focarul tuberculos reacționează constant la injecțiunea de tuberculină (cel puțin atunci când se produce și ascensiune termică), această statistică arată cât este de greu de constatat reacțiunea locală în organele interne.

În tuberculoza pulmonară, în urma injecțiunii de tuberculină, s'a constatat aparițiunea de raluri în focare unde nu existau înainte, sau multiplicarea lor în cazurile în cari erau abia constatabile. Acest fenomen este datorit iperemiei și infiltrațiunii seroase locale, pe cari le provocă tuberculina injectată.

Bolnavul tușește mai des în timpul accesului, expectorația devine mai abundentă, baciliile se înmulțesc sau atunci apar pentru prima dată (Moeller, Löwenstein și Kauffmann).

Chiar focarele tuberculoase, clinicește vindecate pot reacționa la tuberculină. Aceasta este net constatabil mai ales la nivelul plăcilor de lupus vindecată, cari se pot tumefia și iperemia sub influența acestei substanțe.

Une-ori s'a observat redeschiderea focarului tuberculos în urma injecțiunii de tuberculină.

Procesul istologic, care se petrece la nivelul focarului tuberculos sub influența tuberculinei, este următorul:

Atât în focar cât și împrejurul lui se constată o iperemie intensă, însoțită de exudat fibrinos, care conține leucocite poli și mononucleare.

Într'un grad mai înaintat, se poate provoca prin injecțiunea de tuberculină focare de necroză, mai mult sau mai puțin întinse.

Virchow a constatat în pulmonul tuberculos al bolnavilor injectați cu tuberculină, focare întinse de pneumonie catarală, cu zone de necroză, din cari parte se elimină prin spută. Parte însă pot fi aspirate în alveolele vecine, întinzând astfel infecțiunea tuberculoasă.

Baciliile pot fi mobilizați. Se găsesc în pulmon, chiar în locurile depărtate de focarul tuberculos, tuberculi miliari, cari sunt datoriti după Virchow injecțiunii de tuberculină.

Inflamațiunea focarului tuberculos provocată de tuberculină poate evolua în diferite feluri și anume:

1. Se poate rezorbi, în organele în cari țesutul tuberculos nu se poate elimina după necrosare.

2. Se poate elimina, atunci când focarul este în contact cu exteriorul (mucoasa digestivă, bronchiile, pielea).

3. Se poate cicatriza și calcifica. Acest mod de evoluție este foarte rar. Petruschky afirmă că n'a observat nici o dată calcificarea focarului tuberculos după o injecțiune de tuberculină.

Este natural ca numai focarele tuberculoase cari conțin vase, adică acelea cari nu sunt vindecate complet, pot reacționa la tuberculină.

Explicațiunea reacțiunii locale a focarului tuberculos la tuberculină, va fi dată în capitolul în care tratăm asupra rolului anticorpilor sensibilizanți din focar, în reacțiunea organismului tuberculos la această substanță.

5. Valoarea diagnostică a injecțiunii sub-cutane de tuberculină.

De la început Koch a arătat că atât organismul tuberculos, cât și cel normal, pot reacționa la injecțiunea subcutană de tuberculină, și că diferența în această privință, constă în aceea că organismul tuberculos reacționează la o doză mult mai mică de acest extract bacterian. Acest autor a stabilit ca doză maximă, peste care trecând chiar un organism normal poate reacționa, cea de 10 mgr.

Am văzut însă, în unul din capitolele precedente, că nu este demonstrat în mod peremptoriu că această doză maximă dată de Koch, cât și cea stabilită de Götsch, nu poate provoca reacție termică și la un individ sănătos.

Din punctul de vedere diagnostic, un fapt este bine stabilit: *este tuberculos ori-ce individ care reacționează la o singură injecție de tuberculină, care nu trece peste doza de 4 miligrame.*

De la această doză în sus, sau dacă repetăm de mai multe ori injecțiunile, nu mai putem fi tot atât de siguri de rezultate, din punctul de vedere diagnostic.

Motivul pentru care am ajuns la această concluziune sunt expuse în unul din paragrafele precedente.

Valoarea diagnostică a reacțiunii pozitive după o singură injecțiune de o doză mică este indiscutabil.

Un rezultat negativ însă nu poate exclude ideea de tuberculosă.



Repetând doza, nu este probat în mod sigur că chiar un organism netuberculos nu se poate sensibiliza la injecții repetate de tuberculină, așa în cât să prezinte o ascensiune termică la a 2-a, 3-a sau a 4-a inoculare.

Din contră, sunt multe fapte cari pledează pentru posibilitatea unei sensibilizări a organismului normal la injecțiile repetate de tuberculină.

Pe de altă parte se poate ca, repetând de mai multe ori injecțiile de tuberculină, chiar un individ tuberculos să se imunizeze la această substanță și să nu mai reacționeze.

Deci două feluri de erori: pe de o parte un individ sănătos care reacționează la tuberculină, fiind sensibilizat, pe de alta un individ tuberculos care nu reacționează, fiind imunizat.

Controlând statisticile diferiților autori cari au făcut cercetări mai întinse în această direcțiune, găsim procente cari denotă până la un oare-care punct specificitatea tuberculei pentru tuberculoză.

Dar cum în cele mai multe lucrări, statisticile au fost făcute după rezultatele obținute prin metoda injecțiilor progresive și repetate, procentele date sunt discutabile.

Haftner a obținut reacția termică pozitivă în 91.1 % din cazuri. Cercetările sale au fost făcute pe 180 de bolnavi.

Dintre aceștia, din 41 bănuși de tuberculoză, au reacționat 32. Statistica lui Bandelier este mai interesantă. Acest autor a întrebuițat metoda injecțiilor repetate, la 2-3 zile interval, începând cu doza de 1 mgr. și ajungând până la 10 mgr., pe care o repeta la nevoie de două ori.

Cercetările sale, cari au fost întinse la 500 de bolnavi tuberculoși, i-au dat 92, 6 % rezultate pozitive.

Dintre aceștia au reacționat.

La 1 mgr. —	173	adică	34.6 %
" 5 " —	156	"	31.2 %
" 10 " —	98	"	19.6 %
" 2X10 " —	36	"	7.2 %
Reacție negativă	27	"	7.4 %

Dintre cei 37 cari n'au reacționat, autorul a injectat la 12 cantități mai mari de cât 10 mgr. Dintre bolnavi, 4 au reacționat la 20 mgr., iar 2 din ei n'au prezentat nici o ascensiune termică chiar la doza de 50 mgr.

Rezultatele date de Franz sunt foarte interesante, de oare-ce cercetările sale au fost făcute pe 600 de soldați în aparență sănătoși.

Metoda este aceea a injecțiilor repetate. Doza maximă a fost de 5 mgr.

Din 400 de soldați s'a obținut în 61 % din cazuri reacțiune termică la injecțiunea de tuberculină.

Löwenstein, prin metoda sa (vezi pag. 33), a obținut statistica următoare :

Din 300 de cazuri de tuberculosă, au reacționat :

La 1-a inj.	— 69 —	adică 23 %
„ 2-a „	— 73 —	„ 24.3 %
„ 3-a „	— 107 —	„ 35.7 %
„ 4-a „	— 51 —	„ 17 %

Rezultă deci, că prin metoda injecțiilor repetate de doze mici, cea mai parte dintre bolnavi reacționează la a 3-a injecțiune.

De altă parte, Netter, Freymuth, Neisser și alții, contestă specificitatea tuberculei pentru diagnosticul tuberculozei, bazați pe observațiuni de tuberculosă clinicește, în cari bolnavii n'au reacționat la tuberculină și de netuberculoși cari au prezentat o reacțiune tipică.

Explicațiunea acestor rezultate însă poate fi cu totul alta.

Există incontestabil tuberculoși cari nu reacționează la tuberculină. Aceia sunt cei înaintați și foarte rari cazuri din cei cari sunt în primul stadiu de infecțiune.

Proporțiua este însă așa de mică, în cât nu ne este suficient, pentru a conchide la nespecificitatea tuberculei în injecțiune sub-cutană.

În ceea-ce privește cazurile de indivizi netuberculoși cari reacționează la tuberculină, nu se poate răspunde de cât că nici odată clinicește nu putem afirma cu siguranță că în tot

organismul nu există nici un focar — cât de mic — de tuberculosă care să-l facă susceptibil de a reacționa la tuberculină.

Este bine stabilit, că nu este nevoie de cât de un foarte mic focar tuberculos, pentru ca individul să reacționeze la această substanță.

În mod științific, chiar la necropsie, nu se poate afirma cu siguranță, că nu există nici un focar de tuberculosă în tot organismul. Cu atât mai mult în cazurile lui Netter, Freymuth și Neisser, în cari numai examenul clinic a fost făcut.

Procentul de indivizi adulți atinși de tuberculoză este enorm, și sunt rari cazurile în cari să nu se găsească la necropsie, fie la vârfurile pulmonare, fie într'un ganglion, etc. un focar de tuberculosă activ sau vindecat.

Prin aceleași argumente se poate răspunde obiecțiilor lui Courmont, expuse la începutul acestui capitol.

Există pe de altă parte, autori cari au descris reacțiune, termică la tuberculină în *sifilis, cancer, actinomicoză, lepră*.

Și aci se poate răspunde la fel, anume că nu este exclusă posibilitatea existenței unui focar tuberculos ascuns în organismul atins de aceste boale.

Vom vorbi pe larg asupra reacțiunii leproșilor la tuberculină într'un alt capitol.

6. Modul cum reacționează un tuberculos după gradul de infecțiune.

Reacțiunea focarelor de tuberculoză vindecate.

Este bine stabilit că tuberculoșii în primele stadii de infecțiune, reacționează în mod aproape constant la injecțiunea subcutană de tuberculină.

Într'un grad mai înaintat însă, la tuberculoșii cu leziuni pulmonare destructive întinse, în stare de cachexie înaintată, reacțiunea la tuberculină e slabă sau nu se mai produce.

Explicațiunea ar fi următoarea. Prin secrețiunea continuă în focarul tuberculos, de substanțe analoage cu tuberculina, organismul se imunizează încetul cu încetul pentru această din urmă substanță, ast-fel în cât tuberculina injectată nu mai poate provoca o reacțiune locală sau generală.

Din statistica de 386 cazuri a lui Löwenstein și Rapoport, reiese foarte net că procentul tuberculoșilor cari reacționează la tuberculină, este cu atât mai mic cu cât gradul de infecțiune este mai înaintat. Ast-fel au reacționat :

In I-ul stadiu — la $\frac{1}{10}$ — 1 mgr.	59.6 %
— la 1 — 2 mgr.	71.7 %
— la 3 mgr. și m. m.	83.1 %
In al II-lea stadiu — la $\frac{1}{10}$ — 1 mgr.	32.1 %
— la 1 — 2 mgr.	27.3 %
— la 3 mgr. și m. m.	16.9 %
In al III-lea stadiu — la $\frac{1}{10}$ — 1 mgr.	8.3 %
— la 1 — 2 mgr.	1 %
— la 3 mgr. și m. m.	0 %

Din punctul de vedere al dozei, acești autori admit, că tuberculoșii reacționează la o doză cu atât mai mare cu cât infecțiunea este mai ușoară.

Cercetările lui L. și R. au fost pe deplin confirmate de toate lucrările de control ulterioare, în ceia-ce privește primul punct.

Din punctul de vedere al dozei însă, lucrarea autorilor a fost combătută de Moeller și Kayserling, Petruschky, Köhler și alții.

Singurul fapt bine stabilit este următorul: *procentul de tuberculoși cari reacționează la tuberculină, este cu atât mai mare, cu cât infecțiunea este mai puțin întinsă.*

În general chiar gradul de reacțiune este mai mare la tuberculoșii puțin înaintați.

Pe de altă parte se poate spune că, de multe ori gradul de reacțiune depinde și de starea generală a individului.

Este necesar să repetăm că acest raport nu se constată în mod constant.

Se pune întrebarea: *care este întinderea unui focar tuberculos, necesară pentru ca un individ să reacționeze la tuberculină? Este nevoie să fie un focar tuberculos destul de întins, pentru ca reacțiunea să se producă?*

Leziunea tuberculoasă necesară, pentru ca ascensiunea termică să se producă, poate fi foarte puțin întinsă. Un singur ganglion tuberculos, un mic focar așezat într'un organ oarecare, este suficient pentru a conferi organismului care-l poartă, ipersensibilitatea la tuberculină.

Sunt cazuri în cari nu s'a găsit la necropsie, de cât un singur tubercul irian, la un bolnav care a reacționat la tuberculină.

Este foarte greu de judecat însă în aceste cazuri, dacă acesta a fost singurul focar tuberculos, de oare-ce chiar la necropsie, nimeni nu poate avea pretențiunea să descopere toate focarele mici tuberculoase, ascunse printr'un vișcer, un ganglion, etc.

În ori-ce caz însă, faptul că este suficient un focar de tuberculoasă foarte mic, care cu greu poate fi decelat une-ori la necropsie, pentru ca organismul să reacționeze la tuberculină, arată îndestul cât de eronate sunt părerile celor cari, aducând observațiuni de reacție la tuberculină fără leziuni tuberculoase, cred că acestea le pot servi ca argumente pentru a putea susține nespecificitatea tuberculinii.

Și dacă aceasta este adevărat pentru examenele necropsice, cu atât mai mult pentru simpla observație clinică în care se afirmă cu siguranță lipsa ori-cărui focar tuberculos (obs. lui Netter, de ex.):

În privința reacțiunii la tuberculină a *focarilor tuberculoase vindecate*, părerile sunt împărțite.

Unii autori susțin, că chiar un focar cicatrizat poate provoca reacțiunea la tuberculină, și aduc observațiuni de cicatrice lupice cari se tumeliau, une-ori chiar ulcerau, în urma injecțiunii.

Bandelier din contră susține că un focar vindecat nu mai reacționează la tuberculină. Din 114 tuberculoși vindecați în sanatoriu, fără tratament cu tuberculină, acest autor a găsit în 38% din cazuri reacție negativă, toți indivizi cari înainte de tratament prezentaseră reacțiune tipică.

Un fapt bine stabilit este următorul: *atât timp cât un focar tuberculos, cliniceste vindecat, conține încă vase, acel focar este susceptibil să reacționeze la tuberculină.* Condițiu-

nile necesare reacției, în cari se găsesc bacilii tuberculoși în ast-fel de focare, nu sunt stabilite.

Este foarte posibil ca cicatricile lupice cari reacționează la tuberculină, să nu fie complet lipsite de țesut tuberculos și să conțină încă vase.

Chestiunea reacției focarelor vindecate nu se poate rezolvi, de cât studiind istologicește starea în care se găsește focarul tuberculos considerat ca vindecat.

7. Pericolele injecțiunii cu tuberculină. Contra-indicațiuni.

În primii ani cari au urmat descoperirii lui Koch, au fost foarte numeroase observațiunile de agravare a procesului tuberculos și chiar moartea provocate de injecțiunea de tuberculină.

Se citează cazuri de generalizare a tuberculozei, perforație intestinală la nivelul unei ulcerații tuberculoase, întinderea focarului de tuberculoză, etc.

De aceea, după câți-va ani, medicii speriați de accidentele cauzate de această substanță, au abandonat tuberculina atât ca tratament cât și ca mijloc de diagnostic.

În prima perioadă însă, cantitatea de tuberculină întrebuințată era prea mare. De la 1900 încoa, cercetările devin din nou numeroase, iar tuberculina reintră în practică atât pentru diagnosticul tuberculozei cât și pentru tratamentul acestei infecțiuni.

Ca mijloc de diagnostic, vedem întrebuințându-se tuberculina în mai toate sanatoriile, mai ales în Germania. Numărul tuberculoșilor injectați este enorm, iar accidentele sunt foarte rare, de oare-ce această substanță este întrebuințată cu multă prudență, în doze relativ mici.

Dintre observațiunile recente, Heubner citează două cazuri de granulie după injecțiunea de tuberculină, la copiii cu tuberculoză ganglionară, și recomandă mare prudență în întrebuințarea ei.

Thomas, Meissen, Nourney au observat întinderea focarului de tuberculoză pulmonară prin tuberculină.

De asemenea, bazați pe accidentele posibile, autorii belgiani Stiénon, Houzê, Dubois Havenitz, Jacques, discu-

tând chestiunea în *Soc. royale des Sc. méd. et naturelles din Bruxelles*, conchid în 1901, contra întrebunțării tuberculinei,

La aceeași concluziune ajung la congresul din Londra William, Maccal Anderson, Huggard (Davos).

Gravitatea accidentelor nu depinde exclusiv de doza de tuberculină injectată.

Este foarte mare variabilitatea modului de a se comporta al tuberculoșilor (din acest punct de vedere) față de această substanță. Pe când unii suportă doze mari de tuberculină, la alții se întâmplă accidente grave, chiar moartea, după injecțiuni de doze cu mult mai mici.

Ast-fel este cazul de lepră și tuberculoză al lui Schmidt, în care, a doua injecțiune de 1 mgr. de tuberculină, a provocat o reacție foarte intensă prelungită. De la acest moment bolnavul a avut accese de febră timp de 6 luni, până la moarte. La autopsie s'a constatat întinderea leziunilor pulmonare.

După Bandelier, Moeller, Löwenstein, dozele foarte mici nu sunt periculoase, iar tuberculina ca mijloc de diagnostic nu trebuie exclusă din clinică.

Mai ales, întrebunțând metoda injecțiilor repetate de doze mici (metoda lui Moeller, Löw. și Ostr.) ori-ce accident este exclus, după acești doi din urmă autori.

Complicațiunile observate mai des după injecțiunea de tuberculină sunt următoarele :

1. *Intinderea focarului tuberculos și redeschiderea focarelor clinicește vindecate ;*

2. *Granulie ;*

3. Heubner a observat la copii *abcedarea ganglionilor tuberculoși* după injecțiunea de $\frac{1}{2}$ mgr. tuberculină.

4. *Focare de bronchopneumonie tuberculoasă mortală*, observate de Hensch după injecțiunea de cantități mici de tuberculină.

5. Fenomene intestinale, *perforație intestinală* la nivelul unei ulcerări tuberculoase.

Toate aceste accidente depind de gradul reacțiunii focarului tuberculos.

Am văzut că în urma injecțiunii de tuberculină, se produce

la nivelul focarului tuberculos iperemie și exudațiune de fibrină și leucocite. Intr'un grad mai înaintat țesutul tuberculos se necrozează.

De aci înainte, felul de accident depinde oare-cum de organul în care este așezat focarul tuberculos.

Dacă acest focar este așezat pe o suprafață liberă (piele mucoasă), țesutul necrosat este eliminat și accidentele sunt rari (perforația intestinului la nivelul ulcerăției tuberculoase este rară).

Pe mucoasa bronhică lucrul se petrece alt-fel, căci deși bacilii sunt eliminați la suprafața bronhiilor, pericolul constă în aspirațiunea bacililor ajunși în bronhii, provocând noi focare tuberculoase în plămîni.

Dacă focarul tuberculos se află pe seroase, bacilii puși în libertate prin ulcerăția uneia din granulațiuni, pot da naștere la alte granulațiuni pe toată întinderea seroaselor.

Dacă focarul nu vine în contact cu exteriorul, țesutul necrosat se poate rezorbi în circulația generală, iar bacilii, cari cel puțin în parte nu sunt morți, generalizează procesul tuberculos. Acesta este mecanismul granuliei după injecțiunea de tuberculină.

Acest lucru se poate întâmpla în toate focarele tuberculoase așezate în viscere, oase, ganglioni, etc.

Pentru ganglionii tuberculoși mediastinali, pericolul este și mai mare, din cauza vecinătății vaselor mari mediastinale, pe cari le poate ulcera.

La nivelul irisului, un tubercul se poate ulcera, iar produsul eliminat poate da naștere la o erupțiune de mulți alți tuberculi iriani. Procesul este analog cu cel care se petrece pe seroase.

În privința contra-indicațiunilor, prima este febra.

Nu trebuie injectat nici un tuberculos care are cea mai mică ascensiune termică.

Moeller crede că nu trebuie să injectăm tuberculină la indivizii cari au febră, la cei cari au hemoptizii, turburări cardiace sau fenomene de isterie sau epilepsie.

În privința primei contra-indicațiuni, sunt autori cari sus-

în acțiunea bine-făcătoare a tuberculei asupra febrei tuberculoșilor.

Roepke a obținut prin tuberculină scăderea temperaturii la tuberculoșii febrili, iar Dönitz tratează curent cu tuberculină această categorie de bolnavi.

Spengler în fine tratează hemoptiziile tuberculoase cu tuberculină.

Credem că contra-indicațiunea principală este febra. — Aceasta are importanță, nu numai din punctul de vedere al accidentelor, dar încă din acel al interpretării rezultatelor.

B. Acțiunea tuberculei în injecțiune sub-cutană asupra bovideelor tuberculoase. Diagnosticul tuberculozei bovine prin tuberculină.

Dacă s'a criticat foarte mult întrebuițarea tuberculei ca mijloc de diagnostic în clinica umană, cea mai mare parte dintre autori, recunosc valoarea acestei metode în medicina veterinară.

Chiar Courmont, care crede că în medicina umană trebuie să înlăturăm complet tuberculină pentru diagnosticul tuberculozei, că medicul nu trebuie și nu are dreptul să injecteze un tuberculos cu tuberculină, se exprimă astfel în ceia-ce privește întrebuițarea acestei substanțe la bovidee: „expulsée pendant longtemps de la médecine humaine, la tuberculine a trouvé dès le début son utilisation en médecine vétérinaire“... „Les mesures sanitaires pour l'inspection des étables, pour la surveillance de l'entrée des bovidées à la frontière, se basent sur l'épreuve de la tuberculine“...

„En résumé, l'emploi de la tuberculine est entrée avec raison dans la pratique vétérinaire courante“.

De asemenea, majoritatea autorilor din toata lumea recunosc tuberculei o valoare diagnostică considerabilă în medicina veterinară.

Din 8000 de bovidee injectate cu tuberculină (Fränkel,

Badenweiler) s'au găsit numai 2,7% cazuri în cari rezultatele injecțiunii și autopsiei nu au concordat.

Voges de asemenea a găsit numai 2—7% rezultate discordante din 7.327 bovidee injectate.

Nocard, Bang, Eber, Hutyra ajung la rezultate asemănătoare.

Aceleași concluziuni s'au formulat la congresul de la Berna în 1895.

Obiecțiuni aduse acestei metode.

1. *Există bovidee tuberculoase cari nu reacționează la tuberculină, și altele cari au reacțional la injecțiune fără să se găsească la autopsie urme de tuberculoză.*

Explicațiunea mai rațională este următoarea :

Bovideele cari nu prezintă ascensiune termică după injecțiunea de tuberculină, sunt în general numai cele înaintate ca infecțiune. În acest caz organismul este intens imunizat prin substanțele secretate la nivelul focarului tuberculos, cari sunt analoge cu tuberculina.

Faptul că există bovidee cu reacție tuberculinică pozitivă, la autopsia cărora nu s'a găsit nici un focar de tuberculoză, nu poate să știrbească cât de puțin din valoarea diagnostică a tuberculinei.

Nu este posibil a afirma cu siguranță, chiar după examenul autopsiei, că în tot organismul cercetat nu există nici un focar de tuberculoză.

Poate să existe, într'un vsicer oare-care, într'un ganglion, os, etc., un mic focar de tuberculoză, care să treacă nebăgat în seamă la autopsie, ast-fel în cât să credem că animalul este indemn de tuberculoză.

Este foarte rațională părerea lui Nocard (la congresul din Berna 1895): „când prin autopsie nu se găsește nici un focar de tuberculoză (la bovideele cu reacția tuberculinică pozitivă), spuneți că nu ați găsit, dar nu că un astfel de focar nu există“.

Mai este încă o posibilitate, care să explice reacția la tuberculină la bovideele neapreciabil tuberculoase.

Dacă se infectează în mod experimental cu bacili tuberculoși

puțin virulenți (bovovaccinul lui Behring de exemplu), se provoacă în organism o sensibilizare care face ca animalul să reacționeze la tuberculină, deși nu are nici un focar organizat.

Nu este nevoie deci să existe focar tuberculos, pentru ca animalul să reacționeze la tuberculină și este suficient ca bacilii să circule în organism, pentru ca această substanță să provoace o ascensiune termică tipică.

Marmoreck a arătat că la cobai se poate obține reacție la tuberculină, chiar când injecțiunea este făcută repede după inoculațiunea tuberculoasă, adică într'un moment în care focar tuberculos nu există. G. Proca, de asemenea, a constatat în 1896 că inoculațiunea de bacili morți, face sensibil animalul la tuberculina injectată scurt timp după prima inoculare.

Cât despre faptul că s'au găsit bovidee atinse de actinomicoză cari au reacționat la tuberculină, se poate răspunde că nu este probată neexistența unui focar de tuberculoză asociată la aceste animale.

2. *S'a zis că tuberculina agravează evoluția tuberculozei bovidelor.* Accidentele sunt însă foarte rari (Nocard citează numai 3 cazuri de granule, din 3000 bovidee tuberculoase injectate cu tuberculină).

3. *S'a mai adus obiecțiunea că, dacă un rezultat pozitiv are valoare, rezultatul negativ nu ne dă nici o indicațiune, de oare-ce se poate ca în mod fraudulos animalul să mai fi fost injectat cu tuberculină. Or, o injecțiune de tuberculină imunizează animalul pentru a doua.*

Din 40.000 bovidee introduse în 1901 în Germania, s'a găsit la autopsie 7000 animale tuberculoase, cari nu reacționaseră la tuberculină.

Vallée a arătat însă că prima inoculare nu imunizează în realitate, dar că începutul reacției se face mai repede, și evoluțiunea este mult mai scurtă, așa în cât reacțiunea poate trece neobservată.

Nu avem de cât să începem măsurarea temperaturii chiar după două ceasuri de la injecțiune, pentru a prinde momentul în care se produce reacția.

Practica injecțiunii cu tuberculină pentru diagnosticul tuberculozei la bovidee.

Doză variază între 0,2 și 0,5 cc. tuberculină brută, după vârstă animalului. Această cantitate este diluată în apă fiziologică care conține 0,4% acid fenic.

În cazurile, în care se bănuiește că s'a făcut o injecțiune prealabilă de tuberculină, care poate să obicinuiască organismul pentru această substanță, se întrebuițează doza dublă (1 cc; 0,6; 0,4 cc.).

Animalul trebuie să fie ținut pe cât posibil 1—2 zile în repaos, timp în care se măsoară temperatura dimineața și seara.

Injecțiunea este făcută seara cât mai târziu, iar măsurarea temperaturii se începe la a 6-a oră după injecțiune și se continuă timp de 24 ore, la fie-care 2 ore.

Judecarea reacțiunii.

Animalele normale nu prezintă nici o ascensiune termică după injecțiunea de tuberculină. Une-ori temperatura se ridică foarte puțin, cel mult cu 0,5 peste maximum normal.

Bovideele tuberculoase însă reacționează termic intens, ascensiunea începând la a 6-a—8-a oră, și ajungând la maximum la a 12-a—18-a oră.

Dacă s'a mai făcut o injecțiune de tuberculină, reacția începe după 2—3 ore și ajunge la maximum la a 6-a—8-a oră.

În general temperatura revine la normală după 24 ore.

S'a observat în timpul reacțiunii inapetență, dispnee, tachicardie, tumefacția mamelelor și ganglionilor tuberculoși.

Ca și pentru om, bovideele reacționează cu atât mai rar și mai puțin intens, cu cât gradul de tuberculoză este mai înaintat.

Ascensiunea termică necesară pentru a considera reacțiunea ca pozitivă este de cel puțin 1° peste maximum normal.

La congresul de la Pesta s'a stabilit că ori-ce animal, care n'a avut înainte de injecțiune mai mult de 39° 5, și care după injecțiunea de tuberculină are peste 40°, trebuie să fie considerat ca tuberculos.

C. Acțiunea tuberculinei în injecțiune sub-cutană asupra cobaiului, iepurelui, maimuței.

Cobai.

Sensibilitatea cobaiului normal la tuberculină în injecțiune sub-cutană, este minimă. Clasic se admite că este nevoie de 20 cc. tuberculină brută, pentru a omorî un cobai normal de 400 gr. Este posibil însă că, în aceste experiențe, acțiunea toxică a glicerinei, joacă un rol considerabil.

După cum a arătat Bouchard în adevăr, glicerina în injecțiune sub-cutană este toxică în doza de 8 gr. pe kilogram de animal; pentru un cobai de 400 gr., toxicitatea glicerinei, ar fi aproximativ de 3 gr. Or, în cei 20 cc. de tuberculină există 8 grame de glicerină, deci aproape de 3 ori doza mortală.

Cobaiul normal suportă doze de tuberculină precipitată foarte mari.

Din cercetările noastre făcute în această privință pe cobaii normali, rezultă că un astfel de animal poate suporta foarte bine doza de 0,50 centigrame tuberculină precipitată.

Căutând să provocăm leziuni organice la cobaiul normal prin tuberculină, am avut animale pe cari le-am injectat aproape zilnic cu câte 0,20 centigrame de tuberculină precipitată, timp de mai bine de o lună. Majoritatea animalelor au suportat bine injecțiunile până la sfârșitul acestei perioade, când au fost sacrificate pentru studiul istologic ale leziunilor.

Cantitățile mici de tuberculină nu provoacă la cobaiul sănătos nici o ascensiune termică. Datele lui Kasperek care a obținut la cobaiul sănătos hipertermie de mai mult de 1° , după injecțiunea de $\frac{1}{4}$ mgr. de tuberculină brută, sunt foarte probabil bazate pe erori de observațiune.

Rare-ori am putut obține ascensiune termică la cobaiul sănătos, cu o cantitate de tuberculină inferioară dozei de 5 ctgr. Peste această doză însă, se poate obține o hipertermie de 1° , 2° și mai mult.

Ca și la om deci, organismul cobaiului normal poate reacționa la injecțiunea sub-cutană de tuberculină, când aceasta este întrebuițată în cantitate mare.

Dacă cobaiul normal este așa de rezistent la injecțiunea subcutană de tuberculină, același animal devine foarte sensibil la această substanță dacă este infectat cu bacili tuberculoși.

Injecțiunea de mari cantități de tuberculină la un cobai tuberculos, provoacă o reacțiune locală, la nivelul focarului, și o ascensiune termică de 1° — 3° , cu maximum la a 3-a oră după inoculare.

Este greșită părerea lui Courmont care susține în tratatul său de Bacteriologie, că un cobai tuberculos reacționează neregulat la tuberculină și că această substanță nu poate provoca ascensiune termică de cât la un animal inoculat cu cel puțin 14 zile înainte cu bacili tuberculoși.

Reacțiunea termică la tuberculină a cobaiului tuberculos se poate obține aproape în mod constant, cel puțin în primele stadii ale infecțiunii.

Cât despre data la care apare sensibilitatea cobaiului tuberculos pentru tuberculină, ea este mult înainte de a 14-a zi după injecțiune.

Am obținut reacțiunea termică intensă la 1 centigram de tuberculină chiar în ziua a 6-a de infecțiune tuberculoasă la cobai.

Pe de altă parte fenomenul observat de G. Proca și de Marmorreck nu concordă cu această părere a lui Courmont.

În privința dozei mortale, Koch a stabilit cantitatea de 0,5 cc. tuberculină brută.

Această doză trebuie să omoare în 30 de ore, după acest autor, un cobai infectat cu 40 zile înainte de tuberculosă. Leziunile găsite la autopsia acestor animale sunt infiltrațiuni sero-fibrinoase, leucocitare și emoragice, împrejurul focarelor tuberculoase.

W. Dönitz însă, care s'a ocupat în special cu titrarea toxicității tuberculinei, dă ca doze minime mortale pe cale subcutană pentru cobaiul tuberculos, cantități mai mici. *In medie tuberculina brută omoară un cobai infectat cu 2—3 săptămâni înainte, cu $\frac{1}{2}$ mgr. cultură de bacili, în doza de 0,3 cc.*

Diferența de doză minimă mortală indicată de Koch este

cu atât mai mare cu cât gradul de infecțiune în experiențele lui Dönitz este mai puțin înaintat.

Ca și omul tuberculos, cobaiul infectat cu bacilul lui Koch se poate imunisa cu tuberculină.

Un cobai tuberculos poate suporta, timp de mai multe luni doze mari cotidiene de tuberculină (10—20 ctg.), dacă se încep inoculările cu această substanță într'un grad puțin înaintat de infecțiune.

Cobaiul tuberculos într'un grad înaintat de imunizare nu mai reacționează chiar la aceste cantități considerabile de tuberculină.

Fenomenul lui Marmoreck.

Marmoreck a arătat în 1905 că injecțiunea de o slabă emulsione de bacili tuberculoși, urinată 20 minute după aceea, de o doză mică de tuberculină brută, provoacă în 3—4 ore la cobaiul sănătos o ascensiune termică marcată.

Rezultatele la Marmoreck arată deci că, pentru ca un animal să reacționeze la tuberculină, nu este nevoie ca să conțină un focar tuberculos, de oare-ce în intervalul de 20 de minute nu s'a putut produce nici o leziune tuberculoză.

Acest fapt de altminteri rezultă și din cercetările lui Preisich și Heim. Acești autori au introdus în peritoneul animalelor mici saci de colodiu conținând bacili tuberculoși. Animalele ast-fel preparate, aveau proprietatea să reacționeze la tuberculină, deși nu exista în organismul lor nici un focar de tuberculoză.

Aceste fapte sunt analoge cu constatarea făcută pe bovidee, cari după ce au fost inoculate cu boovaccinul lui Behring, care nu poate provoca tuberculoză, sunt sensibile la tuberculină.

Am repetat cercetările lui Marmoreck și am obținut constant reacțiune termică la injecțiunea *chiar simultană* de bacili tuberculoși și tuberculină.

Este de notat că, pentru obținerea acestui fenomen, nu este nevoie să se injecteze de cât cantități mici de bacili tuberculoși și doze mici (până la 0,01 ctg) de tuberculină.

Experiențele însă trebuiesc făcute bine înțeles cu o cultură de bacili care să nu provoace singură, fără adăogarea tuberculei, ipertermie la cobaiul normal.

În această privință, culturile variază mult după rasă și după vechime.

Pe când, întrebuițând culturi vechi de mai mult de o lună de tuberculoză bovină am obținut constant ipotermie, până la 2° sub normal, cu alte culturi de o dată mai recentă, sau de altă rasă, am obținut — în mod inconstant este adevărat — ascensiuni termice până la 1°—1°.5 la același animal.

Martorii în experiențele de control ale fenomenului lui Marmoreck. erau injectați numai cu bacili tuberculoși, din aceeași cultură și în aceeași doză.

Am cercetat pe de altă parte dacă inoculând simultan, de o parte bacili tuberculoși, de altă parte substanțe diferite (albumoză, peptonă, bulion), nu obținem reacțiune termică la cobaiul normal.

Cu nici una din aceste substanțe injectate simultan cu bacilii tuberculoși, n'am obținut fenomenul lui Marmoreck.

Explicațiunea acestui fenomen nu este dată.

Este foarte probabil că mecanismul după care se produce ascensiunea termică în această experiență, este altul de cât acela al reacțiunii unui organism tuberculos la tuberculina.

Iepure

Iepurele normal este tot așa de puțin sensibil ca și cobaiul la tuberculina veche a lui Koch.

Doza maximă mortală de tuberculină brută nu poate fi stabilită în mod exact, de oare-ce de la un număr oare-care de centimetri cubi în sus, acțiunea toxică a glicerinei conținută în tuberculină, se adăogă acțiunii substanțelor specifice.

După rezultatele noastre, iepurele normal poate suporta foarte bine chiar doza de 0,50 centigrame tuberculină precipitată.

Am avut animale în experiență cari au suportat injecțiuni zilnice, timp de mai mult de o lună, de 0,10 centigrame tuberculină precipitată.

Altele au suportat foarte bine injecțiunea zilnică, timp de 6—10 zile, de câte 0,40—0,50 centigrame de acelaș preparat.

Iepurile tuberculos reacționează la injecțiunea sub-cutană de mici cantități (sub 0,01 cgr.) de tuberculină brută.

Maximum reacțiunei, care la cobai este la a 3-a oră, la iepure este la a 5-a oră după injecțiunea de tuberculină.

Maimuță.— În privința acțiunei tuberculinei asupra maimuței tuberculoase, rezultatele diferiților autori sunt variate.

Din cercetările lui Grawitz, făcute pe 32 de maimuțe, rezultă că acest animal reacționează la cantitatea de 0,01 ctg., iar unele chiar la 0,0005 deci-miltgrame.

Una din maimuțe foarte înaintată ca leziuni, n'a reacționat cât de puțin nici la doze mult mai mari.

La unele maimuțe netuberculoase, se poate provoca după acest autor cu 0,01 ctgr, tuberculină, o *pneumonie cataraală amicrobiană*.

Contrar rezultatelor date de Grawitz, Bärmann și Halberstädter, experimentând asupra maimuțelor atinse de tuberculoză cutanată experimentală, n'au putut obține ascensiunea termică cu doza de 5 mgr. și chiar 5 centigrame de tuberculină brută.

Fröhner a produs moartea unei maimuțe tuberculoase cu doza de 1 ctgr. tuberculină brută.

D. Sensibilitatea animalelor inoculate cu bacili tuberculoși morți, la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Din cercetările lui Straus, Straus și Gamaleia, rezultă că animalele inoculate cu bacili tuberculoși morți devin foarte sensibile pentru o inoculare ulterioară, fie de bacili morți, fie de tuberculină. Autorii au obținut în adevăr reacțiune generală și chiar moartea animalelor ast-fel tratate. A doua injecțiune era făcută la câte-va săptămâni sau luni după prima.

G. Proca (1) a constatat că animalele inoculate cu bacili morți sunt sensibile la o injecțiune ulterioară de tuberculină, *făcută chiar 24 de ore după prima inoculare.*

(1) Teză, București, 1896.

Din constatarea acestui autor, rezultă „că această substanță (tuberculină) fiind injectată în doze nepiretogene pentru animalele sănătoase, produce totuși o reacțiune febrilă tipică, îndată ce pătrunde într'un organism în care se găsesc bacili tuberculoși morți;” *cu alte cuvinte urma că sensibilitatea particulară la acțiunea tuberculinei nu alărnă de prezența unui țesut tuberculos viu, pe cele de necroză din cauza loxinelor produse de bacilii vii, cum presupunea Koch (1)*“.

Am văzut că mai târziu (1905), Marmoreck a obținut reacțiunea la tuberculină precoce, întrebuițând în prima inoculare bacili tuberculoși vii.

Experiențele lui G. Proca, au fost făcute pe iepuri, cobai, câini și măgari, inoculați cu bacili tuberculoși omorțiți prin căldură sau morți de vechime. La alte animale inocularea a fost făcută cu bacili morți, din cari se extrăsese tuberculina.

În urmă, animalele erau tratate la diferite intervale cu tuberculină, sau prin injecțiuni repetate de bacili morți.

Iată concluziunile la cari ajunge acest autor, în urma experiențelor sale :

1. „Sensibilitatea particulară la acțiunea tuberculinei apare la animalele cari au în corpul lor o cantitate oare-care de bacili morți.

„Bacilii morți, cari conțin mai multă loxină, dau animalelor o sensibilitate mai mare la acțiunea tuberculinei, de cât bacilii din cari s'a extras o parte din ioxine, după proceduri artificiale sau prin acțiunea organismului însuși.

„Când focarele din țesuturi nu mai conțin loxine, sensibilitatea la tuberculină dispare, dar animalele rămân sensibile cât-va timp la o inoculațiune nouă de bacili cu loxine.

„Sub influența unei asemenea reinoculațiuni, sensibilitatea la tuberculină reappare repede.

2. „Leziunile locale pe cari le provocă inoculațiunile subcutanate de bacili tuberculoși morți, sunt modificate, și se vindecă mai repede, la animalele tratate cu tuberculină, sau cu inoculațiuni repetate de bacili morți.

(1) Teză, București, pag. 27—28.

3. „Sub influența injecțiilor, bacilii morți din focarele de tuberculoză locală, sub-cutanată, pot pătrunde în circulație și, oprindu-se în diferite organe (pulmoni) să producă tuberculi.

4. „Modul în care sunt omorâți bacilii, pare a avea o influență oare-care asupra rezistenței la intoxicație; astfel bacilii supuși la acțiunea prelungită a căldurii, permit organismului să dizolve toxinele mai repede de cât bacilii morți naturali, din culturile vechi de tuberculoză, de exemplu.

Bazat pe aceste rezultate, Proca dă o explicație deosebită de aceea a lui Koch, asupra mecanismului reacțiunii la tuberculină.

Vom reveni asupra acestei ipoteze, în capitolul în care tratăm asupra mecanismului reacțiunii.

E. Acțiunea comparativă a tuberculinei umane și bovine asupra organismului tuberculos și normal.

Se cunoaște comunicarea lui Koch la congresul din Londra în 1901, în care acest autor a susținut dualitatea bacilului tuberculos bovin și uman. Pentru Koch, bacilul bovin și cel uman formează două micro-organisme distincte, dar înrudite. În ori-ce caz, nu poate să existe infecțiune umană cu bacili bovini, după cum nu poate să existe infecțiune tuberculoasă bovină cu bacili umani.

Sunt cunoscute de asemenea numeroasele cercetări de control întreprinse în urmă, cari demonstau cel puțin în parte inexactitatea faptelor avansate de Koch.

S'a cercetat în urmă, dacă există vre-o deosebire ca acțiune asupra organismului tuberculos și sănătos, între tuberculina extrasă din bacilii tuberculoși umani și cea preparată cu culturi de bacili bovini.

Carl Spengler susține că tuberculina bovină este mult mai puțin toxică de cât cea umană, pentru omul tuberculos.

Kanda a obținut rezultate opuse la bovidee. Pentru acest autor, tuberculina bovină provoacă reacțiune mai intensă, cu doze mai mici, de cât cea umană.

Reacțiunea de asemenea este mai precoce; 0,3 cm. c. tuberculină bovină ar corespunde la 0,5 cm. c. tuberculină umană.

După Bandelier în fine, care a făcut oare-cari cercetări comparative asupra acțiunii celor două feluri de tuberculină asupra omului tuberculos, tuberculina bovină ar fi mai puțin activă de cât cea umană.

Curbele termometrice expuse de acest autor sunt destul de demonstrative.

Chiar din punctul de vedere al acțiunii asupra organismului normal, există după Maryan Franke (Lemberg), diferențe notabile între tuberculina umană și cea bovină.

Acest autor a cercetat acțiunea comparativă a acestor două produse, în injecțiune subcutană, asupra sângelui și organelor ematopoietice. Cele două feluri de tuberculină ar avea o acțiune deosebită asupra acestor țesuturi.

Pe când cea umană provoacă la cobaiul sănătos iperglobulie, augmentarea cantității de emoglobină, leucocitoză generală și polinucleoză, tuberculina bovină provoacă oligocitemie și oligocromemie, leucopenie și mononucleoză.

De asemenea, pe când prima produce la aceleași animale transformarea mieloidă a țesutului splinei, această modificare nu se observă după injecțiunea de tuberculină bovină.

F. Titrarea tuberculinei.

Puterea toxică a tuberculinei asupra unui organism tuberculos, variază foarte mult pentru diferitele echantiloane de tuberculină. Această variabilitate depinde în primul rând de abundența destul de variabilă a vâlului de cultură din care se prepară tuberculina, în al doilea rând de virulența bacililor tuberculoși.

Koch admite că o tuberculină brută este bună de întrebuințat, dacă poate omori în 6—30 ore un cobai tuberculos de 3—4 săptămâni în doza de 0,5 cc.

Există însă în comerț tuberculine cari omoară cobaiul în acest stadiu de infecțiune, în doză de 0,1 și chiar 0,05 cc.

În ultimul timp Weber a preparat o tuberculină brută din bacili umani, care omoară cobaiul tuberculos în doza de 0,02 cc.

Din cauza acestei diferențe de toxicitate a tuberculinei, este nevoie, atât pentru diagnosticul tuberculozei, cât și atunci când vrem să o întrebuițăm pentru tratamentul acestei infecțiuni, să facem un dosagiu metodic al acestui produs.

Procedeul de dozare indicat de Dönitz pare să fie cel mai bun.

Se întrebuițează pentru dozagiul unei tuberculine, al cărui titru de toxicitate voim să aflăm, o serie de 50 de cobai (350—400 gr.) injectați cu câte $\frac{1}{2}$ miligram de cultură de bacili tuberculoși de 12—14 zile.

Pe la sfârșitul celei de-a 3-a săptămână după inoculare, animalele încep să scadă în greutate.

În acest moment se face o cercetare prealabilă care consistă în a inocula 2—4 din acești cobai cu 0,3 și cu 0,5 cc. dintr'o tuberculină al cărui titru de toxicitate este cunoscut.

Această doză trebuie să fie suficientă pentru a omori cobaiul tuberculos în a 3-a săptămână.

Dacă cu aceste doze de tuberculină dozată, nu se obține moartea animalelor, se mai așteaptă câte-va zile, după care se reface cercetarea prealabilă.

În cazul de rezultat pozitiv al acestei cercetări, se injectează sub-cutan toate animalele rămase în două serii, prima serie cu doze diferite de tuberculină deja dozată, a doua cu aceleași doze de produsul pe care vrem să-l titrăm.

În acest mod se poate constata care este cantitatea de tuberculină ce avem să titrăm, care corespunde la doza minimă mortală de tuberculină deja titrată.

II. Infecțiunea tuberculinei în injecțiune intra-cerebrală asupra organismului sănătos și tuberculos

Ca și pentru calea sub-cutană, tuberculina în inoculare intra-cerebrală este mult mai puțin toxică pentru cobaiul și iepurele sănătos de cât pentru aceleași animale tuberculoase.

După cercetările lui Borrel, doza minimă mortală de *tuberculină precipitată* pe cale intra-cerebrală este de 6—8—10 mgr. pentru un cobai sănătos.

Rezultatele noastre asupra acestei chestiuni ne-au condus să stabilim ca doză minimă mortală pe cale intra-cerebrală, pentru cobaiul de 300—360 gr. cea de 3—4 mgr.

Pentru *iepure*, cantitatea minimă de tuberculină precipitată, care omoară animalul normal de 1000—1300 gr. inoculat intra-cerebral, este, după cercetările noastre de 2 ctg. $\frac{1}{2}$ — 3 ctg.

Cu doza de 1 ctg., 7 se poate provoca numai convulziuni generalizate.

Pe cale sub-durală doza mortală este mai mare.

Animalele tuberculoase sucombă la doze mult mai mici de tuberculină precipitată. Cu doze de ($\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{10}$ mgr.) se obține după Borrel moartea rapidă a unui cobai tuberculos de 3 săptămâni, iar pentru un cobai infectat de 2 luni, este de ajuns $\frac{1}{1000}$ — $\frac{1}{10000}$ dintr'un miligram pentru a provoca moartea.

Tuberculina ar fi un toxic intens al celulelor nervoase. O infecțiune tuberculoasă ar sensibiliza aceste celule la tuberculină, ceea-ce ar face ca această substanță să omoare animalul în doză mult mai mică de cât un martor sănătos.

III. Acțiunea tuberculinei pe cale digestivă asupra organismului sănătos și tuberculos

Pentru animalele sănătoase, tuberculina administrată pe cale digestivă pare să fie, după Calmette și Breton, mult mai toxică de cât pe cale sub-cutana.

Intr'un capitol anterior am arătat că am putut inocula la cobaiul normal de 300—400 grame, cantități considerabile de tuberculină precipitată, fără ca animalul să moară.

Doza maximă ce am injectat la astfel de animale a fost de 0,50 centigrame.

Pe cale digestivă însă tuberculina precipitată are o toxicitate mai mare, după acești doi autori, și aceasta mai cu seamă pentru cobaii tineri. Doza de 2 centigr. pe cale digestivă, fără neutralizare prealabilă a sucului grastic, omoară cobaiul de 130—150 gr. în 2—7 zile, fără reacțiune termică caracterisată.

Cobaii de 350—400 gr. sunt omorâți în 40—45. de zile cu doza de 5 centigrame tuberculină precipitată.

După C. și B. nu se poate provoca nici o imunizare cu tuberculină pe cale digestivă la animalele sănătoase.

Ca și pentru calea sub-cutană, sensibilitatea organismului tuberculos pentru tuberculina ingerată, este mai mare de cât aceia a organismului sănătos.

Un miligram de tuberculină provoacă la cobaii tuberculoși pe cale digestivă (Calmette și Breton), o reacțiune termică netă de 1°.8—2°.2.

Rezultatele acestor doi autori au fost confirmate în 1908 de Moeller.

Primele cercetări asupra acțiunii toberculinei pe cale digestivă asupra omului tuberculos au fost făcute de Freymuth (Dauzy) în 1905.

Acest autor a susținut că se poate obține reacțiune netă la tuberculoși, prin administrarea pe cale digestivă de 5—10 mgr. de tuberculină brută.

Din statistica sa însă rezultă că reacțiunea termică nu se produce în mod constant. Din 17 tuberculoși în adevăr, autorul nu a putut obține ascensiunea termică de cât la 10.

Tuberculina era administrată în pilule cheratinizate, 10 minute după administrarea de o mică cantitate de bicarbonat de sodă.

F. Köhler, reluând cercetările lui Freymuth, ajunge la rezultate diferite. Acest autor n'a putut să obțină reacțiune termică de cât în 3 din 33 de cazuri de tuberculoză.

De asemenea acțiunea terapeutică a fost nulă.

Köhler a arătat (Z. für Tbk 1908) de asemenea că in vitro, sucul gastric artificial poate distruge mici cantități de tuberculină brută, așa în cât aceasta, în injecțiune sub-cutană, să nu mai poată provoca reacțiune termică la tuberculoși.

Rezultatele culese din diferitele lucrări asupra acestei chestiuni nu sunt de acord. Ast-fel A. Moeller (Berlin) obține, mai des chiar de cât Freymuth, reacțiune termică la tuberculină pe cale digestivă la indivizii tuberculoși puțin înaintați.

Insistă însă asupra faptului că pilulele cheratinizate ale lui Freymuth sunt improprie pentru aceste cercetări, de oare-ce capsula este atacată de sucul gastric, iar tuberculina conținută este distrusă. De aceea recomandă capsulele gelodurate, cari nu sunt atacate în stomac și nu se disolvă de cât în prezența sucurilor intestinale.

* * *

În fața acestor cercetări contradictorii, se pune întrebarea dacă tuberculina poate fi distrusă de fermenții digestivi, fie de cei gastrici, fie de fermenții intestinali.

Pentru elucidarea acestei chestiuni, am întreprins cercetări asupra acțiunii in vitro a pepsinei și tripsinei asupra tuberculinei precipitate.

Am încercat anume dacă tuberculina precipitată $\frac{1}{100}$, asupra căreia a lucrat timp de 24 ore la 37° unul din acești doi fermenți, mai poate provoca reacțiune conjunctivală la tuberculoși cari presintazera anterior oftalmo-reacțiune tipică în ochiul opus.

Din cercelările noastre am ajuns la concluziunea că atât pepsina (cu HCl), cât și tripsina, distruge complet substanța specifică a tuberculinei, chiar când aceasta este pusă în cantitate considerabilă.

Iată în detaliu cele două serii de cercetări.

A. Acțiunea sucului gastric artificial și a pepsinei (fără acid chlorhidric) asupra tuberculinei precipitate

Technica întrebuințată a fost următoarea?

Am făcut trei serii de amestecuri.

Amestecul I.

Tuberculină precipitată $\frac{1}{10}$ — 1 cc.

Suc gastric artificial (Hcl $0,3\%$, pepsină $0,20\%$) — 9 cc.

Amestecul al II-lea.

Tuberculină precipitată $\frac{1}{10}$ — 1 cc.

Pepsină 0,20 ctgr.

Apă fiziologică 9 cc.

Amestecul al III-lea (martor).

Tuberculină precipitată $\frac{1}{10}$ — 1 cc.

Acid chlorhidric 0,03.

Apă fiziologică 9 cc.

Am făcut primele două amestecuri pentru a constata acțiunea pepsinei singure sau cu acid chlorhidric, asupra tuberculinei precipitată, iar al 3-lea ca martor pentru a putea exclude bănuiala că acidul chlorhidric din sucul gastric artificial a avut vre-o acțiune asupra tuberculinei.

Toate aceste trei amestecuri au fost lăsate la termostat (37°) timp de 24 ore. După aceea am neutralizat foarte exact soluțiunea cu carbonat de sodă. În urmă am încălzit la 100° amestecurile, pentru a distruge complet fermentul digestiv.

Am instilat primul amestec în sacul conjunctival a 7 bolnavi tuberculoși, a căror oftalmo-reacțiune, încercată prealabil în ochiul oșus fusese pozitivă.

Iată seria de bolnavi asupra cărora am făcut cercetările noastre.

Seria I.

1. E. C. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină precipitată *intens pozitivă* +++

Oftalmo-reacțiune cu amestecul No. 1 (pepsină + HCl + tuberculină) *negativă*.

2. E. M. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină precipitată *intens pozitivă* +++

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină + HCl + pepsină *negativă*.

3. E. L. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină + HCl + pepsină *negativă*.

4. I. M. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină + pepsină + HCl *negativă*.

5. I. M. *Morbul lui Pott.*

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune cu tuberculină + HCl + pepsină *negativă*.

Pe de altă parte la alte două serii de bolnavi am instilat amestecul No. 2, (tuberculină + pepsină) amestecul No. 3 (tuberculină + HCl).

Toți acești bolnavi de asemenea prezentaseră anterior oftalmo-reacțiune intens pozitivă la tuberculină precipitată. Iată cele două ultime serii de bolnavi.

Seria II.

1. M. S. *Pleuresie sero fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune la tuberculină + pepsină *mijlocie*.

2. I. E. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune la tuberculină + pepsină *slabă*.

3. M. F. *Tuberculoză pulmonară incipientă.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină precipitată *intens pozitivă*.

Oftalmo-reacțiune la tuberculină + pepsină *f. slabă*.

Seria III.

1. I. M. *Tuberculoză pulmonară în al 2-lea stadiu.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină precipitată *intens pozitivă.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină + HCl *intens pozitivă.*

2. R. G. *Tuberculoză pulmonară în al 2-lea stadiu.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină precipitată *intens pozitivă.*

Oftalmo-reacțiune la tuberculină + HCl *intens pozitivă.*

În rezumat :

1. 5 bolnavi tuberculoși, cari au avut oftalmo-reacțiune *intens pozitivă* cu tuberculină precipitată, n'au prezentat nici cea mai mică reacțiune la instilațiunea în sacul conjunctival de tuberculină precipitată, care a stat timp de 24 ore la 37° în contact cu suc gastric artificial amestec care în urmă a fost neutralizat și încălzit la 100°.

2. 3 bolnavi, de asemenea cu oftalmo-reacțiune la tuberculină *intens pozitivă*, au prezentat la instilațiunea unui amestec de tuberculină cu pepsină (fără acid clorhidric), tratat în același mod ca și amestecul I, o reacțiune mai slabă într'un caz, mult mai slabă în celelalte două, de cât aceia obținută cu tuberculină neatacată.

3. 2 bolnavi cari au reacționat *intens* la instilația prealabilă de tuberculină, au prezentat o reacțiune foarte intensă la instilația de amestec de tuberculină cu HCl, tratat în același mod ca și primele două amestecuri.

Rezultă deci din aceste cercetări că pepsina cu acid clorhidric distruge complet tuberculina la 37° (24 ore).

Pepsina singură atenuează mult acest produs, fără să-l distrugă complet, iar acidul clorhidric n'are nici o acțiune asupra tuberculinei.

B. Acțiunea tripsinei în mediu alcalin asupra tuberculinei precipitate.

Am făcut două amestecuri :

1. Tripsină 0,10 ctgr.; *t. pr.* $\frac{1}{10}$ — 1 cc.; carbonat de sodiu $\frac{5}{1000}$ —0 cc.

2. Amestec martor: *t. pr.* $\frac{1}{10}$ —1 cc.; carbonat de sodiu $\frac{5}{1000}$ —9 cc.

Am lăsat ambele amestecuri la 37° timp de 24 de ore. Am încălzit în urmă în 100° și am neutralizat cu acid clorhidric.

După 24 de ore la 37° am constatat în ambele epruvete, un precipitat floconos, care nu conținea nici un agent microbian și care dispărea aproape complet după încălzire și neutralizare.

Am ales printre bolnavii cari aveau o afecțiune tuberculoasă oare-care, două serii la cari oftalmo-reacțiunea practică cu câte-va zile înainte, era intens pozitivă.

Seria I. 8 bolnavi cu OR intens pozitivă în conjunctiva dreaptă Instilația ulterioară a conj. stângă cu primul amestec (T—tr.—Co₃Na₂).

1. A. B. *Morbul lui Poll.*

24 Aprilie, OR dr. +++ cu t. pr. $\frac{1}{1000}$.

27 Aprilie, OR stg. — cu amestecul I.

2. G. R. *Spondilită tuberculoasă.*

24 Aprilie, OR dr. +++ cu t. pr.

27 Aprilie, OR stg. — cu amestecul I.

3. D. S. *Pleuresie sero-fibrinoasă.*

24 Aprilie, OR dr. +++ cu t. pr. $\frac{1}{1036}$.

27 Aprilie, OR stg. — cu amestecul I.

4. M. S. *Pl. sero-fibr.*

24 Aprilie, OR dr. +++ — t. pr. $\frac{1}{1000}$.

27 Aprilie, OR stg. — cu amestecul I.

5. M. I. *Tuberculoză pulm. incipientă.*

28 Octomb., OR Jr. +++ t. pr. $\frac{1}{1000}$.

12 Noiembrie, OR stg. — cu amestecul I.

6. R. B. *Enterită tbc.*

6 Nov., OR dr. +++ cu t. pr. $\frac{1}{1000}$.

12 Nov., OR stg. — cu amestecul I.

7. E. R. S. *Pleuserie sero-fibrinoasă.*

6 Nov., OR dr. +++ cu t. pr. $\frac{1}{1000}$.

12 Nov., OR stg. — cu amestecul I.

S. C. N. *Reum. cronic.*

6 Nov., OR dr. +++ cu t. pr. $\frac{1}{1000}$.

12 Nov., OR stg. — cu amestecul I.

Seria II. 6 bolnavi cu reacțiune pozitivă la dreapta. Instilație conj. stângă cu al doilea amestec (tr.—Co₃Na₂).

(Pleuro-peritonită, pleuresie sero-fibrinoasă, tuberculoză pulmonară).

Toți acești bolnavi au prezintat reacțiune pozitivă intensă după instilația amestecului II.

Tripsina deci, în mediu alcalin, distruge complet substanța specifică din tuberculina precipitată. Această acțiune nu este datorită carbonatului de sodă, rezultatele obținute la seria II-a de bolnavi o probează.

După cum vedem deci, atât pepsina cât și tripsina pot distruge complet substanța specifică din tuberculină.

Rezultatele variabile la cari au ajuns diferiți autori, se pot explica în modul următor :

Distrușgerea tuberculinei introduse pe cale digestivă de-
pinde de cantitatea de ferment digestiv care se află în
momentul acela în stomac sau în intestin.

Ast-fel se explică cum Freymouth a obținut numai în
unele cazuri reacțiune termică la tuberculină introdusă în tubul
digestiv.

În ceia-ce privește necesitatea neutralizării prealabile a aci-
dului clorhidric cu bicarbonat de sodă, această precauțiune nu
este suficientă pentru a împiedica distrușgerea tuberculinei, de
oare-ce pepsina singură poate atenua mult eficacitatea ei.

Nici întrebunțarea capsulelor gelodurate Moeller nu împie-
dică ca tuberculina să fie distrușă, de oare-ce am văzut că
și tripsina are o acțiune destructivă manifestă asupra tuberculinei.

Din punctul de vedere al diagnosticului tuberculozei prin
tuberculină pe cale digestivă s'a sfătuit să se întrebunțeze această
metodă, mai ales în cazurile în cari vrem să facem proba la
tuberculină fără știrea bolnavului.

Având în vedere însă variabilitatea gradului de distrușgere a
tuberculinei în stomac și intestin, care depinde după cum am
văzut de cantitatea pepsinei, acidul-clorhidric și a tripsinei aflate
în momentul ingestiei, credem că această metodă nu este
sigură. Dacă o reacțiune pozitivă ne poate da o indicațiune,
o reacțiune negativă nu ne poate spune dacă un individ este
sau nu tuberculos, și această nesiguranță se prezintă mai
mult de cât pentru injecțiunea sub-cutană.

Este nerațional deci, având în vedere variabilitatea modului
de a reacționa a tuberculoșilor chiar la injecțiunea sub-cutană,
să mai adăogăm pe lângă aceasta încă o cauză de eroare, în
distrușgerea mai mult sau mai puțin completă a tuberculinei
în stomac sau intestin.

IV. Acțiunea tuberculei pe cale respiratorie asupra organismului tuberculos.

Primele cercetări în acest sens au fost făcute de Jakob. Acest autor a întrebuițat, cu rezultate nule de altminteri, tuberculina în injecțiune intra-bronchială pentru tratamentul tuberculozei.

Kapralik și von Schroeter arată că organismul tuberculos uman reacționează termic la inhalatiunea de tuberculină. Pe când însă indivizii cari prezintă un focar pulmonar activ, reacționează la 30 mgr.¹⁰ de tuberculină în inhalatiune, cei cari au un focar închis sau cari prezintă o leziune tuberculoasă extra-pulmonară, nu fac ascensiunea termică de cât la doza de 250 mgr.

Această diferență arată cât este de slabă rezorptiunea la nivelul mucoasei respiratorii.

Cercetările au fost reluate pe o scară mai întinsă de Bandelier, care a întrebuițat tuberculina pe cale respiratorie în 38 de cazuri.

Doza de tuberculină brută la care reacționează un tuberculos este, după acest autor, de 20—40 mgr. Sunt însă indivizi care nu prezintă reacția de cât la 100—150 mgr.

În 5 cazuri de tuberculoză vindecată (fără tratament prin tuberculina), autorul n'a putut obține ascensiunea termică chiar cu 1 cc. tuberculină brută în inhalatie.

Aceste rezultate concordă cu cele ce Bandelier a obținut la acești bolnavi vindecați, întrebuițând calea sub-cutană.

V. Acțiunea tuberculei în instilațiune conjunctivală asupra organismului tuberculos (Oftalmo-reacțiunea)

În ședința din 15 Mai 1907, a societății Medicale din Berlin, Wolff-Eisner a arătat că instilând o picătură de o soluțiune de tuberculină veche în sacul conjunctival al unui individ tuberculos, după câte-va ceasuri mucoasa oculară începe să reacționeze; după 24 ore se constată o reacțiune intensă a conjunctivei constând în iperemie, edem sub-mucos și secrețiune.

Această reacțiune nu se întâlnește de cât la tuberculoși. Individul normal, acel care nu are în organism nici un focar de tuberculoză, nu posedă proprietatea de a reacționa la tuberculină.

Având în vedere această specificitate, de la început Wolff-Eisner a stabilit o importanță diagnostică oftalmo-reacțiunii, metodă care în urma cercetărilor ulterioare, a devenit de un interes diagnostic considerabil. De asemenea, încă de la primele comunicări, acest autor a stabilit o relațiune între gradul reacțiunii și acel al leziunii tuberculoase, ca și între gradul reacțiunii și rapiditatea evoluțiunii focarului de tuberculoză. Pe lângă deci valoarea sa diagnostică, Wolff-Eisner a susținut de la început că oftalmo-reacțiunea are și un interes pronostic.

Prima sa comunicare a rămas pentru un moment necunoscută în Franța, de aceia când Calmette, la 17 Iunie 1907, a comunicat la *Academia de Științe din Paris oculo-reacțiunea sa* la tuberculină, acest din urmă autor a fost considerat mult timp ca cel care a observat pentru prima dată fenomenul conjunctival la tuberculoși.

Această descoperire se datorește însă lui Wolff-Eisner.

Cercetările cari au urmat mai ales în Germania, comunicării acestui autor, au stabilit pe deplin specificitatea oftalmo-reacțiunii.

Sunt foarte numeroase lucrările care au apărut asupra acestei reacțiuni; marea majoritate a autorilor au recunoscut, în urma rezultatelor obținute, că atunci când reacțiunea la instilația conjunctivală de tuberculină este pozitivă, valoarea ei este incontestabilă. Ori-ce reacțiune conjunctivală netă denotă, după marea majoritate a autorilor, existența unui focar de tuberculoză în organism.

Ast-fel, curând după descoperirea lui Wolff-Eisner, Letulle a găsit în 66 de cazuri de tuberculoză, de 63 de ori reacțiune pozitivă. La concluziuni analoge ajung, puțin timp după Wolff-Eisner, Dufour și Comby la copii, Jean Lépine în psihiatrie, Bazy în chirurgie.

Statisticele lui Citron (90 de cazuri), von Eppenstein (226 cazuri), Schenck și Seiffert (100 de cazuri); Cohn (130 de cazuri), și încă multe altele, confirmă valoarea diagnostică a oftalmo-reacțiunii stabilite de Wolff-Eisner.

Slătineanu aduce o statistică de 150 de cazuri de indivizi tuberculoși sau netuberculoși, asupra cărora a practicat oftalmo-reacțiunea. Existența unui focar de tuberculoză pulmonară a fost controlat la majoritatea bolnavilor, cari nu aveau bacili în spută, prin injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

În general oftalmo-reacțiunea a fost pozitivă la marea majoritate a tuberculoșilor, și negativă la majoritatea indivizilor netuberculoși cu excepțiunile următoare: 4 cazuri de tuberculoză cu reacțiune termică pozitivă, cari nu au reacționat la oftalmo-reacțiune, și 4 cazuri de alte boale de cât tuberculoza, cari au prezentat oftalmo-reacțiune, deși proba injecțiunii sub-cutane a fost negativă.

Sunt puțini acei cari au contestat valoarea diagnostică a oftalmo-reacțiunii. Argumentele pe cari ei se bazează, sunt aceleași, ca cele de cari se servesc autorii cari contestă specificitatea reacțiunii termice la injecțiunea sub-cutană.

Ast-fel se citează cazuri de tuberculoză confirmată înaintată în cari oftalmo-reacțiunea a fost negativă, după cum se aduce ca exemple cazuri în cari, cu o oftalmo-reacțiune pozitivă, nu s'a constatat clinicește nici un focar de tuberculoză.

S'a mai combatut încă valoarea oftalmo-reacției pentru diag-

nosticul tuberculozei de unii autori, cari au pretins că există oare-cari infecțiuni acute, ca *reumalismul și febra tifoidă*, în cari reacțiunea este constant pozitivă.

Vom vedea în partea specială a acestui capitol valoarea a acestor argumente.

Vom reveni asupra acestei chestiuni, când vom discuta valoarea diagnostică a oftalmo-reacțiunei.

1. Technica oftalmo-reacțiunii.

Technica oftalmo-reacțiunei este foarte simplă, anume aceea a ori-cărei instilațiuni conjunctivale. După ce ne asigurăm că ochiul asupra căruia vrem să practicăm oftalmo-reacțiunea, nu prezintă nici o leziune, se instilează 2—3 picături de soluțiune de tuberculină în sacul conjunctival, având precauțiunea de a menține capul bolnavului 1—2 minute în poziție orizontală.

În privința concentrațiunei soluțiunei, Wolff-Eisner întrebuița la început o diluțiune de tuberculină brută 10^o‰. Toate cercetările ulterioare ale acestui autor au fost făcute cu soluțiunei la 0,8—1^o‰, suficiente pentru a provoca o reacțiune apreciabilă.

Calmette, pentru a îndepărta glicerina din tuberculina brută, recomandă tuberculina precipitată cu alcool. Această tuberculină purificată este întrebuițată de acest autor în soluțiune de 1^o‰.

Primele cercetări ce am făcut asupra oftalmo-reacțiunei au fost întreprinse cu o soluțiune de 1^o‰ tuberculină precipitată prin alcool, după procedeul descris într'un capitol anterior. M'am convins în urmă că o concentrație atât de forte nu este necesară, și că putem obține reacțiune net apreciabilă cu $\frac{1}{1000}$ și $\frac{1}{2000}$ tuberculină precipitată.

În toate experiențele noastre asupra oftalmo-reacțiunei, cât și în cea mai mare parte din cercetările ce am întreprins pe animale asupra tuberculinei, ne-am servit exclusiv de tuberculina precipitată, voind să avem cât posibil mai pură substanța specifică din acest product. Este incontestabil că, după precipitarea cu alcool, multe din substanțe, în afară de cea

specifică, se găsește în precipitat, dar prin acest procedeu puteam îndepărta cel puțin unele din ele, cari ar fi putut să ne facă dificilă une-ori interpretarea rezultatelor noastre (1).

2. Simptomatologia oftalmo-reacțiunii.

În general 6—24 ore după instilațiunea conjunctivală, practicată la un tuberculos pulmonar cu leziuni puțin întinse, apare o iperemie conjunctivală care merge crescând în orele următoare. În același timp, dacă reacțiunea este suficient de intensă, se constată în sacul conjunctival un exudat sero-purulent puțin abundent și apare o ușoară ipertrofie a foliculilor conjunctivali. Într'un grad mai intens de reacțiune, exudatul este mai abundent, mai consistent, iar în țesutul sub-conjunctival se formează un edem mai mult sau mai puțin intens (chemosis).

Ca fenomene subiective majoritatea bolnavilor se plâng, când reacțiunea este suficient de intensă, de o ușoară jenă locală (o senzație de corp străin în conjunctivă), și chiar une-ori dureri mai intense.

Aceste diferite grade de reacțiune variază atât după întinderea leziunii tuberculoase, sau mai bine zis după gradul de sensibilizare în care se găsește individul, cât și după concentrațiunea soluțiunii.

În ce privește gradul leziunii în raport cu intensitatea oftalmo-reacțiunii, vom reveni în paragraful umător.

Concentrațiunea soluțiunii are o importanță practică însemnată, de oare-ce cu soluțiunea recomandată de Calmette reacțiunea este une-ori foarte intensă, ea poate să dureze prea mult timp și să dea naștere la accidente.

Cum întrebuițăm această metodă în pur interes diagnostic, nu avem nevoie de cât de soluțiuni suficient de concentrate pentru a provoca o reacțiune apreciabilă. Soluțiunea de 1—2 % tubercuiină brută, sau aceia de 1—2/1000 tuberculină pre-

(1) S. Irimescu a încercat oftalmo-reacțiunea la tuberculoși cu para-tuberculină extrasă din timoteu.

În majoritatea cazurilor reacțiunea a fost pozitivă. Acțiunea para-tuberculinei însă, este mai slabă de cât cea a tuberculinei; este nevoie, în adevăr, de soluțiune mai concentrată, și reacțiunea este în general mult mai puțin pronunțată.

cipitată, este suficient de concentrată pentru diagnosticul tuberculozei prin această metodă.

O reacțiune mijlocie începe să diminueze după 48—72 ore. Retrocedarea merge progresiv, astfel încât în a 6-a—7-a zi nu se mai poate constata nici o reacțiune conjunctivală.

Această descripțiune corespunde unei oftalmo-reacțiunii obicinuite la un tuberculos cu leziuni puțin înaintate. Variabilitatea gradului de reacțiune conjunctivală la tuberculină este enormă, și ni se pare greu să stabilim un tip normal de reacțiune.

Sunt în adevăr bolnavi la cari reacția începe foarte de vreme, este foarte puțin accentuată și dispăre repede. Alții la cari reacția nu apare de cât după 24 ore și durează puțin timp. La alți bolnavi în fine, oftalmo-reacțiunea, foarte intensă, începe repede după instilațiune, și ajunge la un grad înaintat, durând foarte mult timp.

Am avut ocaziunea să observăm mulți bolnavi tuberculoși, mai ales din acei cu leziuni tuberculoase locale (osoase, ganglionare, pleuresii și pleuro-peritonită tuberculoasă etc.), la cari reacțiunea era destul de accentuată la 3—4 ceasuri după instilațiune, prezintă maximum la a 24-a oră și avea o durată de 12—15 zile.

Am observat de asemenea mai mulți bolnavi, la cari reacțiunea a durat mai mult de cât atât, la 2 din ei până la 30 de zile din momentul instilațiunii.

* * *

Având în vedere ușurința cu care ochiul opus reacționează la o infecțiune care a atins un singur ochiu, s'a pus întrebarea dacă în unele cazuri nu ar fi posibil ca și conjunctiva opusă să prezinte, în urma instilațiunii făcute de o singură parte, o ușoară reacțiune.

Wolff-Eisner afirmă că numai în rari cazuri a putut observa o slabă hiperemie de partea opusă ochiului instilat. Cum nu există căi limfice de comunicare între cele două conjunctive, este exclusă posibilitatea unei transmisiuni a tuberculinei pe această cale, și este mai probabil că reacțiunea conjunctivei

opuse este datorită unei urme de tuberculină pe care bolnavul a transportat-o cu mâna.

Cohn admite că instilațiunea într'o singură conjunctivă, dacă nu provocă o reacțiune de partea opusă, cel puțin produce o stare de sensibilizare a acesteia din urmă, care face ca la o a doua instilațiune practică în ochiul care nu a fost instilat, conjunctiva să reacționeze intens. Dacă se constată une-ori o astfel de sensibilizare a ochiului opus, ea ar putea fi mai logic explicată prin trecerea pe cale externă a unei urme de tuberculină din conjunctiva instilată în cea opusă.

Modul cum reacționează un individ tuberculos la tuberculina instilată în sacul conjunctival este variabilă. Se poate stabili cu dificultate mai multe tipuri de reacțiune, între cari există o serie de tipuri de trecere.

Tipul I-ii. (Normaltypus al lui Wolff Eisner). Inceputul reacțiunii este constatabil la a 4-a—6-a oră după instilațiune. Reacțiunea ajunge la maximum după 20—24 ore, durează în această stare în timpul celei de a 2-a zi, și începe să scadă 48 de ore împlinite de la data instilațiunii.

În general după 5—7 zile, nu se mai constată nici un semn de reacțiune.

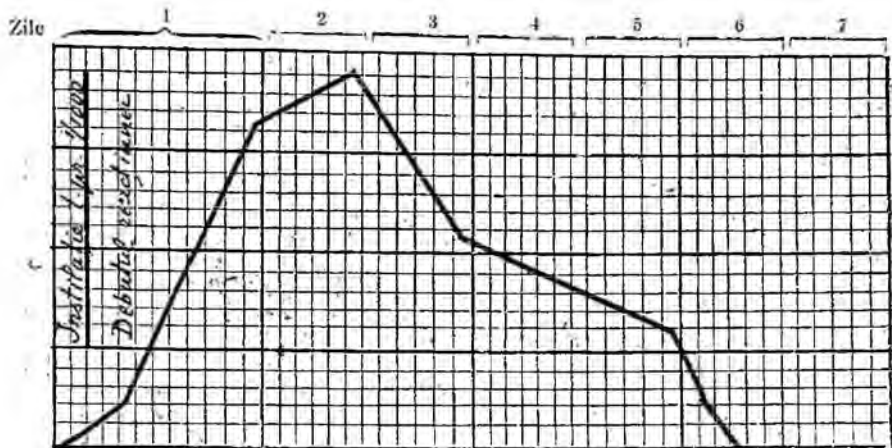
Tot în acest tip normal trebuie să intre varietatea foarte intensă, cu începutul la a 3-a—5-a oră, care ajunge repede la un grad înaintat, și care durează mai mult de 7 zile, până la 15—30 zile de la data instilațiunii.

Tipul I se observă mai ales în tuberculoza pulmonară incipientă, pleuresia și pleuro-peritonita tuberculoasă, tuberculozele localizate, la suspecti și normali clinicești.

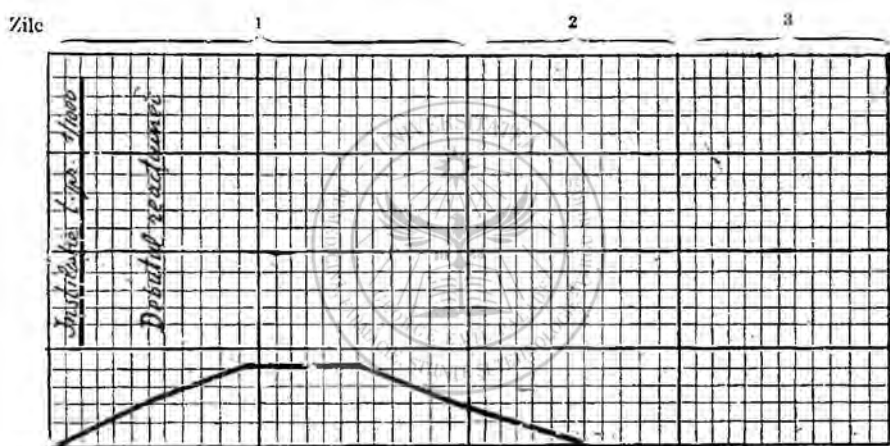
Tipul al II-lea. (Schnellreaktion a lui Wolff-Eisner). Inceputul reacțiunii în acest tip se constată aproximativ la a 6-a oră. Maximul se stabilește în a 10-a oră și durează cel mult 2 zile. Gradul reacțiunii în acest tip este puțin intens.

Tipul al II-lea se întâlnește în tuberculoza de gradul al III-lea și indică după Wolff-Eisner un pronostic defavorabil.

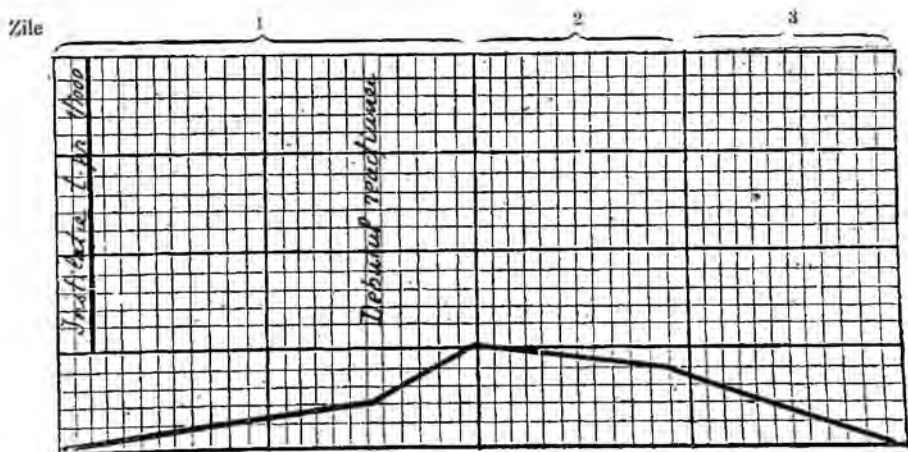
Tipul al III-lea. (Spätreaktion a lui Wolff-Eisner). În acest tip intră două varietăți:



Grafica XXVI. — Oftalmoreacțiunea. — Tipul I



Grafica XXVII. — Oftalmoreacțiunea. — Tipul II



Grafica XXVIII. — Oftalmoreacțiunea. — Tipul III, varietatea 1.



1) O primă varietate, cu începutul la a 24-a oră, care durează 2—3 zile;

2) O a doua varietate, la care începutul se manifestă la 6 ore după instilațiune. Reacțiunea este bine apreciabilă după 48 ore și are o durată lungă, până la 3—4 săptămâni. Gradul acestor 2 varietăți de reacțiune este puțin intens, și denotă după același autor, existența unui focar inactiv de tuberculoză.

(Vezi graficele No. 26, 27 și 28)

* * *

Se pune întrebarea dacă tuberculina instilată poate fi resorbită în organism. Wolff-Eisner, în primele sale comunicări, a atras atenția că se observă rare-ori ușoară ascensiune termică după instilațiunea conjunctivală. Această reacțiune generală este însă puțin intensă, așa în cât ea trece de obicei nebăgată în seamă.

Intr'un singur caz am observat o reacțiune mai intensă după instilațiunea de o soluțiune concentrată de tuberculină. Este singurul bolnav, la care reacțiunea generală ne-a atras atențiunea prin intensitatea sa. Ascensiunea termică așa de pronunțată este extrem de rară, și condițiunile locale pe care trebuie să le îndeplinească organismul pentru ca ea să se producă nu sunt determinate.

3. Oftalmo-reacțiunea în tuberculoza pulmonară. Gradul și evoluțiunea reacțiunii dupe întinderea procesului tuberculos. Valoarea pronostică a reacțiunii conjunctivale.

Am spus deja că modul cum reacționează conjunctiva unui individ tuberculos la instilațiunea de tuberculină, variază după întinderea focarului tuberculos. Alături de un bolnav care prezintă reacțiune tipică, tipul normal al lui Wolff-Eisner, adică reacțiune intensă, cu începutul dupe 4—6 ore, găsim tuberculoși pulmonari cari prezintă reacțiune slabă și precoce, alții reacțiune slabă și tardivă.

Sunt pe de altă parte indivizi, cari deși cu leziuni tuberculoase manifeste, nu reacționează cât de puțin la instilațiunea conjunctivală de tuberculină.

Este un fapt bine stabilit de toți autorii cari au făcut cer-

cetări mai întinse asupra oftalmo-reacțiunii, că tuberculoșii înaintați cu leziuni pulmonare întinse, și în condițiuni generale rele nu reacționează, sau prezintă o reacțiune slabă în majoritatea cazurilor la tuberculina instilată în conjunctivă.

Precentul reacțiunii pozitive la tuberculină scade în proporție directă cu gradul leziunii tuberculoase. După Wolff-Eisner, pe când tuberculoșii din primul stadiu, prezintă reacțiune pozitivă în 80% din cazuri, cei de stadiul al 2-lea reacționează în proporție de 60%, iar cei cu leziuni întinse, cu caverne, (gradul al 3-lea) în proporție de 30%.

A. Fränkel dă ca procent de reacție pozitivă în gradul al 3-lea de tuberculoză pulmonară cifra de 45%.

Am încercat oftalmo reacțiunea în 55 de cazuri de tuberculoză pulmonară în diferite stadii.

Reacțiunea a fost pozitivă în 43 de cazuri adică în proporție de 89%.

Bolnavii pe care am experimentat se pot repartiza în modul următor:

		OR +	OR -
Stadiul I	17	14	3
" al II-lea	27	25	2
" al III-lea	11	4	7

În tabloul I, II și III, dăm detaliat rezultatele obținute în fie-care din cazuri.

TABLOUL I

Tuberculoză pulmonară I-iul stadiu

No.	Numele	Examenul clinic	Rezultat
1	C. S.	Indur. vârf. pulm. dr.	+++
2	F. O.	" " " "	+++
3	O. G.	" " " stg.	+++
4	A. B. B.	" " " "	+++
5	A. G.	" " " "	+++
6	I. M.	" " " "	+++
7	Z. P.	" " " dr.	-
8	I. N.	" " " stg.	+
9	I. D.	" " " dr.	-
10	M. P.	" " " "	-
11	I. N.	" " " "	+++
12	C. B.	" " " stg.	+++
13	S. C.	" " " dr.	+
14	L. N.	" " " "	+
15	F. N.	" " " "	++
16	M. S.	" anibele vârfuri	+
17	E. M.	" vârful drept	+++

TABLOUL II
Tuberculoză pulmonară în stadiul al II-lea

No.	Numele	Observații	Spută	Resultat
18	F. I. . . .	Raluri vârful drept	bacili	++
19	D. B. . . .	" " "	"	+++
20	M. O. . . .	" " stâng	"	+++
21	S. R. . . .	" " drept	bacili	+++
22	E. C. . . .	" " "	"	+++
23	S. Gr. . . .	" ambele vârfuluri	"	+++
24	A. N. . . .	" " "	"	+++
25	G. C. . . .	" " "	"	+
26	S. S. . . .	" discret la v. dr.	neg	+
27	S. I. . . .	" groase la am. v.	bacili	—
28	I. P. . . .	" " " v.	"	+++
29	A. S. . . .	" vârful drept	"	+++
30	I. S. . . .	" " "	—	+++
31	S. I. . . .	" ambele vârfuluri	—	+++
32	I. B. . . .	" groase la am. v.	—	+++
33	M. A. . . .	" la ambele v.	—	+++
34	B. N. . . .	" la vârful drept	—	+++
35	R. G. . . .	" " "	"	+++
36	A. F. . . .	" la ambele v.	bacili	+++
37	R. T. . . .	" " " v.	"	+++
38	R. T. . . .	" la vârful drept	"	+++
39	S. T. . . .	Les. mitrală pl. duble	"	+++
40	S. I. . . .	Raluri la ambele v.	bacili	+++
41	M. T. . . .	" vârful drept	"	+++
42	S. I. . . .	" ambele vârfuluri	"	+++
43	R. P. . . .	" vârful drept	"	+++
44	I. S. . . .	" vârful stâng	"	—

TABLOUL III
Tuberculoză pulmonară stadiul al III-lea

No.	Numele	Observații	Spută	Rezultat
45	E. P. . . .	Caverne la ambele vârfuluri	bacili	+
46	V. C. . . .	Cavernă vârful drept Adizon	bacili	—
47	A. C. . . .	Cavernele vârfului drept	bacili	+
48	L. B. . . .	Caverne la ambele vârfuluri	—	+++
49	D. S. . . .	" " " "	—	—
50	I. S. . . .	" " " "	—	—
51	A. S. . . .	Cavernă la vârful drept	—	—
52	I. P. . . .	" " " "	—	—
53	I. L. . . .	Caverne la ambele vârfuluri	—	—
54	R. C. I. . . .	Cavernă Pyopneumotorex	—	—
55	T. S. . . .	Caverne la ambele vârfuluri	—	+++

După cum vedem, tuberculozii de gradul al doilea și al 3-lea au reacționat în proporție mai ridicată de cât aceia indicată de Wolff-Eisner.

* * *

În tratatul său asupra oftalmo-reacțiunii, Wolff-Eisner insistă asupra faptului că existența sau gradul reacțiunii conjunctivale la tuberculină nu depinde atât de întinderea leziunii, cât de modul cum poate rezista individul la infecțiunea tuberculoasă.

Cu cât un organism este mai capabil să lupte contra infecțiunii tuberculoase, cu atât intensitatea oftalmo-reacțiunii este mai mare. Dacă gradul de rezistență al individului este slab, oftalmo-reacțiunea este puțin intensă.

În sens strict deci, nu de gradul leziunii, ci de puterea de a reacționa a organismului contra infecțiunii depinde intensitatea oftalmo-reacțiunii. Cum însă în general evoluțiunea rapidă a tuberculozei pulmonare, denotă o rezistență slabă a organismului, procentul de oftalmo-reacțiune pozitivă este mai mare în tuberculoza incipientă și cu atât mai mic, cu cât leziunea este mai înaintată.

Ast-fel se explică, după Wolff-Eisner, pentru ce există indivizi tuberculoși în primul grad, cari nu reacționează la tuberculină, și alți bolnavi cu leziuni foarte înaintate, cari prezintă oftalmo-reacțiune foarte intensă.

Primii sunt indivizi (rari incontestabili), cari deși la începutul infecțiunii tuberculoase, prezintă un grad de rezistență mic, și de aceia la acești bolnavi evoluțiunea leziunii este rapidă. Ultimii sunt acei cari au încă un grad înaintat de rezistență chiar în momentul în care leziunea este întinsă, din care cauză evoluțiunea tuberculozei lor este lentă.

Această parere care stabilește cu prea multă precizie relațiunea între intensitatea oftalmo reacțiunii și puterea de rezistență a organismului contra infecțiunii tuberculoase, nu are suficiente fapte de observațiune pe care să fie bazată. Este mult mai rațional să admitem că tuberculozii în stadiul al

3-lea sunt în majoritate imunizați prin substanțele toxice analoge cu tuberculina secretate continuu în focarul tuberculos, stare de imunitate care nu există la tuberculoșii din primul stadiu.

Este probabil că, la nivelul focarului tuberculos sunt secrete două feluri de substanțe, unele sensibilizante altele imunizante.

Experiențele pe animale făcute cu diverse antigene au arătat că organismul a două animale de aceeași specie, de aceeași greutate, inoculate cu aceeași doză zilnică de antigen, poate să nu reacționeze în același mod. Unul se sensibilizează, așa în cât moare dupe a 5-a — 6-a injecțiune, altul din contră se poate imuniza și suportă doze de antigen din ce în ce mai mari.

În afară de doza sensibilizantă și intervalul dintre injecțiuni, nu se cunosc suficient factorii care determină sensibilizarea sau imunizarea a două organisme, pe cât aprecieabil identice.

Dacă aceasta este adevărat pentru experiențele pe animale, unde cunoaștem atât doza sensibilizantă cât și intervalul dintre injecțiuni, variabilitatea sensibilizării este cu atât mai de înțeles pentru organismul uman tuberculos, pentru care aprecierea acestor doi factori nu ne este posibilă.

Faptul că există tuberculoși de gradul al 3-lea cari prezintă încă oftalmo-reacțiune pozitivă, și că, pe de altă parte găsim indivizi în stadiul I-ii de tuberculoză pulmonară care nu reacționează la instilația de tuberculina, nu poate demonstra, în starea actuală a cunoștințelor noastre, de cât un singur lucru: primii nu s'au găsit în condițiunile necesare pentru a se imuniza prin toxinele elaborate de focarul tuberculos pentru tuberculina, iar cei din urmă nu au fost capabili să se sensibilizeze prin aceleași substanțe.

Dacă vream să dăm explicațiuni mai detaliate, riscăm să nu avem nici un fapt științific, care să ne poată servi de argument.

Dacă în adevăr mecanismul oftalmo-reacțiunii rezidă pur și simplu pe existența unei stări anafilactice a organismului pentru tuberculină, ar fi rațional să considerăm mai repede că bolnavii cari reacționează mai intens, adică acei mai sensibilizați, vor prezenta o evoluțiune mai rapidă a tuberculozei, deci contrar părerei lui Wolff-Eisner. Dar aceasta este o simplă supozițiune, ea nu este demonstrată cu fapte suficiente.

În rezumat deci, în faza în care au ajuns cercelările asupra sensibilității organismului tuberculos la tuberculină, nu este științific să tragem altă concluziune de cât aceea că, în momentul în care organismul tuberculos reacționează la insulizațiunea de tuberculină, el prezintă un oare care grad de sensibilizare.

Este probabil însă că acest grad de sensibilizare variază foarte mult dintr'un moment într'altul în cursul evoluțiunii tuberculozei. Nu putem deci recunoaște de cât o valoare pronostică relativă acestui mijloc de diagnostic, adică după cum nu putem conchide din faptul că un tuberculos a reacționat intens, că evoluțiunea leziunii va fi lentă, tot așa nu putem trage concluziunea dintr'o oftalmo-reacțiune slabă sau nulă, că pronosticul este foarte defavorabil.

4. Oftalmo-reacțiunea în tuberculoza osoasă, ganglionară, cutanată.

Am încercat oftalmo-reacțiunea în 22 de cazuri de tuberculoză osoasă, 3 cazuri de lupus, 6 cazuri de tuberculoză ganglionară și un caz de tuberculoză cecală.

În toate 32 de cazuri, oftalmo-reacțiunea a fost pozitivă.

Majoritatea acestor bolnavi nu prezintau leziuni pulmonare.

Se remarcă deci constanța reacțiunii conjunctivale în tuberculoza localizată, față de procentul obținut în tuberculoza pulmonară, chiar în primul stadiu de infecțiune în care acest procent este maxim.

Iată tabloul detaliat al cazurilor de tuberculoză localizată asupra cărora am practicat oftalmo reacțiunea :

TABLOUL IV

Tuberculoză osoasă, ganglionară, cutanată, intestinală.

No.	Numele	Observațiuni	Rezultat
54	E. P.	Morbul lui Pott; abces rece	+
55	M. T.	Coxotuberculoză	+
56	A. B.	Tuberculoză cecală	+
57	P. S.	Pott	+
58	D. D.	Lupus tuberculos	+
59	C. I.	Lupus tuberculos	+
60	M. N.	Adenite tbc. multiple	+
61	P. M.	Pott. Addison	+
62	R. C.	Artrită scapulo-hum. tbc.	+
63	A. B.	Pott. abces rece	+
64	G. R.	Spondilită tbc.	+
65	L. S.	Tuberculoză osoasă	+
66	N. C.	Tuberculoză articulară	+
67	M. M.	Spondilită tbc.	+
68	V. M. V.	Artrită tbc. genuchiu stg.	+
69	N. H.	Fistule cut. tbc.	+
70	M. S. N.	Artrită tbc. genuchiu stg.	+
71	L. B.	Pott	+
72	S. S.	Adenopatie tbc. cervicală	+
73	S. L.	Lupus tuberculos	+
74	. T.	Adenopatie tbc. cervicală	+
75	D. C.	Pott	+
76	M. I.		+
77	E. G.		+
78	M. V. E.	Coxotuberculoză	+
79	D. D.	Artrită tbc. tibio-tars.	+
80	L. P. R.	Artrită tbc. genuchiu dr.	+
81	T. G. Z.	Pott	+
82	A. S.	Fistule perianale	+
83			
84	M. P.	Fistule perianale	+
85	E. P.	Abces rece	+
86	B. C.	Coxotuberculoză	+

5. Oftalmo-reacțiunea în pleurezia sero-fibrinoasă și în pleuro-peritonita tuberculoasă.

Ca și pentru tuberculoza osoasă, cutanată, ganglionară, în tuberculoza pleurală sau pleuro-peritoneală, am obținut în mod constant oftalmo-reacțiunea pozitivă la tuberculină.

Am încercat această reacțiune în 50 de cazuri de pleurezie și pleuro-peritonită tuberculoasă.

În 23 din aceste cazuri, la cari s'a examinat lichidul pleural, s'a constatat limfocitoză pleurală. Atât acești bolnavi, cât și

cei la cari examenul citologic nu s'a făcut, prezintau tipul clasic de pleurezie sero-fibrinoasă tuberculoasă.

În toate aceste cazuri, în proporție de 100% deci, oftalmoreacțiunea a fost pozitivă.

Din 6 cazuri de pleurezie netuberculoasă (3 pleurezii cardiace cu placarde endoteliale în lichid, și 3 pleurezii metapneumonice), am obținut în trei reacțiuni pozitivă și în celelalte trei reacțiune negativă.

În pleuresia și pleuro-peritonita tuberculoasă, cea mai mare parte dintre bolnavi au prezentat tipul I-ii de reacțiune (*normal-typus*), în majoritatea lor varietatea intensă.

Durata reacțiunii a fost în general lungă, 7-15-20 zile.

În nici unul din cazuri nu am observat reacțiunea rapidă sau cea întârziată.

În tabloul V dăm în detaliu rezultatele obținute la fie care din aceste cazuri:

TABLEUL V.—Pleurezie sero-fibrinoasă. Pleuro-peritonită tuberculoasă. Pleurezie cardiacă. Pleurezie seroasă metapneumonică

No.	Numele	Observațiuni ^{*)}	Rezultat
87	A. N.	Limfocitoza lichidului pl. 97%	+
88	M. M.	Limf. lich. pl. 98%	+
89	I. B.	Pleuro-peritonită	+
90	C. V.	Limf. lich. pl. 95%	+
91	D. I. G.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
92	P. I.	Pleuro-peritonită	+
93	D. P.	Pleuro-peritonită	+
94	S. T.	Les. mitr. pl. dr. Endoteliu în lich.	—
95	I. B.	" " " " " " " "	—
96	S. I.	" " " " " " Raluri vârf. dr.	+
97	A. G. I.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
98	I. P. T.	Limfocitoza lich. pl. 90%	+
99	G. N. D.	" " " " " " 90%	+
100	M. S.	" " " " " " 95%	+
101	E. O.	" " " " " " 85%	+
102	I. R. P.	" " " " " " 86%	+
103	N. M.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
104	N. S.	Limfocitoza lich. pl. 85%	+
105	P. S.	" " " " " " 95%	+
106	M. S.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
107	I. M.	" " " " " " "	+
108	E. M.	Limfocitoza lich. pl. 90%	+
109	E. L.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+

^{*)} Bolnavii a căror boală nu este indicată în această rubrică au avut diagnosticul de pleurezie sero-fibrinoasă.

No.	Numele	Observațiuni	Rezultat
110	M. N.	Limfocitoza lich. pl. 90%	+
111	I. V.	" " " " 95%	+
112	I. P.	Stenoză aortică; pleurezie dr.	+
113	S. I.	Bacili în spută	+
114	I. E.	Limfocitoza lich. pl.	+
115	G. D.	Pleur. metapneum. polinocl. 90%	+
116	C. C.	Pleurezie metapneum.	+
117	M. F.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
118	A. F.	Bacili în spută	+
119	M. G.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
120	I. G.	Pleuroperitonită	+
121	I. C.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
122	D. S.	Limf. lich. pl. și peric.	+
123	M. S.	Limf. lich. pl.	+
124	E. G.	Limfocitoza lich. pl.	+
125	I. G.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
126	F. C.	Peritonită tuberculoasă	+
127	F. G.	Bacili în spută	+
128	V. I.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
129	M. C.	Limfocitoza lich. pl.	+
130	C. T.	" " " "	+
131	M. C.	" " " "	+
132	D. S.	Pleurezie sero-fibrinoasă	+
133	M. S.	Limfocitoza lich. pl.	+
134	E. R. S.	" " " "	+
135	B. K.	Pleuro-peritonită	+
136	M. N.	Limfocitoza lich. pl.	+
137	P. I.	Pleuro-peritonită lbc., limfocitoză	+
138	I. L.	Limfocitoza lich. pl.	+
139	F. C.	Pleurezie dublă sero-fibrinoasă	+
140	M. C.	" " " "	+
141	V. I.	" sero-fibrinoasă	+
142	I. C.	" "	+

6. Oftalmo reacțiunea în meningita tuberculoasă și în granulie.

S'a stabilit că în tuberculoza generalizată și în meningita tuberculoasă reacțiunea conjunctivală la tuberculină este negativă.

Nu am încercat această reacțiune de cât în 4 cazuri, 2 de granulie și 2 de meningită tuberculoasă.

În ambele cazuri de granulie reacțiunea a fost pozitivă, dar slabă.

În cele 2 cazuri de meningită tuberculoasă, bolnavii nu au reacționat la tuberculină.

TABLOUL VI
Meningită tuberculoasă. Granulie

No.	Numele	Observațiuni	Rezultat
143	T. I.	Meningită tuberculoasă	—
144	A. A.	" "	—
145	I. C.	Granulie	+
146	V. P.	"	+

7. Oftalmo reacțiunea cu tuberculină în febra tifoidă.

Cohn susține că oftalmo-reacțiunea cu tuberculină în febra tifoidă, este în majoritatea cazurilor (80%) pozitivă. Aceste cercetări au fost întărite de Kraus, Lusenberger și Russ, cari au obținut, din 12 cazuri de febră tifoidă, la 11 reacțiunea pozitivă.

A. Fränkel a explicat această reacțiune în modul următor :

Organismul tificului este sensibilizat prin substanțele albuminoide rezultate din bacterioliza bacilului tific, pentru substanțele albuminoase de orice natură. Tuberculina instilată ar fi activă la tifici prin substanțele de aceeași natură (albuminoide), sau derivate din ele, ce acest produs conține.

Rezultatele autorilor de mai sus sunt în concordanță cu cercetările lui Arloing(1), care a obținut oftalmo-reacție pozitivă cu tuberculină la iepuri impregnați cu toxina tifică.

Wolf-Eisner controlează cercetările lui Cohn pe un număr restrâns de cazuri (8), și găsește în mod constant reacțiune negativă.

În 28 cazuri de febră tifoidă, toate controlate prin sero aglutinare, am încercat oftalmo reacțiunea cu tuberculină. Din 28 de bolnavi au reacționat 10.

În 18 cazuri tuberculina n'a provocat nici urmă de reacțiune.

Procentul de reacțiune pozitivă este deci mult mai mic de cât acel pe care îl dau autorii de mai sus(2).

(1) Bull. des S. de la Soc. de Biologie, 1907.

(2) La rezultate asemănătoare a ajuns M. Ciucă într'o serie mare de cazuri de febră tifoidă (Sp. militar).

Reacțiunea pozitivă în cazurile de febră tifoidă este probabil datorită coexistenței unui focar de tuberculoză nedecelabil cliniceste.

TABLOUL VII. — Febră tifoidă

No.	Numele	Observațiuni	Rezultat
147	I. D.	Nimic pulm. Widal pos.	—
148	T. N.	" " "	+
149	I. O.	" " "	+
150	D. I.	" " "	+
151	S. S.	" " "	+
152	E. I.	" " "	+
153	D. C.	" " "	+
154	A. C.	" " "	+
155	R. Z.	" " "	—
156	D. S.	" " "	—
157	T. L.	Suspect Nimic pulm.	+
158	C. T.	" " "	—
159	G. G.	" " "	—
160	P. M.	" " "	—
161	I. G.	Suspect	+
162	T. N.	Nimic pulm.	—
163	I. O.	Suspect	+
164	I. D.	Nimic pulm.	—
165	S. S.	" " "	+
166	P. S.	" " "	+
167	C. V.	" " "	+
168	C. M.	" " "	+
169	C. I.	" " "	—
170	V. S.	" " "	—
171	I. M.	" " "	—
172	C. C.	" " "	—
173	P. B.	" " "	—
174	G. I. V.	" " "	—

8. Oftalmo reacțiunea cu tuberculină în reumatismul poli-articular acut.

Una din infecțiunile considerate de unii autori ca putând conferi individului netuberculos proprietatea de a reacționa la tuberculină, este reumatismul poli-articular.

Din 10 cazuri de reumatism, în care am încercat oftalmo-reacțiunea, nu am obținut de cât în proporție de 40%, reacțiune pozitivă.

Și pentru această infecțiune, ca și pentru febră tifoidă, proporția este prea mică pentru a admite părerea autorilor de

mai sus, și credem că este mai rațional să explicăm reacțiunea în aceste cazuri, prin asociația unui focar de tuberculoză care a rămas nedagnosticat.

TABLEAUL VIII. — Reumatism poliarticular

No.	Numele	Observațiuni	Rezultat
175	M. O.	Infiltr. vârfului stâng	+
176	M. L.	Nimic pulmonar	—
177	G. I.	" "	—
178	I. B.	" "	—
179	L. Z.	" "	+
190	F. S.	Indur. vârfului drept	+
181	N. P.	Suspect	+
182	E. D.	Nimic pulmonar	—
183	F. M.	" "	—
184	P. M.	Nimic pulmonar	—

9. Oftalmo-reacțiunea cu tuberculină în lepră.

Aceste cercetări sunt expuse într'un capitol ulterior.

10. Oftalmo-reacțiunea în oftalmologie.

Dificultatea întrebuirii acestui metod de diagnostic în oftalmologie constă, pe de o parte în interpretarea rezultatelor, pe de altă parte în accidentele la cari oftalmo-reacțiunea poate da naștere.

Calmette consideră ca o contra-indicațiune ori ce conjunctivită.

Wolff-Eisner crede că se poate întrebuița oftalmo-reacțiunea, chiar atunci când individul prezintă leziuni oculare, cu condițiunea însă de a nu ne servi de cât de soluțiuni foarte diluate la început ($1/100000$), repetând în acelaș ochiu instilațiunea o dată sau de mai multe ori, până ce obținem reacțiune pozitivă.

Dacă din punctul de vedere al accidentelor, metoda lui Wolff-Eisner este bună, ca valoare diagnostică cred că ea este defectuoasă. În adevăr în urma cercetărilor ce am întreprins pe 110 bolnavi atinși de alte afecțiuni de cât tuberculoza, sau pe normali, am ajuns la convingerea că dacă se practică asupra aceleiași conjunctive două sau mai multe instilațiuni de tuberculină, reacțiunea este totdeauna pozitivă. Conjunctiva unui individ netuberculos deci, poate reacționa la

instilațiuni repetate de tuberculină, de unde deducem că o reacțiune conjunctivală la a 2-a-3-a instilațiune, nu are nici o valoare diagnostică.

Aceste cercetări vor fi expuse în detaliu, într'un paragraf ulterior.

11. Oftalmo-reacțiunea în pediatrie.

La copii reacțiunea oculară la tuberculină a fost încercată pentru prima dată pe o serie mare de cazuri de Dufour și Comby (1907).

Comby insistă între altele asupra pericolelor oftalmo-reacțiunii, când se întrebuintează soluțiune prea concentrată (t. pr. 1^o/₁₀₀ Calmette). H. Eppenstein recomandă soluțiuni mai diluate chiar de cât cea de 1^o/₁₀₀ tuberculină brută. Cu această din urmă concentrațiune în adevăr, autorul a observat accidente.

După majoritatea autorilor cari s'au ocupat de reacțiunea conjunctivală la copii, această metodă are o valoare diagnostică incontestabilă.

G. Badralexi (1) a făcut oftalmo-reacțiunea în 240 de cazuri (până la 15 ani). Din acești bolnavi 118 erau clinicește tuberculoși, și 122 atinși de alte afecțiuni.

Oftalmo-reacțiunea a fost pozitivă și confirmată prin date clinice și necropsie în 10 cazuri de meningită tuberculoasă și un caz de tuberculoză generalizată.

La 104 copii clinicește tuberculoși, oftalmo-reacțiunea a fost constant pozitiv.

Din 122 de copii considerați clinicește ca netuberculoși, 7 au reacționat la instilațiunea conjunctivală.

Autorul conchide că oftalmo-reacțiunea pare să fie superioară tuturor celoralte metode pentru diagnosticul precoce al tuberculozei.

Dăm în tabloul IX rezultatele obținute prin această metodă în 110 cazuri, statistică ce a avut bună-voința să ne pună la dispoziție d-nul dr. Iacobson (2).

(1) Teză, București (Prof. N. Tomescu).

(2) Policlinica Așezămintelor Brâncovenesti. (Vezi și OR la clinicește sănătoși și suspecti).

TABLOUL IX. — Oftalmo-reacțiunea în pediatrie

No.	DIAGNOSTICUL	Vârsta	Rezultat
185	Morbul lui Pott dorsal.	—	+
186	Gibozitate dorsală (Pott?)	—	—
187	Tuberculoză pulmonară cronică înaintată	—	—
188	Gibozitate dorsală (Pott?)	—	—
189	Ganglion preauricular supurat	—	—
190	Morbul lui Pott	—	+
191	Morbul lui Pott dorso-lombar	—	+
192	Pott. Abces rece	6	+
193	Morbul lui Pott lombar. Abces rece	4	+
194	Peritonită tbc.	9	+
195	Tuberculoză pulmonară	1 1.	—
196	Suspect de tbc. pulm.	7	+
197	Peritonită tuberculoasă	7	+
198	Tuberculoză pleuro-peritoneală	7	+
199	" pulmonară	6	+
200	"	7	+
201	"	7	+
202	Suspect de tuberculoză pulmonară	2 1/2	+
203	Granulie (?) Febră tifoidă (?)	3	—
204	Artrită tuberculoasă a genuchiului	11	+
205	Artrită tbc. a cotului	11	+
206	Spina ventoză	—	—
207	Spina ventoză. Artrită supurată a cotului	2 1/2	+
208	Tuberculoză pulmonară	4	+
209	Coxo-tuberculoză	8	—
210	Suspect de tbc.	6	—
211	"	2	—
212	Peritonită tuberculoasă	5	+
213	Adenită supurată	4 1.	+
214	Tuberculoză testiculară	1	+
215	Caxotuberculoză	—	+
216	Hidartroze multiple. Reumatism tuberculos (?)	—	+
217	Pleurezie sero-fibrinoasă.	8	+
218	Caxo-tuberculoză	—	+
219	Tuberculoză pulmonară. Morbul lui Pott	6	+
220	"	4	+
221	Adenopatie tuberculoasă	3 1/2	+
222	Adenopatie cervicală	—	+
223	Spina ventoză	2	+
224	Tuberculoză pulmonară	4	+
225	Pneumonie a vârfului drept	5	—
226	Artrită cronică coxofemorală	6	—
227	Tuse convulsivă	4	—
228	"	3	—
229	"	4	—
230	"	1	—

No.	DIAGNOSTICUL	Vârsta	Rezul.
278	Morbul lui Pott	4	+
279	Tuberculoză pulmonară	5 $\frac{1}{2}$	-
280	Broncho-pneumonie	5 1.	-
281	Morbul lui Pott	-	+
282	Adenită cervicală	-	+
283	Tuberculoză pulmonară	6	+
284	Enterită cronică	8	-
285	Peritonită tuberculoasă	2	+
286	Broncho-pneumonie	-	+
287	Peritonită tuberculoasă	7	+
288	Coxotuberculoză	-	+
289	Peritonită tuberculoasă	3 $\frac{1}{2}$	+
290	Indurația vârfului stâng	5	-
291	Febră ganglionară	9	-
292	Tuberculoză pulmonară	3	+
293	Tuberculoză testiculară	5	+

12. Oftalmo-reacțiunea la suspecți și la indivizi considerați clinicește ca netuberculoși.

Starea de sensibilitate a organismului pentru tuberculina poate fi provocată, după cum am insistat în mai multe rânduri, de un focar minim de tuberculoză, care în majoritatea cazurilor nu poate fi diagnosticat clinicește, și care uneori poate scăpa chiar unui observator experimentat la necropsie.

Din cauza aceasta, de foarte multe ori observăm indivizi lipsiți de cel mai mic semn de tuberculoză, cari prezintă oftalmo-reacțiunea la tuberculina pozitivă.

Faptul acesta diminuează valoarea diagnostică *practică* a oftalmo-reacției.

Dacă în adevăr găsim la un individ oare-care o leziune suspectă de tuberculoză, nu suntem autorizați, în cazul în care oftalmo-reacțiunea este pozitivă, să considerăm ca sigură natura tuberculoasă a leziunii, de oare ce este foarte posibil ca individul să prezinte în altă parte a organismului un mic focar de tuberculoză, care să fie adevărata cauză a reacțiunii conjunctivale.

În privința examenului clinic al vârfulor pulmonare, este cunoscut faptul că la nivelul fosei supra-spinoase drepte se constată în stare normală oare-cari modificări ca semne fizice, comparativ cu regiunea similară opusă. Această deosebire ne-a atras atențiunea în mod constant la indivizii clinicește netuberculoși asupra cărora am practicat cercetările ce expunem în acest paragraf.

Este foarte greu însă de stabilit de la ce punct încolo, judecând după diferența ca semne fizice la cele două vârfuluri, se poate afirma că unul din ele este suspect.

Pentru a ne da seama câți dintre indivizii considerați clinicește ca normali, sau cel mult suspecti de tuberculoză, fără a avea probe sigure de existența acestei infecțiuni, reacționază la instilațiunea de tuberculină, am încercat oftalmo-reacțiunea în 563 de cazuri. (Spitalul Brâncovenesc, Spitalul Militar, și Regina Elisabeta. Împreună cu d-nul dr. Romalo am practicat oftalmo-reacțiunea la toți elevii unei școli (6—17 ani).

Fie-care din acești bolnavi era examinat cinicește. În urmă au fost instilați cu tuberculină precipitată ($1/_{800}$) și ținuți în observațiune timp de cel puțin 48 ore.

Din acești 563 de indivizi, 147 erau suspecti de tuberculoză pulmonară, prezentând la unul din vărfuri, de cele mai multe ori cel drept, diferențe din punctul de vedere al sonorității, transmisiunii vibrațiunilor și a vocii, tusei.

416 din ei nu prezintau nici cel mai mic semn fizic de tuberculoză.

Aceștia puteau fi considerați ca clinicește netuberculoși.

Iată în scurt rezultatele ce s'm obținut.

Suspecti — 147: — 90 + : 57 — (38% +).

Clinicește netuberculoși 416: 210 + : 206 — (51% +).

TABLEUL X.— Oftalmo-reacțiunea la suspecti și clinicește netuberculoși

No.	Numele	Vârsta	Ex. Cl.	Rezultat.	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
294	M. D.	7	0	—	317	G. A.	10	0	+
295	M. C.	8	0	—	318	F. G.	10	suspect	+
296	R. J.	9	0	+	319	S. A.	11	0	+
297	T. R.	10	0	—	320	P. A.	11	0	+
298	M. M.	9	0	+	321	R. D.	7	suspect	+
299	S. S.	9	0	+	322	M. M.	10	"	+
300	P. E.	9	0	—	323	T. E.	9	"	+
301	C. E.	10	0	+	324	A. V.	12	0	+
302	P. E.	9	0	—	325	V. C.	7	0	—
303	D. A.	10	suspect	+	326	R. V.	6	0	—
304	E. I.	10	"	+	327	V. N.	9	suspect	+
305	C. A.	9	0	—	328	M. M.	9	"	+
306	M. E.	8	0	—	329	T. F.	8	"	+
307	G. A.	11	0	+	330	V. A.	10	"	+
308	R. A.	11	0	+	331	R. P.	10	"	—
309	B. M.	10	0	+	332	I. E.	10	"	+
310	N. E.	8	0	—	333	I. M.	9	0	—
311	Z. E.	8	0	+	334	P. S.	13	0	+
312	R. L.	9	suspect	—	335	I. F.	9	suspect	—
313	R. E.	10	0	—	336	P. M.	9	0	—
314	N. V.	10	suspect	+	337	I. V.	10	0	—
315	B. M.	10	0	+	338	E. R.	11	0	+
316	C. M.	10	suspect	+	339	I. M.	11	"	+

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
340	S. T.	12	0	+	387	D. M.	12	suspect	+
341	C. M.	11	0	-	388	C. A.	12	"	-
342	M. I.	11	0	+	389	B. M.	12	0	+
343	C. E.	13	0	-	390	M. E.	15	suspect	+
344	H. E.	10	0	+	391	C. C.	11	0	+
345	L. O.	10	suspect	-	392	I. M.	12	0	+
346	C. V.	10	"	+	393	L. M.	13	0	+
347	N. E.	10	0	-	394	N. M.	13	suspect	+
348	L. N.	11	0	-	395	C. E.	12	"	+
349	L. E.	11	0	-	396	M. S.	13	"	+
350	I. Z.	12	0	+	397	J. A.	12	"	-
351	B. A.	13	0	-	398	G. S.	13	0	-
352	C. N.	11	suspect	-	399	C. J.	12	0	-
353	C. E.	14	"	-	400	C. M.	12	0	-
354	D. E.	12	"	-	401	D. T.	12	suspect	+
355	D. M.	13	suspect	+	402	D. E.	14	"	-
356	M. E.	12	0	-	403	H. E.	14	0	+
357	I. N.	12	suspect	-	404	G. T.	12	0	-
358	B. E.	11	"	+	405	G. C.	12	0	+
359	G. A.	13	"	+	406	M. M.	12	suspect	+
360	N. A.	12	"	+	407	I. M.	13	0	-
361	I. E.	13	"	+	408	P. C.	13	suspect	+
362	N. M.	13	0	-	409	B. D.	12	0	-
363	M. P.	15	0	+	410	C. O.	13	suspect	-
364	P. F.	15	0	-	411	N. A.	13	"	+
365	A. V.	13	suspect	+	412	B. E.	14	"	+
366	Z. E.	14	"	+	413	C. T.	13	0	+
367	N. N.	14	0	+	414	C. V.	14	0	-
368	L. N.	14	0	+	415	P. E.	13	suspect	-
369	M. N.	15	0	-	416	N. M.	14	0	-
370	N. O.	15	0	+	417	C. V.	13	0	+
371	C. A.	10	0	+	418	A. M.	14	0	+
372	P. M.	10	0	+	419	B. A.	13	suspect	+
373	L. V.	11	suspect	-	420	G. M.	13	0	+
374	B. T.	11	0	-	421	E. P.	17	0	-
375	F. E.	11	0	+	422	P. E.	14	0	+
376	E. E.	11	0	+	423	R. S.	12	suspect	+
377	C. M.	12	suspect	+	424	P. M.	13	0	+
378	I. E.	13	0	-	425	P. E.	12	suspect	+
379	C. A.	12	0	+	426	V. E.	13	0	-
380	A. R.	12	0	+	427	N. C.	13	suspect	+
381	G. C.	12	0	+	428	V. M.	13	"	+
382	I. N.	12	0	+	429	I. M.	13	"	-
383	N. O.	12	0	+	430	S. V.	13	"	+
384	M. E.	13	0	+	431	M. M.	13	"	+
385	J. A.	13	0	-	432	B. M.	14	"	+
386	D. N.	13	0	+	433	C. E.	13	"	+

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
434	S. M.	13	0	+	481	M. A.	14	0	+
435	R. T.	14	0	+	482	G. N.	15	0	-
436	N. L.	13	suspect	+	483	V. D.	15	0	+
437	C. V.	14	"	+	484	D. E.	15	0	+
438	P. E.	14	0	+	485	P. M.	15	0	-
439	P. E.	14	0	+	486	H. V.	15	0	-
440	I. M.	15	0	+	487	M. S.	16	0	+
441	C. C.	12	suspect	-	488	P. A.	15	0	-
442	B. A.	12	"	-	489	C. A.	15	0	+
443	A. C.	13	0	-	490	A. E.	14	suspect	+
444	M. V.	14	suspect	+	491	M. E.	14	0	-
445	G. L.	15	0	+	492	G. S.	14	0	+
446	C. A.	14	suspect	-	493	A. R.	14	suspect	+
447	N. E.	14	"	-	494	B. R.	16	"	+
448	V. G.	16	0	-	495	G. C.	15	0	-
449	D. M.	15	0	+	496	N. F.	16	0	+
450	C. E.	14	suspect	+	497	C. M.	14	0	+
451	V. A.	15	0	+	498	G. E.	14	suspect	+
452	C. A.	15	0	+	499	B. T.	15	0	+
453	V. A.	13	suspect	+	500	I. F.	17	0	+
454	P. D.	13	0	+	501	C. E.	16	0	+
455	E. M.	16	suspect	+	502	D. I.	15	suspect	-
456	B. M.	14	0	+	503	A. P.	15	"	-
457	L. E.	15	suspect	+	504	D. E.	15	"	-
458	P. A.	15	0	+	505	H. L.	15	"	+
459	C. L.	14	suspect	+	506	D. A.	15	0	-
460	I. S.	14	0	+	507	C. A.	15	0	-
461	I. E.	13	suspect	+	508	P. E.	15	suspect	+
462	M. O.	13	0	+	509	D. E.	18	0	-
463	L. V.	12	0	+	510	C. E.	18	0	+
464	C. E.	14	0	+	511	D. M.	16	suspect	-
465	M. E.	16	0	+	512	C. A.	16	0	-
466	V. Z.	15	0	+	513	B. E.	"	"	+
467	D. V.	14	0	+	514	C. F.	"	"	-
468	D. T.	14	0	+	515	N. E.	15	0	+
469	A. E.	14	0	-	516	A. D.	14	suspect	-
470	V. M.	14	0	-	517	S. E.	15	0	+
471	D. S.	14	0	-	518	T. Z.	15	suspect	-
472	D. A.	14	suspect	-	519	M. V.	16	0	-
473	P. A.	13	"	+	520	N. A.	15	suspect	+
474	V. M.	14	0	-	521	S. L.	15	0	-
475	D. S.	14	0	-	522	S. E.	15	0	+
476	D. E.	16	0	-	523	P. O.	14	suspect	+
477	C. O.	15	0	-	524	P. S.	17	"	+
478	D. S.	14	suspect	+	525	I. M.	14	"	+
479	N. M.	14	0	+	526	M. A.	14	0	+
480	G. M.	14	0	+	527	C. C.	14	suspect	-

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
528	G. M.	16	0	+	575	M. M.	17	suspect	-
529	I. Z.	16	0	-	576	F. T.	19	"	-
530	S. M.	14	0	-	577	A. M.	16	"	-
531	A. E.	15	0	+	578	L. S.	17	"	+
532	V. A.	16	0	-	579	D. E.	17	0	+
533	T. E.	15	0	+	580	G. E.	16	0	+
534	M. E.	15	0	-	581	M. S.	16	0	+
535	L. L.	17	0	-	582	G. C.	16	0	+
536	A. L.	16	suspect	-	583	G. M.	17	suspect	+
537	B. M.	15	0	+	584	O. E.	16	0	+
538	D. E.	16	suspect	+	585	M. M.	16	suspect	+
539	I. D. M.	16	0	+	586	P. E.	16	0	+
540	I. G. M.	18	0	+	587	S. N.	16	0	-
541	B. A.	17	0	+	588	T. V.	16	0	+
542	D. A.	17	0	+	589	N. S.	16	suspect	-
543	B. E.	17	0	+	590	P. T.	16	"	+
544	I. A.	18	0	+	591	S. P.	17	0	+
545	I. E.	17	suspect	+	592	S. A.	16	suspect	-
546	M. E.	17	0	+	593	R. E.	17	0	+
547	G. B.	16	0	+	594	P. A.	16	0	-
548	C. S.	17	0	+	595	R. M.	16	suspect	-
549	U. A.	17	suspect	+	596	S. Z.	14	"	+
550	U. N.	17	0	+	597	C. C.	19	"	+
551	G. N.	17	0	+	598	D. C.	19	0	+
552	P. C.	17	0	+	599	C. E.	18	suspect	+
553	F. F.	17	0	+	600	B. A.	18	"	+
554	N. A.	17	0	+	601	B. L.	19	0	-
555	M. U.	16	0	-	602	M. M.	18	suspect	+
556	E. E.	17	0	+	603	M. M.	19	0	+
557	N. M.	16	0	+	604	O. M.	17	0	+
558	S. E.	16	suspect	+	605	P. L.	19	0	-
559	M. P.	16	0	+	606	R. A.	17	suspect	+
560	M. S.	16	0	+	607	T. M.	19	0	+
561	S. F.	14	suspect	+	608	P. A.	19	0	+
562	P. T.	14	0	-	609	S. V.	17	0	+
563	M. E.	15	0	+	610	A. P.	17	0	+
564	T. A.	15	0	+	611	R. A.	16	0	-
565	P. I.	17	0	+	612	R. T.	16	suspect	+
566	S. A.	15	0	+	613	P. A.	17	0	+
567	I. E.	16	0	+	614	R. G.	16	0	-
568	S. P.	15	0	+	615	S. A.	16	suspect	-
569	C. M.	19	0	+	616	V. S.	16	0	-
570	M. R.	18	suspect	+	617	P. M.	18	suspect	+
571	I. C.	15	"	+	618	T. A.	16	0	+
572	I. E.	16	0	+	619	V. F.	17	suspect	+
573	G. C.	15	0	+	620	A. E.	19	0	+
574	D. E.	18	0	+	621	A. E.	19	suspect	-

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
622	D. V.	18	0	—	669	I. P. E.	13	0	+
623	D. O.	18	suspect	+	670	I. M. V.	14	suspect	++
622	G. E.	19	0	+	671	S. C.	13	0	—
625	M. C.	18	0	—	672	N. V.	14	suspect	—
626	N. M.	19	0	+	673	P. S.	15	"	—
627	N. L.	18	0	+	674	O. J.	14	0	+
620	P. M.	20	0	+	675	N. M.	12	suspect	++
629	P. M.	19	suspect	+	676	N. P.	13	"	+
630	M. M.	18	0	+	677	T. E.	13	0	—
631	T. P.	18	0	—	678	P. A.	14	suspect	—
632	R. E.	18	0	—	679	P. N.	14	"	+
633	I. E.	19	0	—	680	S. E. E.	14	"	—
634	P. A.	19	0	+	681	S. E.	14	0	++
635	A. F.	13	0	—	682	C. F.	13	0	++
636	A. V.	14	0	+	683	V. L.	13	0	+
637	C. G.	14	0	+	684	C. Z.	14	0	—
638	C. S.	14	0	+	685	R. C.	15	0	+
639	C. M.	14	0	+	686	I. P. L.	19	0	—
640	I. L.	14	0	+	687	G. N.	28	0	+
641	M. A.	—	suspect	—	688	S. F.	34	0	++
642	I. M.	14	"	+	689	I. B.	25	0	++
643	G. C.	14	0	+	690	I. P.	20	0	—
644	G. T.	14	suspect	—	691	D. M.	50	0	—
645	F. A.	14	"	—	692	D. S.	25	0	—
646	M. I.	14	0	—	693	I. S.	20	suspect	+
647	M. P.	13	0	—	694	T. D.	25	0	—
648	M. P.	13	suspect	+	695	P. A.	35	0	++
649	N. M.	13	0	+	696	L. B.	36	0	+
650	P. A.	14	0	—	697	N. C.	20	0	—
651	N. V.	13	suspect	+	698	M. I.	32	0	+
652	P. L.	15	0	+	699	S. B.	56	0	—
653	P. F.	13	0	—	700	A. P.	39	suspect	—
654	G. S.	17	0	+	701	A. T.	30	0	—
655	V. S.	—	suspect	+	702	R. B.	26	suspect	+
656	P. E.	15	0	+	703	P. I.	32	"	++
657	V. S.	13	0	+	704	N. M.	34	0	—
658	S. P.	13	0	—	705	D. M.	36	0	—
659	P. I.	14	0	—	706	C. B.	40	0	+
660	S. M.	14	0	+	707	M. T.	35	0	—
661	V. T.	13	suspect	—	708	I. I.	30	0	++
662	B. E.	16	"	—	709	M. M.	45	suspect	++
663	C. M.	15	"	—	710	P. S.	14	0	—
664	B. D.	14	"	+	711	S. S.	35	0	+
665	C. D.	13	0	—	712	I. A.	33	0	++
666	D. E.	15	suspect	—	713	I. F.	28	0	++
667	D. G.	14	0	+	714	M. C.	31	0	—
668	F. D.	14	0	+	715	E. P.	39	0	—

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
716	P. I.	32	suspect	+	763	H. G.	22	0	+
717	T. L.	32	0	-	764	G. N.	22	0	-
718	I. D.	29	0	-	765	V. D.	22	0	-
719	S. P.	32	0	+	766	I. D.	22	suspect	+
720	N. I.	30	0	+	767	N. A.	22	0	-
721	S. R.	42	0	+	768	G. T.	22	suspect	-
722	I. C.	35	0	+	769	P. N.	22	0	-
723	S. M.	29	0	+	770	I. C.	22	0	-
724	D. R.	39	0	+	771	N. G.	22	0	-
725	G. G.	40	0	+	772	C. I.	22	0	-
726	G. A.	41	0	+	773	S. I.	22	suspect	-
727	A. I.	25	0	+	774	S. T.	22	0	-
728	A. G.	26	0	+	775	C. D.	22	0	-
729	K. A.	22	0	+	776	R. T.	22	0	-
730	R. S.	23	0	+	777	G. M.	22	0	-
731	E. M.	21	0	+	778	P. A.	22	0	-
732	A. P. S.	23	0	+	779	S. G.	22	suspect	+
733	A. I.	29	0	+	780	N. C.	22	0	-
734	M. L. M.	31	0	+	781	G. M.	22	0	-
735	I. S.	33	0	-	782	R. I.	22	0	-
736	T. P.	35	0	-	783	C. N.	22	0	-
737	E. P.	29	0	+	784	A. I.	22	0	-
738	M. P.	27	0	+	785	S. D.	22	0	-
739	T. A.	28	0	+	786	G. I.	22	0	-
740	E. M.	32	0	+	787	D. P.	23	0	-
741	S. F.	26	suspect	-	788	T. C.	22	0	-
742	M. G.	45	0	+	789	D. V.	22	0	-
743	M. G.	25	0	-	790	M. M.	22	0	-
744	E. G.	28	0	+	791	C. M.	22	suspect	+
745	I. N.	40	0	-	792	S. F.	22	0	+
746	Z. P.	30	suspect	-	793	C. I.	22	0	+
747	T. G.	36	0	-	794	S. I.	22	0	+
748	S. P.	60	0	-	795	I. P.	22	suspect	+
749	S. F.	30	0	-	796	V. S.	22	0	+
750	M. I. G.	45	0	+	797	V. N.	22	0	+
751	M. L.	25	0	+	798	A. G.	22	0	+
752	R. T.	27	0	+	799	T. D.	22	0	-
753	I. P.	29	0	-	800	A. T.	22	0	-
754	A. M. F.	30	0	-	801	D. T.	22	0	-
755	A. R.	30	0	+	802	L. L.	22	0	-
756	A. B.	60	0	+	803	T. C.	22	0	-
757	A. O.	24	0	-	804	I. A.	22	0	-
758	E. S.	28	0	-	805	D. I.	22	0	-
759	E. A. C.	32	0	-	806	O. D.	22	0	-
760	D. I.	26	0	-	807	S. I.	32	suspect	+
761	C. M.	54	0	-	808	D. T.	22	0	+
762	D. I.	25	0	-	809	P. A.	22	0	+

No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat	No.	Numele	Vârsta	Ex. cl.	Rezultat
810	S. A.	22	0	+	835	V. M.	22	0	-
811	S. C.	27	0	-	836	D. A.	50	0	-
812	V. B.	29	0	-	837	F. N.	50	0	+
813	C. P.	29	0	+	838	P. D.	29	0	0
814	I. N.	30	0	-	839	A. M.	32	0	-
815	V. S.	30	0	-	840	E. M.	27	0	-
816	N. C.	21	0	+	841	E. D.	29	0	+
817	R. P.	29	0	+	842	S. B.	29	0	+
818	I. D.	18	0	-	843	A. H.	34	0	+
819	N. D.	52	0	-	844	C. C.	18	0	+
820	P. C.	70	0	-	845	M. G.	21	0	-
821	G. G.	17	0	-	846	I. N.	29	0	+
822	P. M.	35	0	-	847	I. T.	40	0	-
823	M. E.	60	0	-	848	M. R.	68	0	-
824	I. C.	29	0	+	849	J. C.	29	suspect	-
825	A. T.	30	0	-	850	I. N.	22	0	-
826	A. L.	29	0	-	851	B. G.	22	0	-
827	E. S.	40	0	-	852	C. G.	22	0	-
828	E. T.	20	0	-	853	N. M.	22	0	-
829	M. P.	29	0	+	854	G. P.	22	0	-
830	M. F.	30	0	-	855	A. A.	22	0	-
831	K. O.	45	suspect	-	856	E. T.	22	0	-
832	C. L.	42	0	-	857	T. A.	22	0	-
833	M. N.	45	0	+	858	M. D.	22	0	-
834	R. C.	26	0	+	859	C. R.	22	0	-

La prima vedere s'ar părea că această statistică arată ne-specificitatea oftalmo-reacțiunii. Ea nu demonstrează în realitate de cât că acest metod de diagnostic este capabil să deceleze focare pe cari clinicește nu le putem aprecia.

Pe de altă parte, din procentul de rezultate pozitive ce am obținut la suspecți, ne dăm seama cât de greu de apreciat sunt diferențele, ca semne fizice, între cele două vârfuri pulmonare, și cât de dificil este de afirmat după aceste semne existența unei tuberculoze incipiente (1).

În privința modului de a reacționa, am observat cele 3 feluri de reacțiune, *tipul normal cel mai des*, *tipul rapid* și *cel întârziat*. În această privință nu am constatat diferență între suspecți și netuberculoși.

(1) La pag. 109 s'a pus cifre greșite. Se va citi: Suspecți 154; 110 +; 44 -; Procent 72%.

13. Oftalmo-reacțiunea la animale.

Rezultatele obținute de diferiți autori sunt variabile.

Vallée a observat primul oftalmo-reacțiunea la bovideele infectate natural. La cobaii tuberculoși reacțiunea a fost constant negativă în cercetările sale (1).

Arloing a avut rezultate negative la bovidee, câini, epuri și cobai infectați experimental cu tuberculoză.

Lignières la bovidee, Nobécourt și Mantoux la iepure, Slătineanu, Klemperer la cobai, au obținut oftalmo-reacțiunea în primul stadiu de tuberculoză.

14. Redesteptarea oftalmo-reacțiunii printr'o injecțiune ulterioară de tuberculină.

În 1907 Slătineanu (2) la om, Guérin și Delattre la animale, au descris un fenomen curios la tuberculoși cu oftalmo-reacțiune pozitivă, cărora acești autori injectau ulterior tuberculină. A observat anume că reacțiunea conjunctivală, dispărută de mult timp, reapărea după injecțiunea de tuberculină. *Pe de altă parte, chiar cei cari nu prezintaseră oftalmo-reacțiune pozitivă, în urma injecțiunii de tuberculină, practică după un interval determinat de la instilațiune, apărea atunci pentru prima dată pe conjunctivă o reacțiune manifestă.*

Mai târziu acest fenomen a fost confirmat de Stadelmann, Lenhartz, Bandler și Kreibich, Fritz Levy, Baginski.

Am avut ocaziunea să constatăm în numeroase cazuri redesteptarea oftalmo-reacțiunii pozitive prin injecțiunea subcutană sau aparițiunea acestei reacțiuni pe o conjunctivă care nu reacționase la instilațiunea de tuberculină.

Această redesteptare este cu atât mai intensă cu cât instilațiunea conjunctivală a fost făcută cu un timp mai îndelungat înainte de injecțiunea de tuberculină. Intervalul însă n'a fost mai mare de o lună în cercetările noastre.

În general redesteptarea începe cu 2—4 cazuri, une-ori

(1). Académie des Sciences, 17 Iunie, 1907.

(2) Rev. Șt. Medicale Maiu-Iunie, 1907.

chiar mai de vreme, după injecțiunea de tuberculină, înainte de debutul ascensiunii termice. Reacțiunea ajunge în câte-va ceasuri la maximum și durează 48 ore până la 5 zile.

De obicei deci oftalmo-reacțiunea redeșteptată sau atunci apărută pentru prima dată începe mai repede de cât reacțiunea obicinuită, ceea-ce denotă o stare de sensibilizare locală.

Mecanismul redeșteptării oftalmo-reacțiunei, cât și acel al aparițiunei acesteia după o injecțiune de tuberculină la nivelul unei conjunctive instilate anterior cu tuberculină, se bazează pe un proces de sensibilizare locală. Vom încerca să dăm o explicațiune acestui fenomen în capitolul în care tratăm asupra mecanismului reacțiunei organismului tuberculos la tuberculină.

15. Importanța diagnostică a oftalmo-reacțiunei.

Marea majoritate a autorilor cari au lucrat asupra oftalmo-reacțiunei, recunosc acestui metod o valoare diagnostică însemnată.

Puțin timp după descoperirea lui Wolff-Eisner, au apărut foarte multe lucrări de control, din concluziunile cărora reiese că atunci când oftalmo-reacțiunea este pozitivă, ea denotă existența unui focar de tuberculoză în organism. Atât Letulle, cât și Prouff, Guillot, Slătineanu, Grasset, Rimbaud, Derscheid, Montagnon, Irimescu, Citron, Denys, Comby, Sicard, și mai mulți alții, găsesc într'un procent mare de tuberculoză oftalmo-reacțiunea pozitivă și dau o importanță diagnostică considerabilă acestui metod.

Alți autori sunt mai puțin entusiaști și, dacă recunosc o oare care valoare diagnostică oftalmo-reacțiunei, consideră metoda injecțiunei sub-cutane de tuberculină, ca încă metodă suverană de diagnostic pentru recunoașterea tuberculozei pulmonare inițiale. (Roepke, B. zur Klinik der Tbk, IX, 3).

Alți cercetători în fine, aceștia sunt cei mai rari, cred că oftalmo-reacțiunea nu are nici o valoare diagnostică.

Unul dintre primii cari au contestat valoarea oftalmo-reacțiunei este Mantoux, care conchide că oftalmo-reacțiunea

pozitivă sau negativă trebuie interpretată cu mare rezervă. Din 200 copii netuberculoși asupra cărora autorul a practicat-o (până la vârsta de 16 ani), procentul de reacțiune pozitivă a fost de 8% și din aceștia numai 3 aveau semne, după cari puteau fi considerați ca suspecti de tuberculoză, pe când restul nu prezentau cel mai mic semn de infecțiune tuberculoasă.

Barbier (1) descrie cazul unui pleuretic cu reacțiune intens pozitivă, la care natura pleureziei a fost considerată la început din această cauză ca tuberculoasă. În urmă însă a fost demonstrat că era vorba de un exudat pleuretic datorit unui chist idatic al ficatului. Pe existența reacțiunii pozitive la un individ cu pleurezie netuberculoasă, acest autor contestă valoarea diagnostică a oftalmo-reacțiunii.

Souques, bazat pe faptul că din 15 netuberculoși, 12 au reacționat la instilațiunea de tuberculină, din cari unii și la injecțiunea sub-cutană, conchide că *tuberculina nu prezintă nici o specificitate pentru tuberculoză.*

Sicard găsește la necropsie leziuni tuberculoase manifeste, fără reacțiune conjunctivală.

De asemenea Massary găsește oftalmo-reacțiunea pozitivă în carcinoza generalizată.

Unul dintre cei cari refuză ori ce însemnătate diagnostică oftalmo-reacțiunii este Arloing. Acest autor a făcut cercetările următoare.

Pe mai multe loturi de iepuri, intoxicați prin injecțiuni repetate, unii cu tuberculină, alții cu toxină tifică, difterică, stafilococică, a încercat după mai multe injecțiuni oftalmo-reacțiunea.

În mare parte din cazuri reacțiunea a fost pozitivă.

Fenomenul oftalmo-reacțiunii după Arloing, se reduce la un act vasomotor. El este produs de o toxină vasodilatatoare, tuberculina, la un individ ai cărui centri nervoși vasomotori sunt sensibilizați printr'o intoxicațiune tuberculoasă. *Ori ce toxină vasodilatatoare va avea aceeași acțiune asupra acestor centri ca și substanțele fabricate în focarul tuberculos, și va*

(1) Soc. Méd. Hôp. 6/XII, 907.

prepara organismul astfel, în cât acesta va reacționa la instilațiunea de tuberculină.

Într'o comunicare ulterioară, Arloing arată că animalele mari (caii), inoculate cu toxina difterică și tetanică pentru prepararea serului, reacționează la instilațiunea de tuberculină.

În ceia ce privește toxina tifică, acest autor apropie rezultatele sale experimentale, de faptul că majoritatea tificilor reacționează la instilațiunea de tuberculină.

În acelaș an Celmette (1) răspunde lui Arloing, arătând că în afară de toxina tifică, cu care a obținut la iepuri o stare de sensibilitate a conjunctivei pentru tuberculină, cele lalte toxine cu care a lucrat acest din urmă autor nu au fost capabile să provoace nici o sensibilizare conjunctivală. De asemenea repetând experiențele lui pe 23 de cai imunizați cu toxina difterică și tetanică, n'a obținut nici o dată oftalmo-reacțiune pozitivă.

În 1908 Wolff-Eisner, publică în *Muenchener Medicinische Wochenschrift* rezultatele obținute la 4000 de indivizi tuberculoși și netuberculoși. Autorul ajunge la concluziunile următoare :

1. *Termo-reacțiunea și culi-reacțiunea sunt specifice pentru tuberculoză, dar ambele pot decela și focare latente, așa în cât aceste două metode nu au o valoare însemnată practică pentru diagnosticul focarelor de tuberculoză în clinică.*

2. *Oftalmo-reacțiunea pozitivă nu se constată de cât la indivizii cari au focare tuberculoase active, singurele cari în general interesează pe clinician. Din această cauză valoarea acestei reacțiuni în practică este mai mare de cât a termo și culi-reacțiunii.*

3. *Oftalmo-reacțiunea la indivizi considerați clinicește ca sănătoși, trebuie să ne facă să-i considerăm ca suspecti de tuberculoză.*

4. *Oftalmo-reacțiunea negativă la tuberculoși manifesti indică un pronostic defavorabil.*

(1) Soc. de Biol. 1908.

De aceeași părere este și Leon Petit care dă statistica următoare :

Din 740 tuberculoși	au reacționat	94,31%
Din 185 suspecți	„ „	61,6%
Din 938 netuberculoși	„ „	18,43%

În urma cercetărilor ce am întreprins asupra acestei chestiuni am ajuns la concluziunile următoare :

1. *Oftalmo-reacțiunea este specifică pentru tuberculoză. Reacțiunea pozitivă denotă existența unui focar de tuberculoză în organism.*

Reacțiunea negativă însă nu exclude ideea de tuberculoză.

2. *Valoarea diagnostică a oftalmo-reacțiunii este egală cu aceea a reacțiunii termice la injecțiunea sub-cutană.*

3. *În 89% din cazurile de tuberculoză pulmonară asupra cărora am încercat oftalmo-reacțiunea, aceasta a fost pozitivă. Între tuberculoșii incipienti și mai ales printre cei înaintați găsim indivizi cari nu au reacționat la instilațiunea în sacul conjunctival.*

4. *În tuberculozele locale și în pleurezie și pleuro-peritonită, oftalmo-reacțiunea este constant pozitivă.*

5. *Procentul de reacție pozitivă ce am obținut la suspecți și clinicește netuberculoși este mai ridicat de cât în statisticele celorlalți autori.*

* * *

Cum se poate explica lipsa de reacțiune la individul tuberculos? Ca și pentru injecțiunea sub cutană de tuberculină, faptul că unii bolnavi tuberculoși confirmați nu reacționează la tuberculină, nu arată cât de puțin că această reacțiune nu este specifică pentru tuberculoză, de oare ce într'un grad înaintat de tuberculoză pulmonară organismul nu mai poate reacționa la injecțiunea de tuberculină, el fiind imunizat prin toxinele cari sunt elaborate continuu în focarul tuberculos.

Atât reacțiunea la injecțiunea sub-cutană, cât și oftalmo-reacțiunea și cele lalte reacțiuni locale, sunt datorite sensibilizării organismului provocate de focarul tuberculos.

Faptul că un individ tuberculos înaintat nu a reacționat la tuberculină nu poate arăta de cât un singur lucru, *anume că în momentul în care am făcut injecțiunea sau instilațiunea de această substanță, organismul nu s'a găsit într'un grad suficient de sensibilizate pentru ca reacțiunea să se producă.*

Același lucru se poate zice pentru tuberculoșii incipienti cari nu reacționează la instilațiunea de tuberculină. *De oare ce existența sau gradul sensibilizării se produce într'un mod cu totul capricios, depinzând de factori pe cari încă nu-i cunoaștem în totalitate, faptul că un individ tuberculos incipient nu a reacționat la tuberculină, nu ne poate demonstra de cât că organismul nu a fost capabil să se sensibilizeze și nici de cum că oftalmo-reacțiunea nu este specifică pentru tuberculoză.*

Dacă cunoaștem până într'un oare care punct mecanismul sensibilizării, dacă putem să ne dăm seama în parte în experiențele pe animale, de ce factori depinde producțiunea stărei anafilactice, nu putem însă face, în starea actuală a cunoștințelor noastre, asupra sensibilizării organismului tuberculos la tuberculină, o regulă care să stabilească în mod strict condițiunile de care această stare depinde.

De aceea nu suntem îndreptățiți să refuzăm ori ce valoare diagnostică oftalmo-reacțiunei, pe motivul că ea poate să fie negativă la un individ tuberculos.

De asemenea faptul că în cazul de pleurezie netuberculoasă a lui Barbier, oftalmo-reacțiunea a fost pozitivă, ca și în acel de carcinoză generalizată al lui Sicard, nu ne poate servi ca argument pentru a susține nespecificitatea oftalmo-reacțiunei, *de oare ce în nici una din observațiunile acestea nu ni s'a probat că individul nu era tuberculos.*

Este un fapt bine stabilit, întinderea focarului de tuberculoză necesar pentru ca organismul să reacționeze la tuberculină, poate fi așa de mic, în cât ne scapă de multe ori din vedere, nu numai la examenul clinic, dar chiar și la acel anatomo-patologic.

Nu ne este permis să pretindem că putem prin mijloacele noastre actuale de cercetare clinică să diagnosticăm totdeauna

focarele de tuberculoză cele mai mici, după cum nu putem afirma cu certitudine la necropsie că nu există nici un focar de tuberculoză, care să fi fost capabil în timpul vieții să confere organismului proprietatea de a reacționa la tuberculină.

În ceea ce privește oftalmo-reacțiunea în alte infecțiuni de cât tuberculoza ca de exemplu, în febra tifoidă, reumatismul poli-articular, am văzut că în aceste boale procentul de rezultate pozitive nu este mai mare de cât acel constatat la clinicește sănătoși. De aceea este rațional să admitem că reacțiunea a fost provocată la acești bolnavi, de un focar de tuberculoză coexistent în organism.

Concluziuni :

1. Oftalmo-reacțiunea este specifică pentru tuberculoză, valoarea sa este aceeași ca și a reacțiunii termice la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Ea nu demonstrează însă de cât că individul este sensibilizat în mod specific de toxinele elaborate în focarul tuberculos.

Ori de câte ori oftalmo-reacțiunea este pozitivă, ea denotă că în organismul individului există unde va un focar de tuberculoză. Dacă însă oftalmo-reacțiunea este negativă, nu putem exclude cu certitudine existența tuberculozei.

2. Valoarea practică. Faptul că starea de ipersensibilitate a organismului pentru tuberculină poate să fie provocată de un focar foarte mic de tuberculoză, care are puțină importanță pentru clinician, ne arată că valoarea practică a oftalmo-reacțiunii în clinică este puțin însemnată. În adevăr nu suntem îndreptățiți să ne bazăm numai pe oftalmo-reacțiunea pozitivă, pentru a afirma cu certitudine natura tuberculoasă a unei leziuni, de oare ce se poate ca leziunea să fie de altă natură, iar reacțiunea să fie provocată de un mic focar de tuberculoză neapreciabil cliniceste.

Nu suntem îndreptățiți deci să considerăm un individ ca cliniceste tuberculos, numai după rezultatul pozitiv al oftalmo-reacțiunii.

3. Oftalmo-reacțiunea are avantajul asupra injecțiunii sub cutane de tuberculină, că scutește pe bolnav de fenomenele

generale, une ori foarte penibile, și de accidente, este drept rari, pe cari această din urmă metodă le poate provoca.

Oftalmo-reacțiunea mai prezintă încă un avantaj. Dacă ea este negativă la o conjunctivă, ne rămâne conjunctiva opusă asupra căreia putem încerca instilațiunea cu o soluțiune mai concentrată. In metoda injețiilor sub-cutane, nu putem fi siguri în cazul de reacțiune pozitivă la a doua injețiune, că bolnavul a reacționat din cauza unui focar de tuberculoză, de oarece este posibil ca organismul chiar netuberculos, să fi fost sensibilizat de prima injețiune de tuberculină.

Injețiunea sub cutană de tuberculină are însă avantajul că ne ajută une ori la stabilirea sediului focarului de tuberculoză. Pentru tuberculozele localizate mai ales, reacțiunea focarului tuberculos, pe care tuberculina o provoacă oând este injectată sub piele, ne poate demoastra natura tuberculoză a leziunii.

4. In ce privește părerea lui Wolff-Eisner, care afirmă că, pe când injețiunea sub-cutană de tuberculină decelează și focarele active și cele inactive, iar oftalmo-reacțiunea numai pe cele active, fapt care îi mărește importanța diagnostică practică, credem că nu avem probe suficiente de demonstrare.

5. Cât despre indicațiunile pronostice (Wolff-Eisner) pe care le poate furniza oftalmo-reacțiunea, nu suntem pe deplin convinși, de oare ce starea de senzibilizare a organismului tuberculos este așa de variabil, la diferite epoci ale infecțiunii, în cât după faptul că la un moment dat reacțiunea a fost de exemplu slabă sau nulă, nu suntem îndreptățiți să afirmăm că evoluțiunea tuberculozei lui va fi rapidă.

16. Accidente și contra-indicațiuni.

Calmette a atras atențiunea asupra faptului că oftalmo-reacțiunea la indivizii atinși de conjunctivită este foarte intensă și poate da loc la accidente

In ședința din 16 Ianuarie a *Societății oftalmologice din*

Berlin, s'a discutat cheștiunea contra-indicațiilor oftalmo-reacțiunii, și s'a atras mai ales atențiunea asupra reacțiunilor extrem de intense ce se provoacă une-ori prin instilația de tuberculină, la bolnavii atinși de conjunctivită foliculară și de trachom.

Barbier (1) semnaleză cazul unui bolnav cu cheratită, la care instilațiunea de tuberculină a provocat o afecțiune oculară dublă, cu formațiunea de ulcerații și urmată de pierderea unui ochi.

Morax (2) crede că în tuberculoza conjunctivală, instilația de tuberculină în interes diagnostic poate da accidente, cari nu se constată însă în tuberculoza iriană.

Kalt descrie un caz de keratită cu sinechie anterioară și un altul de tuberculoză iriană, în cari instilația de tuberculină a dat loc la accidente foarte grave.

Intr'un caz al lui Terrien, două luni după practicarea oftalmo-reacțiunii, a apărut pe conjunctivă mici tuberculi. Este vorba probabil de deșteptarea unui focar de tuberculoză latent.

17. Anatomia patologică a oftalmo-reacțiunii.

Anatomia patologică a reacțiunii conjunctivale a fost puțin studiată.

Sabrazès și Dupèrié (3) au găsit în exudat leucocite polinucleare, iar Dietschky mono- și polinucleare.

Stuelp (4) într'un caz de oftalmo-reacțiune însoțită de complicațiuni, a găsit un țesut asemănător celui tuberculos.

Stănculeanu (5) studiază istologia patologică a oftalmo-reacțiunii, pe mici fragmente din conjunctivă în două cazuri de reacțiune tipică la tuberculină.

În ambele cazuri, a constatat o stare edematoasă a epitelului conjunctival, care era infiltrat de mono- și poli-nucleare. Dermul de asemenea edemețiat, era infiltrat în părțile super-

(1) Soc. méd. des hôp. Paris, 6/XII — 907.

(2) Soc. méd. des hôp. Paris, 6/XII — 907.

(3) Referat în Folia hematologica 1907, p. 804.

(4) Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde, I, p. 294, 908.

(5) Klin. Monatsblatt für Augenheilkunde, April 1909.

ficiale cu mono- și poli-nucleare, iar în cele profunde numai cu mono-nucleare:

Intr'un studiu ulterior (1) Stănculeanu și Mihail, ajung la concluziunile următoare:

„Tuberculina face să reacționeze în mod separat și specific fie-care din cele două strate elementare ale conjunctivei: epiteliul și dermul“.

„Oftalmo-reacțiunea este din punct de vedere istologic o reacțiune mixtă, formată de un dublu flux: unul poli-nuclear (mai ales în epiteliu) și altul mono-nuclear (în derm)“.

18. Sensibilitatea conjunctivei la instilațiunile repetate de tuberculină (2).

Dacă după o primă instilațiune de tuberculină, care n'a provocat la nivelul conjunctivei de cât o reacțiune slabă, se face o a doua în acelaș ochiu, reacțiunea conjunctivală care iea naștere, este mult mai intensă de cât aceea provocată de prima.

De asemenea chiar dacă prima instilațiune de tuberculină nu a fost urmată de nici o reacțiune conjunctivală, o a doua instilațiune practică în sacul conjunctival de aceeași parte, provoacă o reacțiune în general foarte intensă.

Cea mai mare parte din autorii cari au făcut cercetări mai întinse asupra oftalmo-reacțiunei la tuberculină, cred că în cazul în care a doua instilațiune provoacă o reacțiune manifestă la nivelul conjunctivei care n'a reacționat la prima, este vorba în totdeauna de un individ care prezintă într'un punct oare-care al organismului un focar latent de tuberculoză. Starea de sensibilizare locală provocată de tuberculină nu ar exista de cât pentru organismul tuberculos.

Această opiniune este în concordanță cu părerea majorității autorilor cari s'au ocupat de reacțiunea termică la injecțiunile repetate de tuberculină, și cari cred că această substanță nu poate să sensibilizeze de cât un individ tuberculos. Un organism la care nu se constată prin examenul clinic nici un

(1) Rev. Științelor Medicale, Sept. 1909.

(2) *Danielopolu*. Comptes-rendus de la Soc. de Biologie 1909.

semn de tuberculoză, și care nu reacționează cât de puțin la primele injecțiuni de tuberculină, este considerat de acești autori ca tuberculos, în cazul în care după mai multe injecțiuni de această substanță se constată o reacțiune termică.

Nu trebuie însă să fim prea afirmativi asupra acestei chestiuni, căci este foarte greu de a proba cu certitudine că un astfel de individ, care n'a reacționat de cât după mai multe injecțiuni de tuberculină, prezintă unde-va în organism un focar de tuberculosă. Nimeni n'a demonstrat până în prezent că această sensibilizare cu tuberculină nu se poate provoca la un individ normal.

Ipoteza acestor autori este departe de a fi stabilită.

Am văzut într'un capitol anterior că toate faptele cunoscute atât asupra anafilaxiei cu diverse antigene în general, cât și asupra anafilaxiei cu tuberculină (1) în particular, ne îndreptățește să credem că și organismul normal este susceptibil de a se sensibiliza la tuberculină.

Am arătat de asemenea într'un capitol anterior, că este foarte probabil că nu numai organismul uman tuberculos se poate sensibiliza la injecțiuni repetate de tuberculină dar și un organism normal. În adevăr din 57 de soldați cari nu prezentau semne clinice de tuberculoză au reacționat la o primă injecțiune de 4 miligrame de tuberculină 36; 21 de soldați n'au reacționat la această doză considerabilă. La o a doua inoculațiune de 1 miligram de aceeași substanță, toți acei cari n'au prezentat nici o reacțiune la prima injecțiune, au reacționat la a doua.

Având în vedere constanța reacțiunii pozitive la a doua injecțiune într'un număr considerabil de cazuri, suntem îndreptățiți să considerăm ca posibilă sensibilizarea organismului normal prin injecțiuni repetate de tuberculină.

* * *

Ne am întrebat dacă se poate provoca la un individ îndemn de tuberculoză o sensibilizare locală, la nivelul conjunc-

(1) Vezi capitolele: Acțiunea tuberculinei în injecțiune sub-cutană. Anafilaxia cu tuberculină. Mecanismul reacțiunii org. tbc. la tuberculină.

tivei, printr'o instilațiune de tuberculină. Am voit anume să ne dăm seama dacă tuberculina introdusă în sacul conjunctival al unui individ normal, și ne urmată de vre-o reacțiune locală, poate să provoace o stare anafilactică, ast-fel, în cât această mucoasă să fie sensibilă la o a doua instilațiune de aceeași substanță.

Cum tuberculoza la omul adult este foarte frecventă (cel puțin prezența de focare tuberculoase necesare pentru ca organismul să reacționeze la tuberculină), era indispensabil de a întinde aceste cercetări pe un număr considerabil de bolnavi, pentru a putea afirma că se poate obține sensibilizarea conjunctivitei chiar la individul normal.

Am experimentat pe 110 indivizi (Spitalul Brâncovenesc, serviciul medical și chirurgical și serviciul de boale venerice din Spitalul Militar Regina Elisabeta).

În toate cercetările noastre ne-am servit de tuberculina precipitată prin alcool și dizolvată în apă destilată.

Am ales bolnavii noștri din cei cari n'au prezentat cea mai mică reacțiune conjunctivală după o primă instilațiune de tuberculină ($1/100 - 1/1000$).

Trebuie să adăugăm că pentru a avea 110 indivizi care să nu reacționeze la prima instilațiune, am fost nevoiți să o practicăm pe mai mult de 200 cazuri, eliminând din experiențele noastre toți bolnavii cari prezentaseră o reacțiune chiar foarte slabă.

Am împărțit bolnavii în mai multe serii.

1-a serie

Aceste prime cercetări au fost făcute pe 10 bolnavi cari nu reacționaseră cât de puțin la o primă instilațiune de tuberculină precipitată ($1/100$) în sacul conjunctival drept. După 7 zile am refăcut instilațiunea conjunctivei drepte cu o soluțiune de $1/200$ și în acelaș timp am introdus în sacul conjunctival stâng o soluțiune mai concentrată $1/100$.

Pe când reacțiunea conjunctivei stângi a fost nulă la toți bolnavii, conjunctiva ochiului drept, prealabil instilată cu tuberculină, a reacționat extrem de intens la a doua instilațiune.

La câți-va bolnavi, o jumătate de oră chiar după instilațiune, se putea percepe net reacțiunea. În orele următoare reacțiunea a augmentat foarte

repede de intensitate, ast-fel în cât toți bolnavii prezentau după 12 ore de interval, roșeață și tumefacțiune foarte intensă a conjunctivei drepte, cu edem palpebral foarte pronunțat și secrețiune abundentă.

Debutul reacțiunii a variat între o jumătate de oră și 2 ore. Ea era foarte netă 1—6 ore după a doua instilațiune, și atingea maximul său după 6—24 ore de interval.

Durata reacțiunii ochiului sensibilizat a variat între 6 și 30 de zile.

Faptul că am obținut această reacțiune așa de intensă la toți 10 bolnavi numai în ochiul instilat 7 zile înainte de tuberculină, pe când conjunctiva stângă nu a reacționat, cu toate că diluțiunea de tuberculină era mai forte de cât aceia întrebuințată pentru a doua instilațiune a ochiului drept, ne făcea să presupunem că tuberculina poate sensibiliza conjunctiva chiar la individul indemn de tuberculoză.

Dar, cum se poate obiecta că este posibil ca toți acești bolnavi să aibă un mic focar de tuberculoză, am întins cercetările noastre pe un număr mai considerabil de cazuri. În modul acesta, nu se putea presupune ca printre cei 110 bolnavi asupra cărora am experimentat, să nu existe nici unul care să fie indemn de tuberculoză.

A 2-a serie

Numărul bolnavilor din această a doua serie a fost de 64. Nici unul dintr-ei n'a prezentat cea mai mică reacțiune după o primă instilațiune a conjunctivei drepte de tuberculină precipitată $\frac{1}{400}$. După 7 zile de la prima instilațiune, am reinstilat aceeași conjunctivă cu o soluțiune mai slabă de cât prima ($\frac{1}{60}$), ceea-ce ne dispensa de a face instilațiunea ochiului opus ca martor.

Din 64 bolnavi, 62 au prezentat o reacțiune de cele mai multe ori foarte intensă, la a doua instilațiune.

Din punctul de vedere al gradului oftalmo-reacțiunii anafilactice, putem clasa bolnavii în 4 categorii:

1. Reacțiune foarte intensă 42.
2. " " intensă 9.
3. " " mijlocie 4.
4. " " slabă (dar manifestă) 7.

Debutul reacțiunii a fost vizibil la cei 51 bolnavi din primele două categorii, $\frac{1}{2}$ oră — 6 ore după a doua instilațiune. Reacțiunea a fost netă după 1—3 ore și a atins maximul său 3—24 ore după instilațiune.

După 3—21 zile, conjunctiva revenea la starea sa normală.

La indivizii cu reacțiune mijlocie și slabă (11) după a doua instilațiune, începutul a fost mai întârziat (între 3—12 ore) și durata reacțiunii conjunctivale a fost mai scurtă (12 ore până la 4 zile).

Așa dară, din acești 64 bolnavi din a doua serie, numai în două cazuri reacțiunea la a doua instilațiune a fost negativă. La acești doi bolnavi am făcut după 6 zile o a treia instilațiune de tuberculină în ochiul drept ($1/1000$), și am obținut la ambii o reacțiune manifestă.

În 100% din cazuri deci, am constatat reacțiunea pozitivă, la marea majoritate a indivizilor la a doua, la 2 din 64 la a treia instilațiune.

A 3-a serie

Era interesant de a vedea dacă întrebuițând pentru a doua instilațiune o soluțiune de tuberculină și mai diluată putem obține reacțiunea conjunctivei sensibilizată.

Am făcut la 16 bolnavi, a căror conjunctivă dreaptă nu reacționase la o primă instilațiune de tuberculină ($1/1000$), o a doua cu o soluțiune de $1/10000$ după un interval de 7 zile.

Rezultatele ce am obținut sunt următoarele:

Reacțiune foarte intensă 6.

" intensă 3.

" mijlocie și slabă 4.

" nulă 3.

Caracterele oltamo-reacțiunii anafilactice, și în această a treia serie de cazuri, au fost aceleași ca cele descrise la bolnavii cari formează seriile precedente, și au probat o stare de sensibilizare intensă a conjunctivei.

Numărul cazurilor pozitive a fost însă mai mic cu diluțiunea de tuberculină $1/10000$.

La cei trei bolnavi, la cari reacțiunea anafilactică a fost nulă, am reinstilat același ochiu după 6 zile de interval cu o soluțiune de $1/10000$. Toți acești bolnavi au reacționat la a treia instilațiune.

A 4-a serie

După ce am fost convinși că la toți indivizii cu reacțiune negativă după o primă instilațiune conjunctivală, se obține la a doua (85 din 90 cazuri) sau la a treia, o reacțiune care probează o stare de sensibilizare manifestă a conjunctivei, ne-am întrebat dacă este necesar ca un interval de timp determinat să treacă după prima instilațiune, pentru că această stare anafilactică locală să poată fi constatabilă.

Pentru aceasta, într-o a patra serie de cercetări, am făcut a doua instilațiune de tuberculină la intervale variabile după prima

Toți cei 20 indivizi cari intră în această serie nu au reacționat după o primă instilațiune de tuberculină precipitată $1/1000$.

Bolnavii au fost împărțiți în trei categorii.

În prima intră 8 indivizi, la cari intervalul între cele două instilațiuni nu a trecut peste 48 de ore, cele două ultime categorii sunt compuse din câte 6 fie-care, la care am practicat a doua instilațiune 3 și 4 zile după prima.

A. 8 indivizi cu reacțiune negativă a conjunctivei drepte după o instilațiune de tuberculină $\frac{1}{100}$; reinstilațiunea ochiului drept după 48 de ore, cu o soluțiune de $\frac{1}{100}$ la 4 bolnavi, cu $\frac{1}{1000}$ la cei-l'alți 4.

Rezultat :

Reacțiune intensă 2.
 „ mijlocie 2.
 „ slabă 2.

B. 6 bolnavi cu reacțiune negativă a conjunctivei drepte după instilațiune de tuberculină $\frac{1}{100}$; reinstilațiunea ochiului drept, după un interval de trei zile cu o soluțiune de $\frac{1}{100}$ la trei din ei și $\frac{1}{1000}$ la ceilalți trei.

Rezultat :

Reacțiune intensă 2.
 „ mijlocie 2.
 „ slabă 2.

C. 6 bolnavi cu reacțiune negativă a conjunctivei drepte după instilațiune de tuberculină $\frac{1}{100}$; reinstilațiunea ochiului drept, după un interval de 4 zile, cu o soluțiune de $\frac{1}{100}$ la trei din ei și $\frac{1}{1000}$ la ceilalți trei.

Rezultat : la toți acești bolnavi reacțiunea conjunctivei drepte a fost intensă, dar în general gradul de intensitate nu a atins pe acela al reacțiunii indivizilor cari au primit a doua instilațiune la 7 zile interval după prima.

Rezultă deci din aceste cercetări că, în majoritatea cazurilor, este necesar ca un interval de timp de cel puțin trei zile să treacă după prima instilațiune, pentru ca un grad suficient de sensibilizare să se producă.

Trebuie să adăugăm că reacțiunea care urmează a doua instilațiune de tuberculină, este cu atât mai intensă, mai precoce și mai durabilă, cu cât intervalul între cele două instilațiuni a fost mai mare, cel puțin când acest interval nu trece peste 7 zile. Nu am continuat cercelările noastre, făcând a doua instilațiune după un laps de timp mai mare de cât 7 zile.

Pentru a fi convingși că cei 6 bolnavi cu reacțiune negativă din categoria A, erau susceptibili să fie sensibilizați local cu tuberculină, și că reacțiunea conjunctivală la a doua instilațiune nu s'a produs de cât din cauză că a fost făcută prea de vreme după prima, am făcut o a treia instilațiune în același ochiu, la 6 zile de interval, cu o soluțiune de tuberculină $\frac{1}{100}$. Toți au prezentat o reacțiune conjunctivală tipică, care demonstra starea de sensibilizare în care se găsea conjunctiva.

Zile
ore

1
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24

2

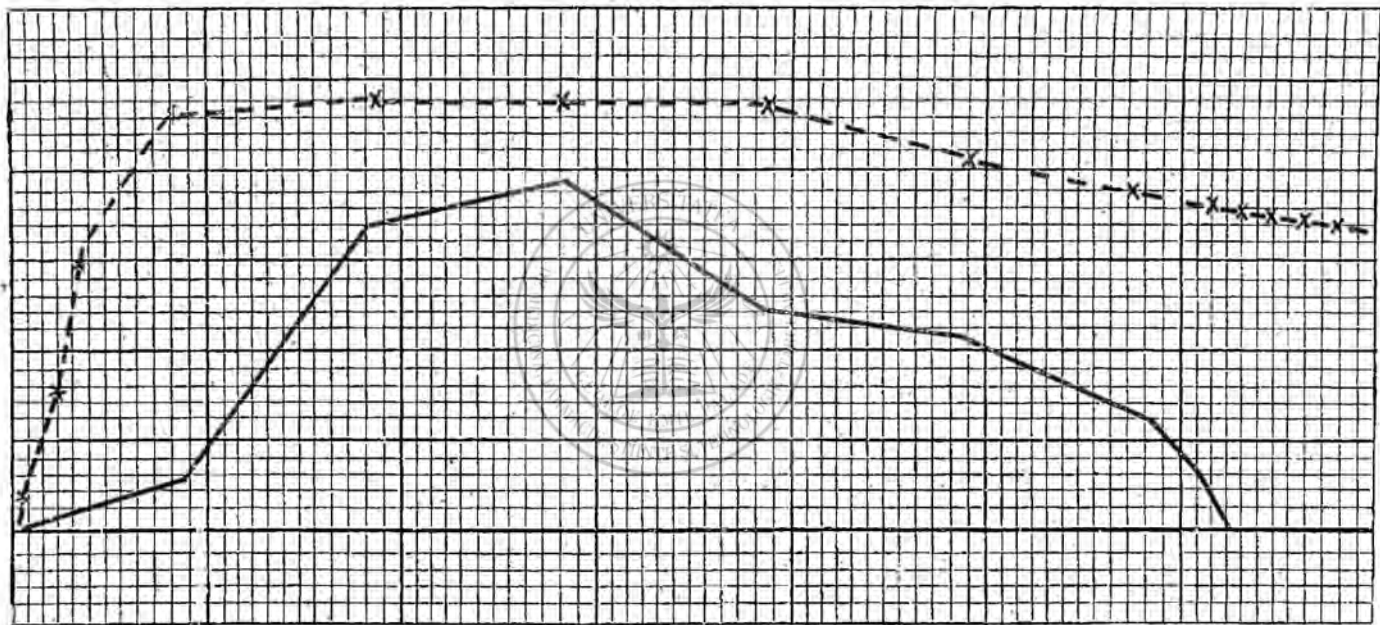
3

4

5

6

XI



Grafica XXIX

Oftalmoreacțiunea obicinuită —————

Oftalmoreacțiunea anafilactică



A 5-a serie

Această serie este formată din bolnavi cari reacționaseră slab la o primă instilațiune de tuberculină ($1/_{100}$).

Toți acești indivizi, în număr de 22, au prezentat o reacțiune, în majoritatea cazurilor excesiv de intensă, la a doua instilațiune de tuberculină precipitată ($1/_{100} - 1/_{2000}$) făcută după 7 zile de interval.

Caracterele oftalmo-reacțiunei anafilactice cu tuberculină.

Reacțiunea anafilactică conjunctivală cu tuberculină diferă de oftalmo-reacțiunea obicinuită la un tuberculos, prin debutul, gradul și durata fenomenelor conjunctivale.

a) *Oftalmo-reacțiunea anafilactică este mult mai precoce.*

Pe când oftalmo-reacțiunea obicinuită începe să devină manifestă în medie 6—12 ore după instilațiunea de tuberculină, oftalmo-reacțiunea anafilactică apare în general $1/2$ —2 ore după a doua instilațiune. Debutul reacțiunei este cu atât mai precoce, cu cât intervalul lăsat între cele două instilațiuni a fost mai mare.

b) *Oftalmo-reacțiunea anafilactică este mult mai intensă* de cât reacțiunea obicinuită, și cu atât mai forte eu cât între cele două instilațiuni am lăsat să treacă un interval de timp mai mare.

c) *Durata oftalmo-reacțiunei anafilactice este de asemenea mult mai mare* de cât aceia a unei reacțiuni obicinuite.

Grafica ce dăm mai la vale reprezintă curba unei oftalmo-reacțiuni la un tuberculos și aceia a reacțiunei anafilactice.

(Vezi grafica No. 29)

Mecanismul oftalmo-reacțiunei anafilactice. — Este foarte probabil că fenomenul care se produce constant, atât la individul tuberculos cât și la cel normal, la a doua instilațiune de tuberculină, intră în cadrul fenomenelor de anafilaxie datorite producțiunei locale de un anticorp decoagulant (sensibilizant), provocată de prima instilațiune de tuberculină. Aceste substanțe sensibilizante ar modifica în așa fel substanța specifică din tuberculina instilată a doua oară, în cât s'ar elibera din acest produs un element iritant pentru mucoasa conjunctivală (1).

(1) Vezi capitolul : Mecanismul reacțiunei la tuberculină.

Atragem atențiunea asupra faptului că intervalul cerut pentru ca o stare anafilactică să se producă prin tuberculină, este mai scurt de cât pentru celelalte antigene. Aceasta este adevărat atât pentru injecțiunea sub cutană, cât, și mai cu seamă, pentru instilațiunea conjunctivală.

Am obținut sensibilizareaea conjunctivei în 110 din 110 cazuri.

Cum nu putem să presupunem că nici unul din acești indivizi nu era îndemni de tuberculoză, trebuie să admitem că se poate provoca o stare anafilactică locală a conjunctivei, atât la individul tuberculos cât și la un om neinfestat cu bacilul Koch.

Concluziuni. — 1. Dacă se face două instilațiuni de tuberculină precipitată în acelaș sac conjunctival, reacțiunea care urmează a doua instilațiune este mult mai intensă de cât aceea provocată de prima.

2. Această reacțiune apare pentru prima dată la a doua, rar la a treia, în cazul în care prima instilațiune nu a fost urmată de nici un efect.

3. Este vorba de o stare anafilactică locală, care cere un interval de cel puțin trei zile după prima instilațiune pentru a se produce.

4. Acest fenomen de anafilaxie locală poate fi provocat atât la un individ tuberculos cât și asupra organismului normal.

Sensibilizarea este mai intensă la primul de cât la ultimul.

5. Se poate întâmpla ca un bolnav, căruia voim în interes diagnostic să facem oftalmo-reacțiunea, să fi fost deja instilat cu tuberculină în acelaș ochiu, fără ca să fim preveniți de aceasta.

În acest caz putem să ne înșelăm, de oare ce oftalmo-reacțiunea pozitivă la un individ deja instilat în acelaș ochiu, nu are nici o valoare diagnostică.

19. Mecanismul oftalmo-reacțiunii cu tuberculină.

Credem că mecanismul reacțiunii conjunctivale a organismului tuberculos la tuberculină, rezidă pe fenomene biologice analoge cu acelea provocate de injecțiunea sub-cutană.

Este vorba de un fenomen de sensibilizare, datorit unor substanțe analoge anticorpilor decoagulanți (sensibilizanți).

Intr'un capitol ulterior vom expune chestiunea întreagă a mecanismului reacțiunii la tuberculină în general.



**VI. Acțiunea tuberculinei introdusă în derm
asupra organismului tuberculos: (Cuti-reacțiunea von Pirquet.
Cuti-reacțiunea Signières. Intra-dermo-reacțiunea Mantoux.
Reacțiunea percutană Moro).**

A. Cuti-reacțiunea

Puțin timp înainte de descoperirea lui Wolff-Eisner, von Pirquet a descris o reacțiune cutanată la tuberculină în tuberculoză. Acest autor a arătat (1) că, dacă se introduce prin scarificare o picătură de tuberculină în dermul unui individ tuberculos, se formează cât-va timp după această operațiune, o papulă, semănând cu cea vaccinală și durând în general 6 — 8 zile.

Din 500 de copii asupra cărora a încercat această *cuti-reacțiune*, numai acei cari aveau un focar de tuberculoză au reacționat la tuberculina introdusă în derm. Reacțiunea este mai cu seamă netă și aproape constantă în tuberculoza localizată.

Von Pirquet adaugă că reacțiunea nu are valoare diagnostică de cât la copii, de oare ce, de la o vârstă oare care încolo, și un individ sănătos poate prezenta reacțiune pozitivă.

În câte-va săptămâni după descoperirea lui von Pirquet, H. Vallée obține cuti-reacțiunea la animalele tuberculoase, și arată că această reacțiune este negativă la cele neinfectate.

Într'o comunicare ulterioară, von Pirquet aduce o nouă statistică de 360 de cazuri (copii).

(1) Berliner Med. Gesellschaft, 18 Mai 1908.

Copiii tuberculoși reacționează, după acest autor, în proporție de 88%_o. Restul de 12%_o, cu reacțiune negativă, sunt cazuri de tuberculoză înaintată, în cari și reacțiunea termică și oftalmo-reacțiunea pot lipsi.

Dintre copiii nesuspecți de tuberculoză, 16%_o prezintă în statistica lui Von Pirquet reacțiunea pozitivă, ceea ce trebuie să ne facă să bănuim în aceste cazuri existența unui focar de tuberculoză în organism.

Cercetările ulterioare confirmă datele lui Von Pirquet; majoritatea autorilor nu pun preț pe această reacțiune ca mijloc de diagnostic de cât în pediatrie.

La adult, valoarea diagnostică este minimă de oare ce rezultatele sunt prea neregulate, nu prezintă nici o concordanță cu datele clinice.

De această părere sunt de exemplu Sicard și Descomps, cari obțin în numeroase cazuri reacțiune pozitivă la adult netuberculos și reacțiune negativă la tuberculos nu prea înaintat.

De asemenea A. Slatineanu (1) crede că această metodă n'are nici o valoare diagnostică la adult, de oare ce a avut de înregistrat reacțiunea negativă în 15 cazuri de tuberculoză și din contră reacțiunea pozitivă la indivizi cari nu reacționau nici la 5 miligrame de tuberculină pe cale sub-cutană.

Technica.

Se pune o mică picătură de tuberculină brută pe piele și se face o sacrificare în punctul în care este așezată picătura. Alături de aceasta, se face o altă sacrificare (fără tuberculină), care servă ca martor.

La început Von Pirquet întrebuința tuberculina brută 25%_o. Actualmente recomandă tuberculina nediluată.

Descrierea reacțiunii.

Imediat după această operațiune, apare atât la nivelul scarificațiunii acoperită de tuberculină, cât și în acel al plăgei martore, o mică reacțiune traumatică care dispăre după câte-va ore.

(1) Soc. de Biologie, 1907.

Câteva ceasuri în urmă, apare cuti-reacțiunea propriu zisă. Durata perioadei de latență variază foarte mult, între 3 ore și mai multe zile. În general însă reacțiunea este bine vizibilă după 24 de ore.

Reacțiunile, a căror perioadă de latență este prelungită, sunt numite de von Pirquet *torpide*. Ele se întâlnesc mai ales la copiii mai în vârstă și la cei nesuspecți de tuberculoză.

Se constată la începutul reacțiunii o roșeață, apoi tumefacție a locului scarificat, care are aspectul unei papule.

Gradul reacțiunii este diferit, variând de la o papulă foarte mică, puțin ridicată, slab colorată, până la o reacțiune papulară enormă, uneori acoperită de vezicule. Primul grad de reacțiune se întâlnește în tuberculoza pulmonară înaintată, ultimul mai ales în leziunile tuberculoase locale.

Une-ori împrejurul papulei apar o serie de mici elemente rotunde.

Maximul reacțiunii este atins în general la 48 de ore după scarificare, interval după care reacțiunea începe să diminue, colorațiunea ia o nuanță violetă, apoi galbenă palidă; 5—8 zile după scarificare nu se mai poate constata nici un relief la punctul inoculat.

Une ori, când scarificarea este făcută prea profund, poate apare o ușoară reacțiune generală.

Istologia patologică.

H. Ferrand și J. Lemaire (1) au arătat că din punct de vedere istologic, reacțiunea cutanată la tuberculină constă într'un edem considerabil, cu o *reacțiune inflamatorie la distanță formată de mici celule rotunde*. Nici glicerina fenicată, sublimată, nici cea simplă, nu provoacă această reacțiune la distanță, considerată de acești autori ca reacțiune caracteristică.

Interesante sunt cercetările lui Bandler și Kreibich (2). Leziunile descrise de acești doi autori constau în focare de

(1) Presse Méd. 1907.

(2) Deutsche Med. Woch. No. 40, 907.

inflamațiune în derm și țesutul sub-cutan, chiar în cel grășos. Focarele, compuse mai ales din celule mononucleare, sunt așezate împrejurul foliculilor piloși și glandelor sudoripare.

Există pe de altă parte puncte de infiltrațiune în țesutul gras, cari conțin celulele epiteloide și unele celule gigante.

Autorii n'au constatat însă nici o dată formațiunea de tuberculi tipici.

În epiderm nu se observă de cât modificări puțin însemnate.

Valoarea diagnostică.

Am spus mai înainte că, atât von Pirquet cât și majoritatea autorilor cari au controlat cercetările sale, nu atribuie o valoare diagnostică cuti-reacțiunii de cât la copii.

Până în 1907, von Pirquet a controlat la necropsie pe 124 de copii rezultatele cuti-reacțiunii.

În 64 de cazuri rezultatul necropsic a fost negativ. În nici unul din aceste cazuri nu se obținuse cuti-reacțiunea pozitivă.

Din 14 copii nesuspecți, la necropsia cărora s'a constatat mici focare de tuberculoză, reacțiunea a fost pozitivă în 10 cazuri.

În fine din 45 de copii tuberculoși, confirmați prin examenul anatomo-patologic, 31 au prezentat cuti-reacțiunea pozitivă.

La această din urmă serie de copii, von Pirquet a încercat la diferite intervale, până înaintea morții, cuti-reacțiunea, și a constatat că intensitatea acesteia diminuea cu cât era practică mai aproape de moarte.

Concluziunile la cari ajunge von Pirquet sunt următoarele :

Nu se găsește nici o dată cuti-reacțiunea pozitivă fără tuberculoză.

Reacțiunea negativă arată în general neexistența unui focar de tuberculoză sau o leziune prea înaintată.

Într'un singur caz, von Pirquet a constatat cuti-reacțiunea pozitivă cu rezultat negativ la necropsie.

Astfel de cazuri au fost publicate și de Aronade, Engel și Bang.

Un fenomen curios, este acel observat de von Pirquet la copiii tuberculoși cari capătă o rugeolă. Acest autor a arătat că un copil cu reacțiunea cutanată pozitivă, pierde proprietatea de a reacționa în timpul exantemului rugeolic.

Von Pirquet crede că această lipsă de reacțiune cutanată este datorită extensiunii, uneori considerabile, a focarului tuberculos, ce rugeola provocă. Cum autorul consideră acest fenomen ca constant în timpul exantemului, îl propune ca mijloc de diagnostic diferențial cu alte boale eruptive. În adevăr, ori ce exantem, care poate fi confundat cu cel rugeolic, nu este rugeolă, dacă cuti-reacțiunea este pozitivă.

Ar fi de încercat dacă rugeola este singura infecțiune care provocă la copiii tuberculoși această stare de iposensibilitate pentru tuberculină, și dacă un fenomen analog nu s'ar constata și pentru oftalmo-reacțiune.

B. Cuti-reacțiunea lui Lignières

În 1907, Lignières descrie o reacțiune cutanată la tuberculină, urmând tehnica următoare :

Dacă, după ce s'a ras pielea, se freacă cu un tampon imbibat de tuberculină sau de o emulsie de bacili morți, epidermul unui animal tuberculos, se constată după cât-va timp o reacțiune cutanată constând în roșeață, edem și sensibilitate a regiunii ast-fel tratată.

Apare în urmă o ușoară erupțiune, urmată de formațiunea de crustă. La animalul netuberculos tratat la fel nu se observă nici o reacțiune.

Autorul propune numele de cuti-reacțiune acestui mijloc de diagnostic, lăsând numele de *dermo-reacțiune* celei descrise de Von Pirquet.

C. Reacțiunea lui Moro.

Moro (1) întrebuințează o pomadă compusă din tuberculină brută și lanolină anhidră în părți egale, cu care freacă pielea nerasă.

(1) Münchener med. Woch, 5—908.

Urmând această tehnică, autorul n'a obținut reacțiunea cutanată de cât la tuberculoși.

Bollinger (1) găsește metoda excelentă pentru diagnosticul tuberculozei incipiente.

D. Intradermoreacțiunea lui Mantoux

Ch. Mantoux (2) a arătat la Academia de Științe (1908) că dacă se introduce intradermic cu siringa o urmă de tuberculină, se provoacă la individul tuberculos o reacțiune locală, cu maximum la a 48-a oră, constând într'un nodul central și un halo periferic, separate une-ori printr'o zonă intermediară. Reacțiunea are aspectul unei cocarde.

Cantitatea de tuberculină întrebuințată reprezintă $\frac{1}{100}$ dintr'un miligram.

La animale, ceea-ce atrage mai cu seamă atențiunea, este indurațiunea locală, sub forma unei plăci edematoase circulare.

La om intradermoreacțiunea a fost pozitivă în 8 din 60 cazuri în cari cuti-reacțiunea a fost negativă sau indolentă.

Intradermoreacțiunea nu genează efectele unei inoculațiuni sub-cutane ulterioare, dar aceasta din urmă genează producțiunea reacțiunei lui Mantoux.

Vallée, pentru animale, recomandă să se asocieze intradermoreacțiunea cu sub-cuti-reacțiunea.

F. Misbach (3), care a încercat intradermoreacțiunea în 269 de cazuri (209 adulți și 60 copii), din cari 67 tuberculoși, ajunge la concluziunile următoare :

„Când reacțiunea este pozitivă, ea nu are mare valoare.... Cea mai mare valoare o are intradermoreacțiunea negativă.

(1) Münchener med. Woch, 26—909.

(2) Mantoux, Ac. des Sc. 1908; Moussu et Mantoux, Ac. des Sc. 1908- și Bull. Soc. méd. veter., 15 Oct. 1908.

(3) Teză, București, 1909.

prin faptul că ne permite să eliminăm cu siguranță tuberculoza, exceptând tuberculoșii cachectici, cari au totdeauna reacțiunea negativă (1) ”.



(1) Lafite Dupont și Molinier (*Soc. de Biologie, 1908*) au descris în tuberculoză o reacțiune nasală la tuberculină, constând în formațiunea unei cruste subțiri și transparente, uneori acoperită de mici puncte emoragice. Crusta cade după 4 — 5 zile.

Pentru a se provoca această *rino-reacțiune* este suficient a depune la nivelul cornetului nasal inferior, o mică cantitate de tuberculină $1^0/0$. *Rino-reacțiunea* nu ar fi pozitivă de cât la tuberculoși.

În afară de reacțiunile asupra cărora am vorbit până aci, s'a mai descris în fine o *reacțiune uretrală și vaginală* la tuberculină (în tuberculoză).

Acțiunea tuberculei

asupra

organismului lepros

În 1891, V. Babeș, condus de asemănările morfologice dintre bacilul tuberculos și lepros, a cercetat dacă organismul lepros este capabil să reacționeze la injecțiunea sub-cutană de tuberculină. Rezultatele sale, rezumate în fascicula *Die Lepra*, din tratatul *Spezielle Pathologie und Therapie* (Nothnagel), fac pe acest autor să conchidă că organismul lepros are proprietatea de a reacționa *general și local* la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Cercetările lui Babeș, expuse în tratatul său asupra leprei, au fost făcute pe 7 cazuri, din cari 5 erau diagnosticate lepră tuberculoasă, iar cele-lalte două lepră nervoasă. (1)

„*Toți acești bolnavi, zice acest autor (2) au prezentat reacțiune generală și, în afară de cele două cazuri de lepră nervoasă, au prezentat și reacțiune locală.*” Autorul adaugă că „injecțiunile au fost ast-fel făcute și în aceeași doză ca și în tuberculoză.”

Concluziunile la cari ajunge V. Babeș sunt următoarele:

1. *Pentru a obține reacțiunea organismului lepros la tuberculină, este suficient să întrebuițăm aceeași doză sau o cantitate ceva mai mare ca în tuberculoză. Adesea apare febra numai după mai multe injecțiuni.*

(1) Babeș. — *Die Lepra*, pag. 307.

(2) Babeș. — *Die Lepra*; pag. 307, rândul 5.

2. Pe când în tuberculoză reacțiunea generală începe 6-8 ore după injecțiune, febra la leproși apare în regulă 24 ore, mai rar 12 ore după injecțiune.

3. Simptomele și durata fenomenelor ce însoțesc febra, sunt aceleași ca și în tuberculoză: durează însă, ca și febra, mai mult timp la leproși.

4. Pe când în tuberculoză numai rare ori febra se prelungește mai multe zile, acest fenomen constituie regulă pentru organismul lepros.

5. Pe când în tuberculoză reacțiunea locală apare în mod evident de la început, odată cu febra, nu există de obicei o reacțiune locală intensă, în decursul primelor accese febrile la leproși și nu apare cu acest caracter, de cât după mai multe injecțiuni.

După mai multe injecțiuni se constată, după acest autor, o sensibilitate mai mare, roșeață și inflamațiune a infiltrațiilor leproase, fenomene care une ori ne fac să bănuim un erizipel incipient. Împrejurul lepromelor se constată, după Babeș, o zonă roșie mai mult sau mai puțin pronunțată.

După trecerea reacțiunii în fine, lepromele se acoperă cu o crustă uscată.

În lepra nervoasă, este greu de constatat, după Babeș, reacțiunea locală.

În unul din cazuri însă, reacțiunea generală la tuberculină a fost însoțită de o reacțiune locală intensă.

După V. Babeș, deci, acțiunea specifică a tuberculinei asupra organismului lepros este manifestă. Acest fenomen de un interes deosebit este demonstrat prin existența unei reacțiuni generale în toate cazurile și a unei reacțiuni locale în cele de lepră tuberculoasă.

Acțiunea specifică a tuberculinei asupra țesutului lepros mai este demonstrată în fine până la evidență — după Babeș — prin acțiunea în adevăr demnă de remarcat a acestei substanțe asupra lepromelor, după un tratament mai îndelungat.

Este foarte demonstrativă în adevăr, după acest autor observațiunea care concernă un bolnav cu infiltrațiune leproasă

laringiană, complet afon, și la care, după 14 zile de tratament cu tuberculină, toate turburările laringeane au dispărut.

Este foarte demonstrativă, de asemeni—după acelaș autor—cazul unui individ atins de lepră nervoasă, la care Babeș a obținut o vindecare completă, a unei erupțiuni leproase pemfigoide și o ameliorare manifestă a stărei generale și chiar a stărei intelectuale a individului.

Este vorba deci, după V. Babeș, de o acțiune locală exercitată de tuberculina injectată asupra erupțiilor leproase.

Acțiunea specifică a tuberculinei asupra țesutului lepros rezultă — după Babeș — din observațiunile mai multor leproși ce acest autor a tratat cu tuberculină.

„Toți acești bolnavi, zice V. Babeș. (1) s'au găsit după acest tratament mult mai bine, în timp ce lepromele au devenit mai puțin evidente, erupțiile și fenomenele trofonevrotice, chiar turburările de sensibilitate, au dat îndărăt, astfel în cât aceștia abia mai puteau fi recunoscuți ca leproși,“ după acest tratament.

Bazat pe rezultatele sale, asupra cărora am dat detalii precise anterior, acest autor se crede îndreptățit să considere tuberculina ca având o acțiune generală și locală (2) asupra organismului lepros.

Este incontestabil o chestiune foarte importantă aceea a acțiunii tuberculinei asupra organismului lepros, căci, dacă este adevărat că această substanță are — după cum susține Babeș —

(1) Babeș. — Dic Lepra, pag. 308, rândul 36.

(2) În privința reacțiunii locale, credeam că acest autor afirmă existența ei după injecțiunea de tuberculină la leproși, de oare-ce în tratatul său asupra leprei este foarte categoric în această privință. Aceasta ne-a îndreptățit să scriem în primele noastre comunicări la Societatea de Biologie că autorul afirmă producțiunea reacțiunii locale.

Dacă am fi întrebați însă în momentul de față, nu am putea spune în mod precis care a fost opinia autorului, în această privință, de oare-ce în cursul redactării tezei noastre, a apărut o comunicare la societatea de Biologie din Paris, semnată V. Babeș, în care autorul susține că n'a afirmat existența unei reacțiuni locale, din contră „la réaction locale fait ordinairement défaut dans la lèpre“, Bulletin de la Soc. de Biologie de Paris, pag. 412, 1909.

o acțiune manifestă locală și generală, asupra individului infectat cu lepră, specificitatea reacțiunii termice a organismului tuberculos la tuberculină este discutabilă.

Se pune însă o întrebare :

Leproșii asupra cărora Babeș a întreprins cercetările sale, cu rezultate pozitive atât de nete, nu au în acelaș timp într'un organ oare-ce un focar mic de tuberculoză? Cu alte cuvinte acești indivizi, în număr prea mic, după noi, pentru a putea trage o concluziune așa de importantă, au reacționat fiind leproși, sau această reacțiune la tuberculină a fost datorită coexistenței unui mic focar de tuberculoză în organismul leproșului?

Este clasic pe de o parte că frecvența tuberculozei la adult, mai precis a focarelor de tuberculoză capabile de a conferi individului proprietatea de a reacționa la tuberculină, este enormă. Statisticile făcute pe autopsii o demonstrează până la evidență.

Este demonstrat de altă parte, și dat ca noțiune clasică, că pentru ca organismul uman să reacționeze la tuberculină, nu este nevoie ca focarul de tuberculoză să fie întins. Un mic focar, care poate scăpa nu numai la examenul clinic, dar și une-ori la necropsie, (1) poate să fie suficient pentru ca un organism să reacționeze la tuberculină.

După Babeș însă coexistența unui focar de tuberculoză la leproșii, pe care a întreprins cercetările sale, este exclusă, și iată argumentele pe care acest autor se bazează pentru a-și susține supozițiunea sa.

„Ar trebui să admitem, zice Babeș, că toți acești leproși sunt în același timp și tuberculoși, ceea ce nu se poate susține, având în vedere starea generală bună a bolnavilor.“

Mai mult de cât atât, zice acest autor, *„nu s'a putut decela după un examen clinic minuțios, nici un focar de tuberculoză“* și chiar *„la autopsia mai multor leproși, cari reacționaseră la tuberculină, nu s'a putut demonstra existența de tuberculoză nici prin metodele bacteriologice, nici experimentale“* (2).

(1) Orth, citat de Wolff-Eisner. Die Ophthalmo-Reaktion, 1908.

(2) Babeș. — Die Lepra.

Ni se pare însă că pe aceste argumente nu putem să excludem coexistența unui focar de tuberculoză în organismul leprosului care a reacționat la tuberculină.

Este oare permis unui clinician, ori-cât de perspicace ar fi el, să excludă cu certitudine existența unui focar de tuberculoză — minim, căci nu este nevoie ca el să aibă o înținare mare pentru ca individul să reacționeze la tuberculină— bazându-se pe faptul că starea generală este bună?

Este oare permis ca un clinician să pretindă că poate exclude cu certitudine, ideea unei asociațiuni tuberculoase după examenul clinic, ori cât de minuțios ar fi făcut acesta?

Ar trebui — dacă admitem aceasta — să credem că putem diagnostica tot-dea-una, focarele cât de mici așezat într'un viscer, într'un ganglion, pe o seroasă, etc.

De asemenea — dacă voin să judecăm pătrunși de suficient spirit științific — *nu ne este permis, ori cât de exersați anatomopatologi am fi, să excludem cu siguranță existența unui focar de tuberculoză la necropsie.*

Nu este posibil să probăm în mod peremptoriu, prin metodele bacteriologice și experimentale de cari dispunem, că nu există în nici un punct al organismului, nici un focar de tuberculoză, cât de mic, lesne nebăgat în seamă la necropsie, dar care în timpul vieții a putut conferi organismului proprietatea de a reacționa la tuberculină.

În această privință este interesantă părerea lui Nocard după care, dacă la necropsie nu am găsit tuberculoză, este științific să conchidem că nu am găsit, iar nu că nu există (1).

În afară de faptul că frecuența tuberculozei la adult este foarte mare, asociațiunea de tuberculoză cu lepră este extrem de deasă. Aceasta este o observațiune curentă, asupra căreia insistă mai ales Thomas Lie (2).

Dacă este demonstrată această asociațiune atât de frecventă de tuberculoză cu lepră, care mai poate fi valoarea unei reacțiuni pozitive după injecțiunea de tuberculină? Nu ne este permis

(1) Congresul de med. veterinară din Berna.

(2) Citat de Löwenstein și Kauffmann, Z. für Tbk. Bd. X, H. 1, 1906.

să conchidem că organismul lepros reacționează la tuberculină, de cât dacă am putea să excludem cu siguranță ideia de un focar de tuberculoză asociat. Or, probele pe cari să ne putem baza pentru a elimina această supozițiune ne lipsesc, *căci slăvea generală excelentă, lipsa de semne clinice de tuberculoză, lipsa de focar vizibil de tuberculoză la necropsie, nu constituiesc argumente științifice convingătoare.*

* * *

Chestiunea având o importanță deosebită, de oare-ce rezultatele date de Babeș diminuează considerabil din valoarea diagnostică a injecțiunii de tuberculină la tuberculoși, am reluat cercetările acestui autor. Am întins experiențele cu tuberculină pe un număr mai mare de cazuri, practicând la aceiași indivizi injecțiunea sub-cutană, oftalmo-reacțiunea și reacțiunea de fixațiune cu serul sanguin în prezența tuberculinei ca antigen (1)

Aceste cercetări au fost făcute pe leproși din ospiciul de la Tikilești (jud. Tulcea).

1. Acțiunea tuberculinei în injecțiune sub-cutană asupra organismului lepros.

Am făcut injecțiune de tuberculină brută la 20 de indivizi leproși, atinși în majoritate de lepră mixtă, toți prezintând însă lepromie tuberculose.

Doza injectată a fost cea de 3 miligrame tuberculină brută. Bolnavii au fost ținuți în observațiune timp de trei zile de la data injecțiunii.

Din acești 20 de bolnavi, 13 au reacționat mai mult sau mai puțin intens la injecțiunea de tuberculină.

În 7 cazuri însă, cu toate că doza de tuberculină întrebuințată a fost considerabilă, nu am obținut nici o reacțiune termică.

Bolnavii cu reacțiune termică pozitivă se pot repartiza în modul următor:

- | | | | |
|----|--------------------------|----------------------|-------------|
| a) | Reacțiune foarte intensă | (între 2°.7 și 3°.7) | — 3 cazuri; |
| b) | " intensă | (între 1°.8 și 2°) | — 3 cazuri; |
| c) | " mijlocie | (între 1°.3 și 1°.5) | — 5 cazuri; |
| d) | " slabă | (0°.9) | — 2 cazuri. |

(1) Slătineanu et Daniélopou. — Bull. de la Société de Biologie, 1908.

Bolnavii au început să reacționeze după intervale deosebite. Nu am constatat în privința debutului reacțiunii nici o regularitate la diferitele cazuri injectate.

În ce privește maximul reacțiunii, el a fost constatat în general la a 36-a oră de la injecțiune,

Nu am avut ocaziunea să observăm la nici unul din bolnavii cari au reacționat termic vre-o reacțiune locală, vre-o modificare a leziunilor leproase cutanate, cum descrie V. Babeș.

2. Acțiunea tuberculinei asupra conjunctivei leproșilor.

Am încercat în 24 de cazuri de lepră (din același ospiciu) dacă tuberculina precipitată poate provoca la nivelul conjunctivei vre-o reacțiune comparabilă cu aceea ce se obține la tuberculoși.

Pentru aceasta am instilat la bolnavii noștri o soluțiune forte de tuberculină precipitată (1^o/_o), ținându-i în observațiune în decurs de trei zile.

Iată în rezumat rezultatele ce am obținut :

Reacțiunea a fost pozitivă în 15 cazuri și anume :

Reacțiune foarte intensă	— 6	cazuri
„ mijlocie	— 1	„
„ ușoară	— 8	„

La cei-l'alți 9 bolnavi reacțiunea conjunctivală a fost nulă.

Este de remarcat că printre bolnavii cari n'au prezentat cea mai slabă urmă de oftalmo-reacțiune, erau indivizi la cari existau leziuni leproase oculare înaintate. *Or, în nici unul din aceste cazuri, nu am constatat local vre-o reacțiune a infiltrațiunilor leproase, cum se observă de obicei în urma insilațiunii de tuberculină, la bolnavii cari prezintă leziuni tuberculoase oculare.*

La 19 din bolnavii, la cari am instilat tuberculină în sacul conjunctival, am praticat și injecțiunea sub-cutană de tuberculină (3 mgr.).

În general bolnavii cu oftalmo-reacțiune pozitivă au reacționat și la injecțiunea sub-cutană, și invers. Nu fac excepție de cât doi, unul care cu o reacție conjunctivală foarte ușoară, n'a reacționat

la injecțiunea sub-cutană, cel de-al doilea care deși a prezentat ascensiune termică manifestă în urma injecțiunii de tuberculină, oftalmo-reacțiunea a fost negativă.

3. Reacțiunea de fixațiune în lepră întrebându-se tuberculina ca antigen.

Fără ca să considerăm această reacțiune ca specifică pentru tuberculoză, am crezut interesant să cercetăm dacă serul leproșilor cari au reacționat la tuberculină se comportă, din punctul de vedere al fixațiunii complementului față de tuberculină, în mod diferit de acel al indivizilor leproși cari n'au prezentat reacțiune termică sau conjunctivală.

Într'un capitol ulterior descriem pe scurt tehnica ce am întrebuit pentru reacțiunea de fixațiune în tuberculoză. Un ser tuberculos are proprietatea, în numerease cazuri, să fixeze alexina în prezența tuberculinăi.

Contrar părerei lui Wassermann, Bruck, Citron, am demonstrat, ca și Lüdke, Leber și alții, că această proprietate a serului se întâlnește atât la tuberculoșii tratați cu tuberculină, cât și la cei căror nu s'a făcut injecțiune de această substanță.

Am întrebuit ca antigen o soluțiune de tuberculină precipitată (1"/₆), prealabil dozată și încercată cu un ser antituberculos.

Toată tehnica cercetărilor prelabile, cât și aceea a reacțiunii Bordet-Gengou propriu zisă, va fi descrisă în capitolul care va trata asupra anticorpilor în tuberculoză.

Am încercat reacțiunea de fixațiune la tuberculină, cu serul a 19 leproși. Ca seruri martore am întrebuit acele de la 4 indivizi normali (fără reacțiune termică la tuberculină), serul de la doi bolnavi tuberculoși care era dovedit prin cercetări prelabile că fixează alexina cu soluțiunea de tuberculină ce am întrebuit, și un ser antituberculos care avea aceeași proprietate.

Din 19 cazuri examinate, serul a 11 bolnavi a fixat alexina în prezența tuberculinăi, iar serul celoralți 8 au dat reacțiune complet negativă.

Acești bolnavi au fost încercați, după luarea sângelui, prin

injecțiunea sub-cutană și instilațiunea conjunctivală de tuberculină.

Comparând rezultatele obținute prin aceste trei metode, reacțiunea termică, oftalmoreacțiunea și reacțiunea de fixațiune, am constatat că în general cazurile se suprapun.

Majoritatea bolnavilor cari au prezentat reacțiunea Bordet-Gengou pozitivă, au reacționat și la injecțiunea sub-cutană și instilațiunea conjunctivală.

Două cazuri fac excepțiune. În primul fixațiunea alexinei a fost completă, pe când reacțiunea termică a fost nulă. În al doilea o reacțiune de fixațiune mijlocie, a corespuns absenței complete de reacțiune termică și conjunctivală.

În rezumat deci, majoritatea leproșilor (65%) reacționează la injecțiunea sub-cutană de 3 mgr. de tuberculină brută, printr'o ascensiune termică variabilă ca intensitate și ca debut. De asemenea oftalmo-reacțiunea este pozitivă în 63% de cazuri de lepră.

Dar, și acest fapt are mai mare importanță, în afară de bolnavii cu reacțiune termică și conjunctivală pozitivă, se găsesc leproși cari nu reacționează nici la injecțiunea sub-cutană, nici la instilațiunea conjunctivală.

Bazați pe rezultatele obținute, putem conchide că infecțiunea leproasă nu conferă organismului proprietatea de a reacționa la tuberculină. Este foarte probabil că atât reacțiunea termică cât și oftalmo-reacțiunea pozitivă în lepră, este datorită coexistenței vre-unui focar de tuberculoză, atât de deasă la adult, așa de frecvent asociată cu lepra.

Pentru a susține această ipoteză ne rezemăm pe următoarele argumente :

1. Existența foarte frecventă a tuberculozei la adult, frecvența asociațiunii de tuberculoză cu lepră ;
2. Am găsit o proporție însemnată de leproși cari n'au reacționat la tuberculină ;
3. Am observat aceeași lipsă de reacțiune chiar cu doza de 3 miligrame, doză considerabilă ;

4. N'am constatat nici unul din fenomenele de reacțiune locală asupra cărora insistă atât de mult Babeș;

5. In afară de rari excepțiuni, bolnavii cari prezintă oftalmo-reacțiune pozitivă, reacționează și termic;

6. In afară de două excepțiuni, rezultatul reacțiunii de fixațiune concordă cu acel furnizat de metoda injecțiunii sub-cutane și instilația conjunctivală de tuberculină.

Este incontestabil că nu ne-ar fi permis ca, bazați numai pe reacțiunea de fixațiune în prezența tuberculinei, să afirmăm existența tuberculozei, și aceasta din următorul motiv.

Făcând cercetări întinse asupra proprietății fixatoare a serului lepros, am constatat că el fixează alexina în prezența a antigene foarte variate (extract lepros, extract sifilitic, tuberculină, lecitină) (1).

Diversitatea acestor antigene ne demonstrează că nu putem fi îndreptățiți să afirmăm existența tuberculozei la un individ, sau s'o excludem cu certitudine, numai după reacțiunea de fixațiune pozitivă sau negativă față de tuberculină.

Ne-a isbit însă faptul că, afară de 2 excepțiuni, numai serul leproșilor cari reacționează la tuberculină avea proprietatea de a fixa alexina în prezența acestei substanțe.

Ne bazăm deci, pentru a ne susține ipoteza noastră, în afară de rezultatele obținute prin reacțiunea termică și conjunctivală, pe concordanța izbitoră care se constată între rezultatele ce am obținut prin cele 3 metode.

* * *

S'ar putea aduce încă o obiecțiune cercetărilor noastre.

Pe când Babeș a întrebuințat injecțiuni repetate de tuberculină, noi ne-am servit de metoda constând în o singură injecțiune în doză mare. S'ar putea răspunde deci că bolnavii leproși cari n'au reacționat la injecțiunea de 3 miligrame, puteau să reacționeze dacă s'ar fi repetat injecțiunile.

(1) Slătineanu et Danielopolu. — (C. R. Soc. de Biologie, 1908 și Centralblatt für Bakt, 1908). Aceste cercetări au fost confirmate de Gaucher și Abramî (Soc. med. des Hôp. 1908) și Georg Maier (Wiener Klin. Woch. 1908).

Am văzut însă într'un capitol anterior că este posibil ca și un organism normal, netuberculos, să reacționeze la injecțiuni repetate de tuberculină.

Am arătat în acel capitol, că am obținut *in mod constant* la soldați, cari n'au reacționat la 4 miligrame de tuberculină brută, ascensiunea termică manifestă în urma celei de a doua injecțiune de 1 mgr. făcută după 14 — 15 zile.

Sensibilizarea individului normal, printr'o injecțiune prealabilă de tuberculină, este deci foarte probabilă.

Când întrebuițăm injecțiunile repetate de tuberculină ca mijloc de diagnostic, credem că putem în multe cazuri să ne înșelăm. În adevăr dacă urmăim tehnica injecțiilor progresive și repede repetate, se poate întâmpla ca unii indivizi netuberculoși să se sensibilizeze și să reacționeze la injecțiunile ulterioare, după cum putem găsi tuberculoși, cari în modul acesta să se imunizeze și să nu mai reacționeze nici la doze enorme de tuberculină.

Dacă este așa, dacă chiar un individ normal poate, în anumite condițiuni, să reacționeze la injecțiuni repetate de tuberculină, ce valoare poate să mai aibă o ascensiune termică obținută la un lepros prin această metodă?

Din experiențele lui Babeș întreprinse în aceste condițiuni, nu am putea trage de cât concluziunea că: *organismul lepros reacționează (nu mai mult însă de cât individul normal) la injecțiuni repetate de tuberculină, dar nici de cum că această substanță ar avea vre-o acțiune specifică asupra lui.*

* * *

V. Babeș mai aduce încă un argument pentru a susține ipoteza sa. Acest autor crede că, în ce privește modul cum reacționează la tuberculină, există diferențe marcate între organismul lepros și tuberculos.

„Pe când tuberculosul începe să reacționeze după 4-5 ore după injecțiune — zice acest autor — febra apare la lepros în regula după 24 ore.“

Leproșii pe cari am experimentat au prezentat debutul

reacțiunii foarte neregulat. Unii au început să reacționeze după 4-5 ore, alții după 8-10-12 și chiar 24 ore.

Debutul reacțiunii deci este foarte variabil; el nu se constată nici chiar în majoritatea cazurilor la a 24-a oră.

De altminteri, chiar dacă începutul reacțiunii ar fi la a 24-a oră, aceasta nu constituie un caracter special leprei, cum susține Babeș.

Dacă examinăm în adevăr statisticile cele mai importante, vedem că Hammer (1) (180 cazuri), arată că reacțiunea începe *in medie* la a 15-a oră, dar că există tuberculoși la cari debutul nu se manifestă de cât după 24 și chiar 32 ore.

Köppen, (Beiträge zur Kl. der Tbk., Bd. II, H. 3) de asemenea a observat în unele cazuri reacțiune care începe la a 24-a oră.

De altminteri, variabilitatea momentului de debut al reacțiunii, este un fapt de observațiune curentă, pe care ori-ce cercetător puțin familiarizat cu întrebuintarea tuberculinei ca mijloc de diagnostic, îl cunoaște.

Bazat pe toate aceste fapte, nu putem admite că „l'élévation de la température commence chez les tuberculeux *au plus tard* six heures après l'injection“, cum susține V. Babeș în ultima comunicare a sa înaintea „Societății de Biologie din Paris“ (Bull. de la soc. de Biolog. 1909, pag. 411).

In urma rezultatelor ce am obținut din cercetările noastre, am ajuns la convingiunea că ipoteza lui Babeș, asupra acțiunii tuberculinei în lepră, lipsește de bază științifică solidă și că este mai rațional să admitem, până la proba contrară care nu este încă dată, că leproșii cari reacționează la tuberculină sunt în acelaș timp și tuberculoși.

De aceeași părere cu noi sunt și Arning și Brieger.

Löwenstein și Kauffmann conchid la fel. (Z. für Tbk. Bd. X, H. 1, 1980).

(1) Citat în F. Köhler, Tuberkulin und Organismus, 1905.

Anafilaxia experimentală cu tuberculină

După cum vom vedea într'un capitol ulterior, în care vom trata asupra mecanismului reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină, este foarte probabil că fenomenele ce prezintă un organism tuberculos în urma injecțiunii sub-cutane de tuberculină, sunt datorite unei stări de anafilaxie (sensibilizare). Vom vedea de asemenea că este rațional a considera oftalmosi cuti-reacțiunea la tuberculină ca fiind bazate pe fenomene biologice analoge.

Am căutat să provocăm cu tuberculina fenomene de anafilaxie la diferite animale, și am ajuns la convingerea că această substanță, ca și multe alte antigene, poate sensibiliza organismul animal normal.

Pentru a fi mai preciși, în urma experiențelor noastre am ajuns la concluziunea că tuberculina, inofensivă într'o doză anumită pentru organismul sănătos, devine toxică pentru animalul care a primit prealabil o doză oare-care de aceeași substanță, adică pentru organismul așa numit anafilactizat cu tuberculină (sensibilizat).

Condițiunile în cari apare această stare anafilactică a organismului animalelor netuberculoase, vor fi formulate mai departe.

Injecțiunea de tuberculină deci, fie sub-cutană, fie intravenoasă ar avea o acțiune analogă — dar nu egală — cu

infecțiunea tuberculoasă, adică ar face animalul ast-fel inoculat, după un interval stabilit de la injecțiune, sensibil la o doză mai mică de tuberculină de cât aceea nocivă pentru organismul animalului martor.

Care este mecanismul sensibilizării în aceste experiențe? Pentru ce tuberculina are o toxicitate exagerată la animalele sensibilizate, comparativ cu acțiunea sa la cele normale?

În urma inoculării sensibilizante se petrec în organismul animalului oare-cari modificări, cari fac ca el să devină sensibil la o doză mai mică de tuberculină de cât cea nocivă pentru animalul normal.

În urma cercetărilor ce am întreprins asupra proprietăților serului animalelor sensibilizate, am conchis că această modificare ce se petrece în organism, este datorită producțiunii unor substanțe analoge anticorpilor decoagulanți (Nicolle).

Vom reveni în detaliu asupra acestei ipoteze, arătând faptele pe cari ne bazăm pentru a o susține.

Înainte însă de a intra în expunerea experiențelor noastre asupra sensibilizării cu tuberculină, vom face o mică revistă generală asupra cunoștințelor actuale în chestiunea anafilaxiei în general, revenind mai târziu asupra ipotezelor ce s'au emis pentru explicarea acestui fenomen.

* * *

Unul dintre primii autori cari au observat fenomene de anafilaxie a fost Behring.

Acest autor a constatat că printre animalele preparate prin inoculări repetate cu toxină tetanică, pentru obținerea serului antitetanic, sunt unele cari mor în mod brusc în urma uneia din injecțiuni.

Era un fapt curios pentru epoca la care Behring făcea aceste observațiuni, ca un animal inoculat mult timp și cu doze progresive de toxină tetanică, considerat ca fiind într'o stare de imunitate înaintată, să sucombe la o inoculare ulterioară de aceeași toxină, administrată într'o doză care la alte animale preparate la fel nu producea nici o turburare.

Aceasta este rațiunea pentru care Behring designa acest fenomen sub numele de *fenomen paradoxal*.

Explicațiunea fenomenului lui Behring nu a fost dată la acea epocă. Condițiunile în cari lua naștere această sensibilizare nu erau cunoscute, și nu se putea explica pentru ce numai unele animale o prezintă.

Primele cercetări metodice asupra fenomenelor de anafilaxie au fost făcute de Richet în 1902, cu o substanță extrasă din actinii, denumită de acest autor *actinocongestină*.

Pe când câinele normal nu prezintă fenomene toxice de cât cu doza de 0,075 congestină pe kilogram de animal, câinele care a primit cu cât-va timp înainte o cantitate minimă de congestină, moare foarte repede după inocularea unei doze de 20 de ori mai mică de cât aceea necesară pentru a omorî un animal normal.

Acest fapt a demonstrat lui Richet că prima inoculare a provocat o modificare în organismul animalului, care face ca o injecțiune ulterioară de o cantitate relativ mică de congestină să producă moartea aproape imediată.

Richet a dat numele de *anafilaxie* acestui fenomen.

Autorul a arătat în urmă că un interval stabilit trebuie să treacă între injecțiunea sensibilizantă și a doua inoculare, pentru ca această modificare a organismului să se producă, pentru ca deci animalul să fie anafilactizat.

Mai târziu (1903) Arthus a demonstrat că, inoculând pe cale sub-cutană la iepure în fie-care zi cantități mici de ser de cal, primele doze se resorb cu ușurință, de la a 3-a—4-a injecțiune se produce un edem local care se resoarbe cu greutate, iar la a 5-a—6-a inoculare ia naștere une-ori o necroză a regiunii inoculate.

Aceleași fenomene se produc dacă primele inoculări sunt făcute pe cale intra-peritoneală.

Pe de altă parte, dacă animalele injectate pe cale sub-cutană 2—3 zile de-a rândul, sunt inoculate ulterior în vână se provoacă moartea animalelor cu doze mici de ser.

Ipersensibilitatea animalelor inoculate cotidian, sau *fenomenul lui Arthus*, intră tot în categoria fenomenelor de anafilaxie.

Von Pirquet și Schick demonstrează că accidentele serice observate la copiii injectați cu ser antidifteric, sunt datorite unei stări anafilactice a organismului pentru serul inoculat.

O primă injecție de ser provoacă în organismul copilului o modificare care-l face sensibil la această substanță. Pentru ca această ipersensibilizare a organismului să se producă, este nevoie să treacă un interval de 7—12 zile după prima injecție.

Ipoteza autorilor explică faptul că în practică accidentele serice apar târziu după prima inoculare de ser, pe când după o a doua acestea se manifestă imediat.

În 1905 Theobald Smith descrie următorul fenomen observat la cobaii cari au servit pentru dozarea serului antidifteric.

Animalele, cari au primit cu un interval de timp determinat înainte, un amestec de toxină difterică și ser antidifteric de cal, sunt foarte sensibile la o inoculare ulterioară de ser de cal normal sau de ser antidifteric de aceeași speță.

Fenomenul lui Theobald Smith a fost bine studiat de Otto în institutul lui Ehrlich și de Rosenau și Anderson. Acești din urmă autori au confirmat pe deplin experiențele primilor.

Ei au arătat că anafilaxia cu ser de cal este specifică, de oare-ce o a doua inoculare făcută cu un ser de altă speță (iepure, capră, bou), nu are nici o acțiune asupra animalelor anafilactizate cu ser de cal.

Aceiași autori au demonstrat că, pentru a anafilactiza un animal, nu este nevoie de cât de o doză foarte mică de ser de cal. Cantitatea de $\frac{1}{1.000.000}$ cc. a fost suficientă pentru ca animalul să moară la a doua inoculare făcută cu cel puțin 10 zile după prima.

Minimum de interval, care trebuie să treacă între injecțiunea sensibilizantă și a doua inoculare, este după Rosenau și Anderson de 10 zile.

Dacă însă înainte de acest interval de 10 zile, se face o inoculare de ser de cal, nu numai că animalele nu mor, dar ele sunt imunizate pentru a treia inoculare făcută după intervalul de timp cerut.

Această stare a animalelor inoculate înainte de a 10-a zi

cu același antigen ca cel care le-a sensibilizat, se numește stare *antianafilactică*, iar injecțiunea care le-a conferit această stare *injecțiune antianafilactizantă*.

Experiențe numeroase de control și multe fapte noi în anafilaxie au fost aduse de Besredka și Edna Steinhart.

În experiențele sale Besredka n'a putut obține o sensibilizare constantă, practicând a doua inoculare pe calea întrebuintată de Smith, Otto, etc., adică pe calea intra-peritoneală.

Procentul de animale sensibilizate cari mureau în urma inoculării intra-peritoneale nu depășește cifra de 25%.

Plecând însă de la ipoteza că „*animalul sensibilizat, care pare să fie într'o stare de sănătate excelentă, are ascunsă poate în realitate oare-care leziune latentă a sistemului nervos*”, Besredka a încercat dacă nu se poate decela în mod mai constant starea de iper-sensibilitate a animalului, făcând a doua inoculare intra-cerebrală.

Urmând această tehnică, autorul sus citat, a constatat că aproape 100% din animalele anterior inoculate cu ser de cal, mor în urma injecțiunii intra-cerebrale de o cantitate mult inferioară dozei toxice pentru animalele normale.

Besredka a putut obține o stare antianafilactică, inoculând intra-peritoneal înainte de a 12-a zi o cantitate oare-care de ser de cal, sau inoculând intra-cerebral, chiar după a 12-a zi de la prima injecțiune, o doză extrem de mică de acelaș antigen.

Animalele ast-fel antianafilactizate, conservă această stare de imunitate timp foarte îndelungat.

Cercetările de anafilaxie încercate de Richet cu actino- și mitilocongestină, reluate de Otto, Rosenau și Anderson, Besredka cu serul de cal normal, au fost repetate cu alte antigene de Vaughan (albumină de ou), Besredka (lapte), Pozerski (papaină), Doerr (extracte de organe), Nicolle (toxina difterică și tetanică), etc.

În general s'a obținut cu fie-care din aceste substanțe fenomene de anafilaxie la animalele normale.

* * *

Este bine stabilit, și asupra acestei chestiuni am insistat an-

terior, că infecțiunea tuberculoasă sensibilizează organismul pentru o injecțiune ulterioară de tuberculină.

Această sensibilizare este provocată de unele substanțe rezultate din distrugerea continuă a bacililor în focarul tuberculos, substanțe cari sunt analoge ca acțiune cu tuberculina.

Avem deci două antigene, dintre cari unul — bacilul tuberculos — poate sensibiliza organismul normal pentru cel-alt tuberculina.

Era interesant de cercetat dacă :

1. *Tuberculina poate provoca o sensibilizare a organismului normal pentru tuberculină.*

2. *Tuberculina poate provoca o sensibilizare a organismului normal pentru o injecțiune ulterioară de bacili tuberculoși.*

Am studiat (1) pe un număr considerabil de animale sensibilizarea cu tuberculină și am ajuns la concluziunea că acest fenomen se poate obține într'un oare-care grad la animalul normal.

După ce am studiat anafilaxia cu tuberculină pentru tuberculină, și cu această substanță pentru bacili tuberculoși, am încercat dacă bacili degresați pot anafilactiza organismul cobajului normal pentru tuberculină.

Expunem mai la vale în detaliu cercetările noastre.

(1) Slătineanu et Danielopolu. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1908, 1909 și 1910.

I. Încercări de sensibilizare pentru tuberculină prin tuberculină.

În aceste experiențe am întrebuințat *tuberculina precipitată cu alcool*, obținută din cea brută după tehnica indicată în capitolul care tratează asupra chimiei tuberculinei.

Cercetările au fost făcute pe iepuri, cobai și câini.

Experiențe pe iepuri

Calea întrebuințată pentru sensibilizare a fost, fie cea intravenoasă, fie cea sub-cutană.

A doua inoculare a fost făcută pe cale sub-durală.

Înainte de a începe experiențele noastre de sensibilizare, am căutat să stabilim care este doza minimă de tuberculină la care un iepure normal moare, când această substanță este inoculată pe cale sub-durală.

A. Doza minimă mortală de tuberculină precipitată pe cale sub-durală

Tuberculina precipitată a fost dizolvată într'un volum mic ($\frac{1}{4}$ cc.) apă distilată, pentru a evita un traumatism prea mare al creierului și deci a înălțarea o cauză de eroare.

Greutatea iepurilor variază între 1000 și 1300 grame.

1. *Iepuri No. 95 și 57.* — Inj. sub-durală cu 7 mgr. tuberculină precipitată.

Nici un fenomen imediat după injecție.

2. *Iepuri No. 9 și 97.* — Inj. sub-durală 1 ctg., 7 tuberculină precipitată.

Nici un fenomen imediat după injecție.

3. *Iepuri No. 97, 58 și 36.* — Inj. sub-durală 2 ctgr., 5 tuberculină precipitată.

Iepurele No. 36 prezintă imediat după injecțiune ușoare tremurături și dispnee.

Iepuri No. 58 și 97 nu prezintă nici un fenomen după injecțiunea sub-durală. Toate animalele rămân în viață.

4. *Iepure No. 18.* — Inj. sub-durală 4 ctgr. tuberculină precipitată. Imediat după injecție convulsii generalizate. — Mort după $\frac{1}{2}$ oră.

Doza minimă mortală deci pe cale sub-durală pentru iepuri de 1000-1300 gr. este împrejurul dozei de 4 ctgr. tuberculină precipitată, iar doza de 2 ctgr $\frac{1}{2}$ nu provoacă la iepurele normal de cât fenomene slabe pasagere și inconstante.

B) Sensibilizarea iepurelui normal la inocularea sub-durală de tuberculină, printr'o injecțiune sub-cutană prealabilă de aceeași substanță

Iepuri de 1000—1300 gr.

Iepure No. 35. — Inj. sub-cutană 1 mgr. tuberculină precipitată cu 20 de zile înainte.

Inj. sub-durală după acest interval de 1 ctgr. $\frac{1}{2}$ de aceeași substanță.

Imediat după inoculare, iepurele începe să tîpe, are convulsii generalizate foarte intense, starea generală foarte gravă.

Aceste fenomene durează o oră, timp după care animalul își revine și trăește încă 5 zile.

Iepure No. 1 (normal).

Injecțiune sub-durală 1 ctgr $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată. *Animalul nu se resimte cât de puțin după inoculare.*

Din această experiență, care a fost repetată de mai multe ori, reiese că, pe când un animal inoculat cu 20 de zile înainte pe cale sub-cutană cu tuberculină precipitată, prezintă după injecțiunea sub-durală de 1 ctgr. $\frac{1}{2}$ de aceeași substanță, fenomene grave imediat după injecțiune, animalul nesensibilizat nu se resimte cât de puțin în urma inoculării sub-durală cu aceeași doză.

Mai mult de cât atât, din experiențele anterioare rezultă că iepurile normal de aceeași greutate nu prezintă aceste turburări nici la doza de 2 ctgr. $\frac{1}{2}$ de tuberculină precipitată.

Am cercetat în urmă ce interval de timp între cele două inoculări este necesar pentru ca această stare de sensibilizare la tuberculină să se producă.

Pentru aceasta am făcut următoarele experiențe:

Iepuri de 1000—1300 gr.

Iepure No. 12. — Inoculare sub-cutană cu 4 zile înainte de 1 mgr. tuberculină precipitată.

Injecțiune sub-durală după acest interval de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ aceeași substanță.

Nu se constată nici o turburare după inocularea sub-durală.

Iepure No. 7. — Inoculare sub-cutană cu 7 zile înainte 1 mgr. tuberculină precipitată.

Injecțiune sub-durală după acest interval de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ aceeași substanță.

Imediat după injecțiunea sub-durală: convulsii generalizate, țipete, stare generală gravă. Animalul revine după 15 minute.

Iepure No. 28. — Inoculare sub-cutană cu 24 de zile înainte de 1 mgr. tuberculină precipitată.

Injecțiune sub-durală după acest interval de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ aceeași substanță.

Imediat după injecțiunea sub-durală: convulsii generalizate, stare generală gravă. Revine după 15 minute. Moare după o oră.

Iepure No. 9. — Inoculare sub-cutană cu 29 zile înainte de 1 mgr. tuberculină precipitată.

Injecțiune sub-durală după acest interval de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ aceeași substanță.

Imediat după injecțiune: convulsii generalizate, țipete. Animalul pare că moare după câte va minute. Își revine după o oră și trăește încă 24 ore.

Rezumat și concluziuni.

1. Se poate obține o sensibilizare a iepurei normale prin injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

2. Această sensibilizare începe cam în a 7-a zi și durează cel puțin 29 de zile, dată la care experiențele noastre au fost întrerupte.

3. Sensibilizarea constatată nu pare a fi tot atât de intensă ca cea ce se poate obține cu alte antigene (ser de cal, de exemplu). În adevăr, pentru a provoca fenomene grave la animalele sensibilizate este nevoie de o cantitate destul de mare de tuberculină precipitată (1 ctg. $\frac{1}{2}$), în raport cu doza minimă cu care se poate obține aceleași fenomene la animalele normale.

Cu doze mai mici de cât cea de 1 ctg. $\frac{1}{2}$, inoculate pe cale sub-durală, nu obținem nici o turburare gravă (1).

* * *

Din cercetările majorității autorilor cari s'au ocupat cu anafilaxia, reiese că sensibilizarea este cu atât mai puțin netă, cu cât cantitatea de antigen sensibilizantă este mai mare.

Conduc de aceste date, am cercetat dacă există vre-o diferență între animalele sensibilizate cu 1 mgr. de tuberculină precipitată și altele sensibilizate cu 5 și cu 10 mgr. de aceeași substanță.

În resumat am obținut următoarele rezultate:

1. *Atât cu 1 mgr. cât și cu 5 mgr. și 10 mgr. de tuberculină precipitată, se poate obține o sensibilizare pentru inocularea ulterioară de aceeași substanță pe cale sub-durală.*

2. *Gradul de sensibilitate la injecțiunea sub-durală nu variază după doza sensibilizantă.*

C) **Sensibilizarea iepurelui normal la inocularea sub-durală de tuberculină precipitată, printr'o injecțiune prealabilă intra-venoasă de aceeași substanță**

Iepuri de 1000—1300 gr.

Iepuri No. 40 și 57. — În această experiență doza sensibilizantă întrebuințată a fost de 1 mgr. t. precipitată.

Injecțiunea intra-venoasă s'a făcut cu 28 de zile înainte de inocularea sub-durală.

Imediat după injecțiunea sub-durală de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată, iepurii prezintă fenomene grave, convulsii generalizate. Animalele par că mor. Își revin însă după 15—20 de minute.

Iepurile No. 40 trăește încă după 40 ore.

Iepurile No. 57 moare după aproximativ 12 ore.

Iepuri martori No. 1 și 2, inoculați fie-care pe cale sub-durală cu câte 1 ctg., $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată suportă fără nici o turburare inocularea sub-durală.

* * *

(1) Pentru a nu ne întinde prea mult, nu am expus mai sus de cât rezultatele obținute prin inocularea sub-durală de 1 ctg. $\frac{1}{2}$. Animalele inoculate cu o doză mai mică n'au prezentat nimic imediat după injecțiune și au rămas mult timp în viață.

Rezumat și concluziuni.

Doi iepuri inoculați cu 28 de zile înainte pe cale intra-venoasă cu câte 1 mgr. de tuberculină precipitată sunt sensibiliți pentru o inoculare sub-durală de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ de aceeași substanță, cantitate care nu provoacă nici o turburare la 2 iepuri martori.

Chiar doza de 2 ctg. 5 nu provoacă în general nici o turburare pe această cale la un iepure normal (v. pag. 159).

* * *

Cercetând în urmă când începe sensibilizarea pentru injecțiunea sub-durală, după inocularea intra-venoasă de tuberculină, am ajuns la următoarele rezultate :

Iepuri de 1000—1300 gr.

Iepuri No. 7 și 17. — Injecțiune intra-venoasă cu 1 mgr. tuberculină precipitată cu 4 zile înainte.

Inoculare sub-durală cu 1 ctg. $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată.

Nici un fenomen imediat. Animalul trăește încă după 6 zile.

Iepure No. 62. — Injecțiune intra-venoasă cu 1 mgr. tuberculină precipitată cu 7 zile înainte.

Inoculare sub-durală după acest interval cu 1 ctg. $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată.

Nu prezintă nici o turburare imediat după injecțiune. Animalul trăește încă după 8 zile.

Iepure No. 32 — Injecțiune intra-venoasă cu 1 mgr. tuberculină precipitată cu 14 zile înainte.

Inoculare sub-durală după acest interval cu 1 ctg. și $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată.

Animalul prezintă convulsii generalizate și o stare gravă imediat după injecțiune. Se remite însă după câte-va momente.

Iepurii No. 40 și 57. — Inoculați intra-venos cu 1 mgr. tuberculină precipitată cu 28 zile înainte, prezintă fenomene grave și convulsii imediat după injecțiunea sub-durală de 1 ctg. $\frac{1}{2}$ de aceeași substanță.

Iepurii martori No. 3, 17 și 18 inoculați sub-dural cu 1 ctg. $\frac{1}{2}$ și 2 ctg. $\frac{1}{2}$ t. pr. nu prezintă nici un fenomen după injecțiune și trăesc încă după 10 zile.

Rezumat și concluziuni:

1. Se poate obține o sensibilizare a iepurului normal prin injecțiunea intra-venoasă de 1 mgr. tuberculină precipitată.

2. Această sensibilizare este manifestă în a 14-a zi după prima inoculare (cea intra-venoasă) și durează cel puțin până a 28-a zi, dală la care experiențele noastre au fost întrerupte.

Turburările ce urmează injecțiunea sub-durală, la animalele inoculate cu 28 de zile înainte intra-venos cu tuberculină precipitată, sunt mai intense de cât cele obținute la animalele la cari injecțiunea sensibilizantă a fost făcută cu 14 zile înainte.

* * *

Ne-am întrebat și aci dacă doza de tuberculină întrebuințată în prima inoculare, influențează asupra gradului de sensibilizare obținut.

Iată la ce rezultate am ajuns :

Iepuri de 1000—1300 gr.

Seria A.

Injecțiune intra-venoasă cu 5 deci-miligrame tuberculină precipitată, cu 14 zile înainte la iepurii No. 3, 17 și 66.

Iepure No. 3. — Injecțiune sub-durală, după acest interval, de 7 mgr. tuberculină precipită.

Imediat după injecție se observă o dispnee intensă. Animalul nu are convulsii.

Iepure No. 17. — Injecțiune sub-durală de 14 mgr. tuberculină precipitată.

După 10 minute de la inocularea sub-durală, animalul prezintă convulsii generalizate, dispnee intensă, pare că moare. Își revine însă după 15 minute.

Iepure No. 46—Injecțiune sub-durală de 17 miligrame tuberculină precipitată. Animalul prezintă aceleași fenomene, cari urmează însă imediat injecțiunea sub-durală.

Seria B.

Injecțiune intra-venoasă cu 1 ctg. tuberculină precipitată, cu 14 zile înainte la iepurii No. 12, 70, 11, 32 și 83.

Iepurile No. 11 și 70. — Injecțiune sub-durală 7 mgr. tuberculină precipitată.

Nimic după inocularea sub-durală.

Iepurile No. 11 și 31. — Injecțiune sub-durală cu 14 mgr. tuberculină precipitată.

Nimic după inocularea sub-durală.

Iepurile No. 32 și 83. — Injecțiune sub-durală cu 17 miligrame.

După inocularea sub-durală animalele prezintă convulsii generalizate și o stare generală foarte gravă. Își revin însă după 15-20 minute.

Iepuri martori 3, 14, 76 inoculați cu 1 ctgr. $\frac{1}{2}$, 2 ctgr. și 2 ctgr. $\frac{1}{2}$ nu prezintă nici o turburare după injecțiunea sub-durală.

Rezultate și concluziuni.

Rezultă deci din aceste experiențe că nu există de cât diferențe puțin manifeste în modul de a se comporta la injecțiunea sub-durală de tuberculină, între animalele inoculate cu 14 zile înainte cu 1 ctgr. și cele inoculate la aceeași dată cu o doză de 20 de ori mai mică.

D) Incercări de sensibilizare a iepurelui prin injecțiuni intra-venoase repetate de tuberculină precipitată

Am cercetat dacă putem obține prin injecțiunile intra-venoase repetate de tuberculină precipitată o sensibilizare oare-care a organismului normal al iepurelui.

Iată experiențele noastre în detaliu :

Iepuri de 1000—1600 gr.

1. Iepuri inoculați intra-venos zilnic cu câte 1 mgr. tuberculină precipitată.

Iepure No. 55 și 11. Injecțiune zilnică de 1 mgr. de tuberculină precipitată timp de 34 de zile.

Animalele au suportat foarte bine injecțiunile, fără să prezinte cel mai mic fenomen de sensibilizare.

Aceleași animale, cari rămân în viață, sunt inoculate după 2 luni, în interval de 21 de zile, în fie-care zi, cu aceeași doză de tuberculină precipitată.

Ca și după prima serie de injecțiuni, animalele nu au prezentat după a doua serie nici un fenomen de sensibilizare.

2. Iepuri inoculați intra-venos zilnic cu câte 1 ctg. tuberculină precipitată.

Iepurile No. 2 inoculat timp de 30 de zile, și No. 92 inoculat timp de 34 de zile, în fie-care zi cu câte 1 ctgr. t. pr., au suportat foarte bine injecțiunile. Nu am putut constata nici un fenomen de sensibilizare.

3. Iepuri inoculați intra-venos zilnic cu câte 0 gr., 25 tuberculină precipitată.

Iepurii No. 11, 40, 41 și 97 sunt inoculați în fie-care zi cu câte 0,25 ctgr. de tuberculină precipitată.

Animalele suportă foarte bine aceste inoculațiuni.

După un interval de 6 zile, se reîncepe injecțiunile cu doze mai mari de aceeași substanță.

Iepurii No. 11, 40 și 41 suportă încă 3 injecțiuni de doza considerabilă de 0,50 ctgr. tuberculină precipitată.

Iepurile No. 97 moare o oră după a 3-a injecțiune de 0,50 ctgr.

Rezultate și concluziuni

1. Iepurii inoculați pe cale intra-venoasă cu 1 mgr., 1 ctgr. și 0, gr. 25 tuberculină precipitată, nu se sensibilizează în general la aceasă substanță.

2. Dacă deci putem obține printr'o singură injecțiune de o doză mică, o sensibilizare a organismului normal pentru o injecțiune ulterioară sub-durală de aceeași substanță, o stare anafilactică analogă nu se constată în general după injecțiunile zilnice.

Rămâne de cercetat dacă (1) după mai multe injecțiuni zilnice de tuberculină, făcute fie pe cale intra-venoasă, fie pe cale sub-cutană animalul este anafilactizat pentru o injecțiune ulterioară sub-durală sau intra-cerebrală.

Experiențe pe cobai

Ca și în experiențele de sensibilizare cu tuberculină la iepuri, am cercetat care este doza toxică minimă de tuberculină precipitată inoculată pe cale intra-cerebrală pentru cobaiul normal.

A) Doza toxică de tuberculină precipitată pe cale intra-cerebrală la cobaiul normal.

Animale de 300—360 gr.

Cobai No. 10. Injecțiune intra-cerebrală $\frac{1}{10}$ mgr. tuberculină precipitată. Nici o turburare imediat după inoculare. Trăiește încă după o lună.

Cobai No. 71. Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{2}$ mgr. tuberculină precipitată. Nici o turburare imediat după inoculare. Trăiește încă după o lună.

Cobai No. 86. Injecțiune intra-cerebrală 1 mgr. tuberculină precipitată. Nici o turburare imediat după inoculare. Trăiește încă după o lună.

Cobai No. 26. Injecțiune intra-cerebrală 2 mgr. $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată. Animalul nu prezintă nimic imediat după inocularea intra-cerebrală. Trăiește încă după o lună.

Cobai No. 17 și 27. Injecție intra-cerebrală 3 mgr. $\frac{1}{2}$ tuberculină precipitată. Imediat după inoculare fenomene grave, convulsii. No. 17 își revine, No. 27 moare după 12 ore.

(1) Ca pentru fenomenul lui Arthus cu ser de cal.

B) Sensibilizarea cobaiului normal la inocularea intra-cerebrală de tuberculină precipitată, printr'o injecțiune sub-cutană prealabilă de aceeași substanță

Animale de 300—360 gr.

Cobai No. 26 Injecție sub-cutană cu 1 mgr. tuberculină precipitată cu 14 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală, după acest interval, cu $\frac{1}{2}$ mgr. tuberculină precipitată.

Nu prezintă turburări după injecțiune.

Cobai No. 95. — Inj. sub-cutană 1 mgr. tuberculină precipitată cu 14 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval cu 1 mgr. tuberculină precipitată.

Convulsii generalizate imediat după injecțiune. Stare generală gravă care durează încă 5 ore după inoculare. Se ridică însă până după 24 ore. Trăiește încă după 9 zile.

Cobai No. 88. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 14 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$ t. pr.

Prezintă aceleași fenomene grave ca și No. 95. Se resimte până a doua zi. Trăiește încă după 9 zile.

Cobai martori No. 1 și 2 inoculați intra-cerebral cu 1 mgr. și 2 mgr. t. pr. nu prezintă nici o turburare după injecțiune și rămân în viață.

Rezultate și concluziuni.

Animalele cărora s'a injectat pe cale sub-cutană cu 14 zile înainte un mgr. tuberculină precipitată, sunt sensibilizate, după acest interval pentru aceeași substanță, de oare-ce prezintă fenomene grave imediat după inocularea intra-cerebrală de doze de tuberculină, incapabile să provoace aceleași fenomene la animalele martore.

Cu 1 mgr. de tuberculină precipitată pe cale intra-cerebrală, obținem turburări cari nu se constată la animalele normale nici cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$.

Sensibilizarea obținută prin tuberculină pentru tuberculină la cobai pare să fie mai puternică de cât la iepuri.

* * *

Am cercetat în urmă cam la ce interval după injecțiunea sensibilizantă apare această ipersensibilitate a organismului cobaiului pentru inocularea intra-cerebrală.

Iată experiențele în detaliu și rezultatele la cari am ajuns.

1. Injecțiunea sensibilisată este separată printr'un interval de 5 zile de inocularea intra-cerebrală.

Animale de 300 - 360 gr.

Cobai No. 72. — Injecțiune sub-cutană de 1 mgr. t. pr. cu 5 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval de $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Nici o turburare după inocularea intra-cerebrală.

Cobai No. 37. — Injecțiune sub-cutană de 1 mgr. t. pr. cu 5 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval de 1 mgr. t. pr.

Nici un fenomen după inocularea intra-cerebrală.

Cobai No. 24. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 5 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$ t. pr.

Nici un fenomen după inocularea intra-cerebrală.

2. Injecțiunea sensibilisată este separată printr'un interval de 11 zile de inocularea intra-cerebrală.

Animale de 300 - 360 gr.

Cobai No. 10. — Injecțiune sub-cutană de 1 mgr. t. pr. cu 11 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval cu $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Nici un fenomen după injecțiune.

Cobai No. 16. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 11 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval de 1 mgr. t. pr.

Nimic imediat după injecție. Moare peste 12 ore.

Cobai No. 51 și 64. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. t. pr. 11 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală după acest interval de 2 mgr. $\frac{1}{2}$ t. pr.

Imediat după inocularea intra-cerebrală, acești doi cobai prezintă convulsii generalizate intense, o stare generală gravă. Animalele nu mai răspund la excitație. Mor peste 12 ore.

3. Injecțiunea sensibilizantă este separată de inocularea intra-cerebrală printr'un interval de 23 zile,

Animale de 300 - 360 gr.

Cobai 86. — Inj. sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 23 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval de 1 mgr. t. pr.

Convulsii generalizate imediat după injecție. Animalul revine repede. Trăește încă 30 ore.

Cobai No. 34. — Inj. sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 23 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval de $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Nici un fenomen imediat după injecțiunea intra-cerebrală.

Trăește încă 30 ore.

Cobai No. 47. — Inj. sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 23 zile înainte.

Inocularea intra-cerebrală după acest interval de 2 mgr. $\frac{1}{2}$ t. pr.

Animalul prezintă imediat după injecția intra-cerebrală convulsii generalizate foarte intense. Starea generală gravă. Își revine însă după câteva minute, Moare peste 12 ore.

4. Injecțiunea sensibilizantă este separată de inocularea intra-cerebrală printr'un interval de 27 zile.

Animale de 300—360-gr.

Cobai No. 6. Inj. sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 27 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval de $\frac{1}{10}$ mgr. t. pr.

Nici un fenomen imediat după injecția intra-cerebrală. Trăește încă după 42 zile.

Cobai No. 69. — Inj. sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 27 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval de $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Nici un fenomen imediat după injecția intra-cerebrală. Animalul este încă în viață după 55 de zile.

Cobai No. 22. — Inj. sub-cutană 1 m. t. pr. cu 27 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală după acest interval cu 1 mgr. t. pr.

Animalul moare după 6 ore.

Cobai No. 40. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. t. pr. cu 27 zile înainte.

Inocul. intra-cerebrală după acest interval de 2 mgr. $\frac{1}{2}$ t. p.

Imediat după injecția intra-cerebrală animalul prezintă dispnee intensă, convulsii generalizate. Pare că moare pe baza de experiență. Mort după 6 ore.

Cobaii martori No. 3, 2 și 6 inoculați cu $\frac{1}{10}$, 1 și $2\frac{1}{2}$ mgr. t. pr. nu prezintă nici o turburare după inocularea intra-cerebrală și rămân în viață.

Rezultate și concluziuni.

1. Animalele inoculate cu 5 zile înainte de injecțiunea intra-cerebrală, cu 1 mgr. tuberculină precipitată pe cale sub-cutană, nu sunt sensibilizate pentru tuberculină.

2. Aproximativ, la a 11-a zi după injecțiunea sub-cutană este manifestată starea de sensibilizare a organismului cobaiului.

De la aceasta dată încolo în adevăr, animalele sunt sensibile la inocularea intra-cerebrală de tuberculină precipitată, în doze cari nu pot provoca nici o turburare la animalele normale de aceeași greutate.

3. Sensibilizarea cobaiului normal pentru tuberculină, obținută prin injecțiunea sub-cutană de aceeași substanță, durează cel puțin până în a 27-a zi, dată la care experiențele noastre au fost întrerupte.

C. Incercări de sensibilizare a cobaiului la inoculări de mai multe ori repetate de tuberculină

După ce am obținut o sensibilizare destul de netă printr'o singură injecțiune de tuberculină, am încercat dacă se poate constata o sensibilizare după inoculări cotidiene de diferite doze de această substanță.

Iată experiențele întreprinse și rezultatele la cari am ajuns:

1. Cobai inoculați sub-cutan zilnic cu câte un centigram tuberculină precipitată.

Animale de 300 -- 360 gr.

Se inoculează pe cale sub-cutană 3 cobai timp de 14 zile în fie care zi cu câte un centigram de tuberculină precipitată.

Nu se observă în acest interval fenomene nete de sensibilizare după injecțiunea sub-cutană.

Se constată numai că, după mai multe injecțiuni, tuberculina inoculată se resoarbe cu mai puțină greutate și formează noduli la punctul de injecțiune. Nu se ajunge însă nici o dată să se provoace prin injecțiunile sub-cutane necroză a pielii, cum se întâmplă în fenomenul lui Arthus cu serul de cal

După 14 inoculațiuni cotidiene, se lasă să treacă un interval de 8 zile, după care se reia injecțiunile.

La prima inoculare de 1 ctg. făcută după 8 zile, unul din cobai moare câte-va ore după injecțiune. Ceilalți doi cobai suportă foarte bine încă 31 centigrame tuberculină precipitată, injectate în doza de 1 ctg. în interval de 45 de zile.

2. Cobai inoculați zilnic cu câte 0,10 centigrame tuberculină precipitată.

Animale de 300—360 gr.

Se injectează în fie care zi pe cale sub-cutană câte 0,10 ctg. tuberculină precipitată la 3 cobai.

În afară de resorțiia din ce în ce mai lentă a tuberculinei injectate, animalele suportă foarte bine 8 inoculațiuni sub-cutane de câte 0,10 ctg.

Se lasă în urmă un interval de 3 zile și se reîncepe injecțiunile sub-cutane cu câte 0,20 ctg. de tuberculină precipitată.

La prima inoculare unul din cobai moare.

Cei lalți doi rămâne în viață, suportă foarte bine 6 grame de tuberculină precipitată, inoculate în doză de 0,20 centigrame o dată, în interval de 45 de zile.

După intervalul de 45 de zile animalele din seria A și B sunt sacrificate pentru studiul leziunilor provocate de tuberculină

Rezultate și concluziuni.

1. Cobaii inoculați zilnic pe cale sub-cutană cu câte 1-10-20 ctgr. tuberculină precipitată, nu prezintă în majoritatea cazurilor fenomene de anafilaxie.

Aceste animale suferă în general bine injecțiunile de multe ori repetate cu aceste doze și, ca fenomene de anafilaxie, analog cu fenomenul lui Arthus, nu constatăm de cât o rezorpțiune din ce în ce mai lentă și formațiunea consecutivă de noduli din ce în ce mai pronunțați, cu cât doza de tuberculină este repetată mai des.

Gradul de sensibilizare este însă mai puțin intens ca în fenomenul lui Arthus cu serul de cal, unde știm că după mai multe injecțiuni se provoacă necroza pielii.

Constatăm încă faptul că dacă se lasă un interval mai lung între două injecțiuni, parte din animale mor, fiind sensibilizate.

Experiențe pe câini.

Aceste cercetări au fost făcute pe o scară puțin întinsă de animale. Dăm aci rezultatele obținute la 4 câini, dintre cari trei au fost inoculați anterior, în scop de a fi sensibilizați, pe cale intra-venoasă cu 1 ctgr. tuberculină precipitantă.

În această experiență am constatat oare-cari deosebiri în modul de a se comporta între animalele prealabil inoculate intra-venos și cel normal. Numărul restrâns de animale pe cari am lucrat nu ne permite însă să conchidem în mod sigur că se poate obține tot-deauna o sensibilizare a animalului pentru tuberculină printr'o inoculare prealabilă între-venoasă de aceeași substanță.

Câine No. 5, 2800 gr. Injecțiune intra-venoasă cu 1 ctg. tuberculină precipitată, cu 22 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală, după acest interval, cu 2 ctg. t. pr. pe kilogram de animal.

După 5 minute de la inoculare, animalul prezintă dispnee intensă și convulsii generalizate. Moare după 36 ore.

Câine No. 2, 2560 gr. Injecțiune intra-venoasă de 1 ctg. tuberculină precipitată, cu 22 zile înainte. Inoculare intra-cerebrală, după acest interval, de 2 ctg. t. pr. pe kilogram de animal.

Animalul suportă foarte bine inocularea intra-cerebrală. Trăește încă 10 zile.

Câine No. 4, 5400 gr. — Injecțiune intra-venoasă 1 ctgr. t. pr. cu 22 zile înainte.

Inoculare intra-cerebrală cu 2 ctgr. t. pr. pe kilogram de animal.

Animalul prezintă convulziuni. Moare după 24 ore.

Câine martor 3950 gr.

Inoculare intra-cerebrală cu 2 ctg. pe kilogram de animal.

Nici o turburare după injecțiune. Mai trăește încă 10 zile.

Rezultate și concluziuni:

1. *Există o diferență în modul de a se comporta la inocularea intra-cerebrală de tuberculină, între câinii prealabil injectați intravenos și cei normali.*

2. *Această sensibilizare însă nu pare a fi constantă. Numărul de animale pe cari am întreprins cercelările noastre fiind prea restrâns, nu putem afirma cu certitudine că se poate obține o sensibilizare nelă a câinelui prin tuberculină.*

Aceste experiențe vor fi repetate pe un număr mai mare de animale.

Rezultate generale și concluziuni

In urma cercetărilor ce am întreprins pe cobai, iepuri și câini, asupra sensibilizării acestor animale prin tuberculină pentru aceeași substanță, am ajuns la următoarele concluziuni:

1. *Tuberculina poate sensibiliza organismul animalelor normale cobai, iepuri, câini (?), pentru o inoculare intra-cerebrală sau sub-durală ulterioară de aceeași substanță.*

2. *Această sensibilizare începe:*

a) *La iepure cam a 7-a zi, dacă inj. sensibilizantă a fost făcută pe cale sub-cutană: Cam a 14-a zi dacă injecțiunea sensibilizantă este făcută pe cale intra-venoasă.*

b) *La cobai, cam a 11-a zi.*

Starea anafilactică durează cel puțin 27—29 de zile, după injecțiunea sub-cutană sau intra-venoasă.

3. *Sensibilizarea este mai netă la cobai de cât la iepuri. Chiar la cobai însă, această sensibilizare nu se poate compara ca intensitate cu aceea obținută prin alte antigene (ser de cal, de ex.).*

In adevăr pentru a provoca turburări serioase la animalele sensibilizate este nevoie să inoculăm, pe cale sub-durală sau intra-cerebrală, doze de tuberculină destul de mari, nu mult depărtate de doza minimă de această substanță, cu care se poate obține aceleași turburări la animalele normale.

Pe de altă parte, numai în minoritatea cazurilor se poate obține moartea rapidă a animalului sensibilizat.

Majoritatea animalelor, după o perioadă caracterisată prin convulziuni generalizate și o stare generală gravă, se remită după 15 minute — o oră (1).



1) La aceleași concluziuni au ajuns și Marie și Tiffenau. C. R. Soc. de Biologie, 1908.

II. Încercări de sensibilizare pentru o inoculare de bacili tuberculoși, printr'o injecțiune prealabilă de tuberculină

Dacă se inoculează unui animal o cantitate oare-care de bacili tuberculoși, organismul acestui animal devine sensibil la tuberculină; această substanță provocă în adevăr în doză mică injectată sub-cutan o reacțiune termică intensă, iar în injecțiune intra-cerebrală moartea animalului într'o doză inofensivă pentru un animal normal.

Sensibilizarea organismului tuberculos pentru tuberculină este cunoscută, pe această stare anafilactică a organismului se bazează diversele reacțiuni la tuberculină (reacțiune termică, oftalmo-reacțiune, etc.)

Am găsit interesant de a cerceta dacă inversând experiența, adică dacă inoculând mai întâi tuberculină și în urmă bacili tuberculoși, se poate obține o sensibilizare a organismului animalelor pentru această a doua inoculațiune.

Ne-am întrebat adică, dacă inocularea sub-cutană de bacili tuberculoși poate provoca o reacțiune termică la animalele inoculate anterior cu tuberculină.

Ne-am pus întrebarea de asemenea dacă inocularea intra-cerebrală de bacili tuberculoși la ast-fel de animale, poate provoca moartea animalului într'o doză care este incapabilă să o producă (cel puțin în scurt timp după injecțiune) la animalul nepreparat cu tuberculină.

Iată pe larg rezultatele la cari am ajuns.

A. Sensibilizarea cobaiului la inocularea sub-cutană de bacili tuberculoși printr'o injecțiune prealabilă de tuberculină

Am căutat să vedem dacă inoculând bacili tuberculoși unui cobai prealabil injectat cu tuberculină, se poate provoca o ascensiune termică, comparabilă cu cea obținută la cobaiul tuberculos printr'o inoculare de tuberculină.

Din experiențele noastre în această privință reiese că tuberculina poate sensibiliza cobaiul normal pentru o inoculare ulterioară de bacili tuberculoși, așa în cât această a doua injecțiune să provoace după câte-va ore o ascensiune termică marcată.

În plus, această stare anafilactică a cobaiului inoculat cu tuberculină, se mai arată prin evoluțiunea mult mai rapidă a infecțiunii tuberculoase la aceste animale, comparativ cu aceea a animalelor normale injectate cu o doză egală de bacili tuberculoși.

Pentru a face aceste cercelări însă, este nevoie de o cultură de bacili tuberculoși care să nu provoace nici o ascensiune termică la cobaiul normal.

În această privință este bine să ne servim de una și aceeași cultură de bacili Koch, de oare-ce, în numeroasele noastre experiențe de control, am găsit culturi cari provocau o ușoară ascensiune termică, une-ori ipertermie marcată, chiar la animalul normal.

În general culturile pe bulion foarte vechi nu ne-au dat nici o ascensiune termică, când erau inoculate pe cale sub-cutană la cobaiul normal.

În experiențele ce expunem am întrebuințat o cultură veche pe bulion glicerinal de bacili bovini.

Această cultură provoca în injecțiune sub-cutană la cobaiul normal, fiind întrebuințată într'o doză determinată, o ipotermie manifestă (până la 2° sub normală), în primele 3 ore după manifeste.

Din contră la cobaii sensibilizați prin tuberculină, aceiași doză din aceeași cultură de bacili bovini dădea naștere unei ipertermii marcate.

Aceste cercetări au fost făcute pe o serie mare de animale și rezultatele ce am obținut au fost constant.

Iată în detaliu rezultatele la cari am ajuns și concluziunile ce am tras din aceste cercetări:

Rezultate și concluziuni.

1. Cobaii (300—360 gr.) inoculați pe cale sub-cutană cu cel puțin 5 zile înainte, cu o doză de 1 cc. tuberculină brută, prezintă la inocularea făcătă pe aceiași cale de o doză mică de bacili tuberculoși, o ascensiune termică marcată ($1^{\circ}.5-2^{\circ}$). Maximum acestei reacțiuni termice este la a 3-a oră după injecțiune.

2. Cobaii normali (neprealabil injectați cu tuberculină), prezintă în urma inoculării sub-cutană de aceeași doză, din aceeași cultură de bacili bovini, o ipotermie intensă (până la 2°), în primele ore după inoculare.

3. Cobaii inoculați prima dată cu 1 cc. de tuberculină brută și injectați cu mai puțin de 5 zile în urmă cu bacili tuberculoși, prezintă ca și cobaii normali în urma celei de-a doua inoculări o ipotermie manifestă.

Așa dar, pentru ca o injecțiune prealabilă de tuberculină să producă la cobai o sensibilizare la injecțiunea de bacili, este necesar ca un interval de cel puțin 5 zile să fi trecut între cele două inoculări.

4. Această stare de sensibilizare durează cel puțin 16 zile (de la data inoculării cu tuberculină), dată la care experiențele noastre au fost întrerupte.

5. Cobaii astfel sensibilizați cu tuberculină mor de tuberculoză generalizată, care evoluează mai repede de cât infecțiunea tuberculoasă cu aceeași doză de bacili tuberculoși la un animal normal, și prezintă la autopsie numeroase focare emoragice în plămâni, rinichi și capsulele supra-renale.

6. Această stare anafilactică a cobainului obținută prin tuberculină pentru bacili tuberculoși, este comparabilă cu starea de sensibilizare a organismului obținută prin bacili tuberculoși pentru tuberculină (reacțiunea termică a organismului tuberculos la injecțiunea sub-cutană de tuberculină).

Cele două antigene deci, baciliile tuberculoși și tuberculina, pot sensibiliza un organism normal, unul pentru cel-l'alt.

Am văzut de asemenea că fie-care din aceste două antigene poate sensibiliza organismul normal pentru o injecțiune ulterioară de aceeași substanță, ca cea întrebuințată pentru sensibilizare (tuberculină pentru tuberculină, bacili tuberculoși pentru bacili tuberculoși).

B. Sensibilizarea cobaiului la inocularea intra-cerebrală de bacili tuberculoși, printr'o injecțiune prealabilă de tuberculină.

În urma cercetărilor expuse în paragraful anterior, am văzut ca, după cum o inoculare de bacili tuberculoși conferă unui animal proprietatea de a reacționa la o injecțiune sub-cutană de tuberculină, tot așa și o injecție de tuberculină poate sensibiliza cobaiul pentru o inoculare ulterioară de bacili tuberculoși, ast-fel n cât această a doua inoculare să provoce o reacțiune termică intensă.

Plecând de la acest fapt, am crezut interesant să schimbăm calea celei de a doua inoculațiuni, practicând la cobaii sensibilizați, în loc de inocularea sub-cutană, injecțiunea intra-cerebrală de bacili tuberculoși.

Se știe că tuberculina, în inoculațiune intra-cerebrală, este foarte toxică, și mortală într'o doză mică, pentru animalele tuberculoase.

Am vrut să constatăm dacă inocularea intra-cerebrală de bacili tuberculoși la cobaii sensibilizați cu tuberculină, poate avea o acțiune analogă cu aceea a tuberculinei asupra cobaiilor sensibilizați prin o injecțiune anterioară de bacili tuberculoși.

Am făcut aceste cercetări pe două loturi de cobai.

Primul lot A, inoculat cu 0,1 cm. c. tuberculină brută.

Al doilea lot B, inoculat cu 1 cc. de aceeași substanță.

Am făcut două serii de animale, pe cari am încercat să sensibilizez cu doze diferite, de oare-ce se știe că intensitatea anafilaxiei produsă, depinde foarte mult de doza de an-

tigen întrebuințată pentru sensibilizare. Este în adevăr stabilit că, cu cât doza sensibilizantă este mai mică, cu atât starea de anafilaxie provocată este mai intensă.

Am inoculat în urmă acestor animale, la diferite intervale bacili tuberculoși în creier.

Iată în rezumat rezultatele ce am obținut :

Animale de 300—360 gr.

Seria A.

Cobai No. 30.—Injecțiune sub-cutană cu 9 zile înainte 0,1 cc. tuberculină brută.

Cobai No. 94.— Injecțiune sub-cutană cu 9 zile înainte de 1 cc. tuberculină brută.

Cobai martor — neinoculat anterior cu tuberculină.

Toți acești trei cobai sunt inoculați, după intervalul de 9 zile, cu aceeași cantitate de bacili tuberculoși $\frac{1}{4}$ cc. emulsie slabă, abia turbura, de cultură pe bulion de bacili tuberculoși bovini.

Pe când primele două animale (No. 30 și 94) au prezentat imediat după inocularea intra-cerebrală, fenomene generale grave (convulsii, dispnee, etc.) cari făceau să se creadă la o moarte rapidă, cobaiul martor nu prezintă nici unul din aceste fenomene.

Mai mult de cât atât, cobaii inoculați cu 9 zile înainte cu tuberculină și reinoculați intra-cerebral cu bacili tuberculoși, mor 6 ore după a doua inoculare, pe când martorul trăește încă după 12 zile.

Seria B.

Cobai No. 96 este injectat sub-cutan cu 20 de zile înainte cu 0,1 cc. tuberculină brută.

Cobai No. 98 este injectat sub-cutan cu 20 de zile înainte cu 1 cc. t. br.

Cobai martor, neinoculat prealabil cu tuberculină.

Toate trei animale sunt inoculate după intervalul de 20 de zile, toți cu aceeași cantitate de bacili tuberculoși ($\frac{1}{8}$ cc. din aceeași emulsie).

Prinii doi cobai mor după 6 ore de la inocularea intra-cerebrală, martorul numai după 9 zile de la această inoculare.

Seria C.

Cobai No. 68 și 98 sunt inoculați cu câte 1 cc. tuberculină brută, cu 32 de zile înainte.

Cobai No. 25 și 10 sunt inoculați cu câte 0,1 cc. t. br., cu 32 de zile înainte.

Cobaiul No. 68 este inoculat intra-cerebral după 32 de zile cu $\frac{1}{8}$ cc. emulsie foarte slabă de bacili tuberculoși.

Cobaiul No. 10 este inoculat intra-cerebral după 32 de zile cu $\frac{1}{64}$ cc. aceeași emulsie.

Un cobai martor este inoculat intra-cerebral cu $\frac{1}{8}$ cc. din aceeași emulsie.

Un alt cobai martor este inoculat cu $\frac{1}{32}$ cc. din emulsia de bacili.

Pe când cobaii sensibilizați (No. 68 și 10) mor în 12 ore, cobaii martori mor după 4 zile.

Cobainul No. 25 este inoculat intra-cerebral după 32 de zile cu $\frac{1}{8}$ cc. din emulsia de bacili.

Cobainul No. 98 este inoculat pe aceeași cale după același interval de la injecțiunea sensibilizantă, cu $\frac{1}{32}$ cc. din aceeași emulsie.

Doi alți cobai martori sunt inoculați, unul cu $\frac{1}{8}$, altul cu $\frac{1}{32}$ cc. din această emulsie.

În această experiență atât cobaii sensibilizați, cât și martorii au murit după 4—5 zile.

Rezultate și concluziuni.

1. *Tuberculina inoculată sub-cutan poate provoca o stare anafilactică la cobainul normal, așa în cât o inoculare intra-cerebrală ulterioară de bacili tuberculoși să cauzeze moartea într-o doză care nu poate să omoare animalul normal de cât mult mai târziu.*

2. *Această stare anafilactică este manifestă în a 9-a zi după injecțiunea sensibilizantă.*

Ea ține cel puțin 32 de zile, dată la care cercelările noastre au fost întrerupte.

III. Încercări de sensibilizare la tuberculină prin inoculații prealabile de bacili tuberculoși degresați

În 1905 I. Cantacuzino a arătat că animalele (cobaii) inoculați cu bacili degresați sunt sensibili la injecțiunea sub-cutană de tuberculină.

Doza de 20 mgr. de tuberculină brută provoacă ascensiune termică intensă, cu maximum la a 3-a oră, la aceste animale.

Proprietatea de a reacționa la tuberculină dispare după 3 săptămâni la cobaii inoculați cu 1 cgr. bacili, după 7 săptămâni la cei cari au fost injectați cu doză mai mare de bacili degresați.

Am găsit interesant să cercetăm dacă bacili tuberculoși și degresați pot sensibiliza cobaiul normal, când sunt inoculați pe cale sub-cutană, pentru o inoculare intra-cerebrală de tuberculină.

Iată rezultatele la cari am ajuns :

Experiența I.

Cobai No. 33, 14 și 34. Greutate 300—360 gr.

17 Martie. — Injecție sub-cutană de 1 mgr. bacili degresați (Höchst).

După 17 zile (3 Aprilie) se face o inoculare intra-cerebrală cu $\frac{1}{2}$ mgr. tuberculină precipitată.

Animalele nu prezintă nici o turburare imediat după injecțiunea intra-cerebrală. Mor însă în interval de 12—48 ore.

În urma injecțiunii sub-cutane de bacili degresați s'a format în punctul inoculat un nodul de mărimea unei mazăre, care s'a resorbit în 10—12 zile.

În momentul inoculării intra-cerebrale, nodulul sub-cut. era complet resorbit.

Cobai No. 45 și 13.

17 Martie. — Injecțiune sub-cutană de 1 mgr. bacili degresați.

După 17 zile (3 Aprilie) inoculare intra-cerebrală $\frac{1}{10}$ mgr. *l. pr.*

Animalele nu prezintă nici un fenomen imediat după injecție și rămân în viață.

În urma injecțiunii sub-cutane de bacili degresați, animalele au prezentat un nodul sub-cutan, care era complet resorbit însă la 3 Aprilie.

La autopsia acestor animale nu s'a constatat nici o leziune tuberculoasă.

Cobaii martori inoculați intra-cerebral cu $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr. rămân în viață.

* * *

Aceste experiențe au fost de mai multe ori repetate, variând intervalul dintre injecțiunea de bacili și inocularea intra-cerebrală de tuberculină. Iată rezultatele la cari am ajuns :

Experiența II

a) Inocularea intra-cerebrală este separată de injecțiunea sensibilizantă printr'un interval de 14 zile.

Cobai No. 5, 14 și 27. Greutate 300—350 gr.

16 Martie. — Injecție sub-cutană 1 mgr. bacili degresați.

30 Martie. — Inoculare intra-cerebrală 1 mgr. t. pr.

Nici un fenomen după injecția intra-cerebrală la cobaiul No. 5; No. 14 și 27 prezintă după injecțiune convulsii generalizate. Animalele mor între 24 și 48 de ore.

Cobai No. 98.

16 Martie. — Injecțiune sub-cutană 1 mgr. bacili degresați.

30 Martie. — Inoculare intra-cerebrală $\frac{1}{10}$ mgr. t. pr.

Nici un fenomen după inoculare. Trăește încă după 11 zile.

Cobaii martori, inoculați intra-cerebral cu 1 mgr. și $\frac{1}{10}$ mgr. tuberculină precipitată nu prezintă nici o turburare și rămân în viață.

Anibele animale prezintau în momentul inoculării intra-cerebrale un nodul abia preceptibil la nivelul injecțiunii sub-cutane.

b) Inocularea intra-cerebrală este separată de injecțiunea sensibilizantă printr'un interval de 30 zile.

Cobai No. 65 și 47.

17 Martie — Inj. sub-cutană 1 mgr. bacili degresați.

16 Aprilie — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Animalele mor după 6 ore.

Cobai No. 48.

17 Martie — Inj. sub-cutană 1 mgr. bacili degresați.

16 Aprilie — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Animalul moare după 6 ore.

Cobai No. 17

17 Martie — Inj. sub-cutană 1 mgr. bacili degresați.

16 Aprilie — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{20}$ mgr. t. pr.

Animalul trăește încă după o lună.

După inocularea de bacili degresați s'a format un nodul, care s'a resorbit însă în 11—15 zile.

În momentul inoculării intra-cerebrale, la punctul de injecțiune sub-cutană nu se simțea nici un nodul.

Cobaii martori, inoculați cu $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{10}$ mgr. t. pr. nu au prezentat nici o turburare și au rămas în viață.

Rezultate și concluziuni.

Din aceste experiențe rezultă că animalele prealabil inoculate cu bacili lbc. degresați sunt manifeste ipersensibile la inocularea intra-cerebrală de tuberculină.

În adevăr, cu $\frac{1}{2}$ — 1 mgr. t. pr. constatăm turburări grave și moarte, ceea-ce nu se constată la animalele normale de aceeași greutate nici cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$.

Ipersensibilitatea cobailor inoculați sub-cutan cu bacili tuberculoși degresați, este constatabilă în a 14-a zi de la inoculare și durează cel puțin 30 de zile, dată la care cercetările noastre au fost întrerupte.

Într'o altă serie de experiențe am cercetat dacă, variând doza sensibilizantă (de bacili degresați) se poate constata vre-o diferență în intensitatea sensibilizării la cobai.

Experiența III

Injecțiunea sensibilizantă este făcută cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

a) Intervalul care separă inocularea intra-cerebrală de cea sensibilizantă este de 14 zile.

Cobai No. 42 și 11.

16 Martie — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili tuberculoși degresați.

30 Martie — Inj. intra-cerebrală 1 mgr. tuberculină precipitată.

Animalele mor după 12—14 ore.

Cobai No. 38.

16 Martie — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

30 Martie — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{10}$ mgr. t. pr.

Animalul rămâne în viață 3 luni.

Ambele animale presintau în momentul inoculării intra-cerebrale un mic nodul în punctul injectat sub-cutan.

Cobaii martori, inoculați cu $\frac{1}{10}$ și 1 mgr. t. pr. au rămas în viață.

b) Intervalul care separă inocularea intra-cerebrală de cea sensibilizantă este de 17 zile.

Cobai No. 49 și 51.

17 Martie — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

3 Aprilie — Inj. intra-cerebrală la No. 49 de 1 mgr. la No. 51 de $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr. No. 49 moare după 12 ore; No. 51 trăiește încă după 13 zile.

Cobai No. 56.

17 Martie — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

3 Aprilie. Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{10}$ mgr. t. pr.

Trăiește încă 13 zile.

Animalele prezintau în momentul inoculării intra-cerebrale un foarte mic nodul la nivelul punctului inoculat sub-cutan.

Cobaii martori, inoculați cu $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{10}$ și 1 mgr. t. pr. au rămas în viață.

c) Intervalul care separă inocularea intra-cerebrală de cea sensibilizantă este de 30 de zile.

Cobai No. 62 și 16.

17 Martie. — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

16 Aprilie. — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr.

Morți după 6—12 ore.

Cobai No. 13.

17 Martie. — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ bacili degresați.

16 Aprilie. — Inj. intra-cerebrală $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr. Trăiește încă 4 zile.

Ambele animale nu mai prezintau în momentul în care s'a făcut inocularea intra-cerebrală nici un nodul la punctul de injecțiune sub-cutană.

2. Cobaii martori, inoculați intra-cerebral $\frac{1}{2}$ mgr. t. pr., au rămas în viață.

Rezultate și concluziuni.

Nu putem constata o diferență importantă în modul de a se comporta la inocularea intra-cerebrală de tuberculină, între animalele sensibilizate cu 1 mgr. bacili degresați și cele sensibilizate cu o doză de 2 ori $\frac{1}{2}$ mai mare.

Rezultate generale și concluziuni.

1. Bacilii tuberculoși degresați pot sensibiliza cobaiul normal pentru o inoculațiune ulterioară intra-cerebrală de tuberculină.

Această substanță în adevăr este nocivă, în doze inofensive pentru animalul normal de aceeași greutate.

2. Impersensibilitatea cobaiului inoculat cu bacili degresați

pentru tuberculină este constatată în a 14-a zi și ține cel puțin 30 de zile.

3. Nu există diferențe isbitoare între animalele inoculate cu doze variate de bacili în ce privește ipersensibilitatea pentru tuberculină.

4. Ipersensibilitatea cobailor inoculați cu bacili degresați, deși manifestă, nu atinge gradul ipersensibilității pentru aceeași substanță a animalelor inoculate cu bacili vii.



IV. Cercetarea unei substanțe fixatoare în serul animalelor sensibilizate cu tuberculina

Am văzut că tuberculina poate provoca o stare anafilactică destul de intensă a organismului normal, pentru o inoculare ulterioară, fie de aceeași substanță, fie de bacili tuberculoși.

Care este mecanismul după care se produce această sensibilizare a organismului prin tuberculina?

Pentru ce atât tuberculina, cât și bacili tuberculoși inoculați pe cale sub-durală sau intra-cerebrală la un animal injectat prealabil cu primul antigen, sunt toxice într-o cantitate mai mică de cât doza nocivă pentru același animal normal?

Ce schimbare se petrece în organismul animalului așa numit anafilactizat, modificare care să-i confere această ipersensibilitate?

Am cercetat dacă serul acestor animale se comportă în mod diferit de cât serul animalelor normale. Am căutat anume dacă după inocularea de tuberculina nu ia naștere în organismul animalului ast-fel tratat, vre-un anticorp care să-i confere starea anafilactică, un anticorp sensibilizant (decoagulant) după concepțiunea lui Nicolle.

Pentru aceasta am întrebuițat tehnica clasică a lui Bordet și Gengou, pentru cercetarea anticorpilor, bazată pe fixațiunea alexinei, operată de serul animalului sensibilizat în prezența antigenului corespunzător.

Am găsit la animalele noastre, în mod constant, prezența unui anticorp în serul sanguin.

Acest anticorp nu apare în serul animalelor sensibilizate

de cât după un interval determinat de la injecțiunea sensibilizantă.

Expunem aci experiențele în detaliu, rămânând să căutăm în urmă a explica, bazați pe aceste cercetări, mecanismul fenomenelor de ipersensibilitate la animalele noastre.

Pentru aceste cercetări am făcut experiențele prealabile necesare, înainte de a intra în reacțiunea de fixațiune propriu zisă.

Am întrebuințat ca antigen o soluțiune de tuberculină precipitată 1^o/₁₀, în apă distilată.

Cum ori-ce antigen, poate fixa singur alexina fără să fie prezent un anticorp specific, atunci când este întrebuințat într-o cantitate mare, am făcut o dozare prealabilă a soluțiunii de tuberculină de care m'am servit în reacțiune de fixație, și am întrebuințat jumătate din doza minimă de soluțiune, care a permis emoliza completă a unui centimetru cub de ematii 5^o/₁₀.

Technica acestor cercetări este cea întrebuințată în cercetările asupra anticorpilor în serul animalelor și omului tuberculos. Pentru a evita repetarea aceluiași lucru, trimitem pentru detaliile acestei reacțiuni, la capitolul următor, unde este descrisă tehnica în detaliu.

Dosagiul prealabil al tuberculinei este absolut indispensabil, mai cu seamă pentru cea precipitată.

Puterea anti-complementară a diferitelor eșantilioane de tuberculină precipitată variază în limite destul de mari. Pe când unele soluțiuni de tuberculină precipitată abia fixau alexina în doză de 0,6 — 0,8 cc., alte eșantilioane nu permiteau emoliza completă a amestecului de cât când erau întrebuințate în doză de 0,2 și 0,3 cc.

Aceste cercetări au fost făcute în două rânduri, întrebuințând două eșantilioane deosebite de t. pr.

Cum prima tuberculină întrebuințată fixa alexina în doză de 0,8 cc. și nu se observa în tubul de experiență hemoliză completă de cât cu 0,6 și mai puțin de t. pr. 1^o/₁₀, ne-am servit pentru reacția de fixație de 0,2 și 0,3 din această soluție.

Al doilea eșantilion de tuberculină nu permitea hemoliza de

cât în doza de 0,2 cc. t. p. 1^o/₆, de aceea în seria II-a de experiențe am întrebuințat 0.1 cc. din această diluție.

În afară de acest dosagiu al antigenului întrebuințat este indispensabil de asemenea de a încerca soluția de tuberculină cu un ser în care suntem siguri că există o substanță capabilă să fixeze alexina în prezența acestui antigen.

Pentru această a doua cercetare prealabilă, am încercat soluțiunea noastră dacă fixează alexina în prezența unui ser anti-tuberculos și a unui ser tuberculos care prezintă cu siguranță această proprietate.

După ce ne-am asigurat că soluțiunea noastră întrebuințată ca antigen, nu fixează singură alexina, dar posedă această proprietate când este pusă în contact cu un ser tuberculos sau anti-tuberculos, am făcut următoarele serii de cercetări asupra serului animalelor sensibilizate.

A. Prezența de o substanță care fixează alexina în serul cobailor sensibilizați cu tuberculină brută.

Am inoculat două loturi de cobai. Animalele din primul lot (A) au primit pe cale sub-cutană 1 cc. tuberculină brută, cele din lotul al 2-lea (B) au fost inoculate cu o doză de 10 ori mai mică (0,1 cc. t. br.).

Am variat ast-fel cantitatea de substanță sensibilizantă, căci după datele recente asupra anafilaxiei, cantitatea de anticorpi litici cari se formează în organism, în intervalul sensibilizării, depinde de doza întrebuințată în prima injecțiune (doza sensibilizantă). În adevăr, cu cât această doză este mai mică, cu atât sensibilizarea este mai intensă.

Am cercetat în urmă prin reacțiunea lui Bordet și Gengou dacă există o substanță fixatoare în serul animalelor noastre, începând din a 2-a zi până la a 19-a zi de la injecțiunea sensibilizantă.

Iată experiențele noastre în detaliu.

Lotul A. Injecțiune sub-cutană 1 cc. tuberculină,

Experiența I.

Cobai No. 70 este injectat cu 2 zile înainte cu 1 cc. tuberculină brută.

Cobai normal neinoculat cu tuberculină.

Antigen	Ser cobai 70	Alexină	Apă fiziologică $\frac{0}{1000}$
Tub. 1. 0.2	0.3	0.1	2 cc. 4
" 2. 0.2	0.1	0.1	2 cc. 6
" 3. 0.2	0.05	0.1	2 cc. 65
	Ser cobai n.		
" 4. 0.2	0.3	0.1	2 cc. 4
" 5. 0.2	0.1	0.1	2 cc. 6
" 6. 0.2	0.05	0.1	2 cc. 65

Se lasă amestecurile o oră la termostat, timp după care se adaugă serul hemolitic prealabil dozat și 1 cc. sânge de oaie $\frac{5}{10}$.

Rezultat: — *fixațiune nulă în toate epruvetele.*

Experiența II

Cobai No. 9. injectat cu 4 zile înainte cu 1 c. c. t. br.

Cobai normal — ne inoculat cu tuberculină.

Rezultat — *fixație nulă în toate epruvetele.*

Experiența III.

Cobai No. 31 — injectat cu 5 zile înainte cu 1 c. c. t. br.

Rezultat: — *fixație nulă în toate epruvetele.*

Experiența IV.

Cobai No. 34 — injectat cu 6 zile înainte cu 1 c. c. t. br.

Tub No. 1)	Cobai No. 34	(— <i>fixație aproape completă</i>
" " 2)		(— " <i> mijlocie</i>
" " 3)		(— " <i> ușoară</i>
" " 4)	Cobai normal	(—
" " 5)		(— <i>fixație nulă</i>
" " 6)		(—

Experiența V.

Cobai No. 1. — injectat cu 16 zile înainte cu 1 cc. t. br.

Rezultat :

Tub No. 1)	Cobai No. 1	(— <i>fixație completă</i>
" " 2)		(— " "
" " 3)		(— " "
" " 4)	Cobai normal	(— " <i>nulă</i>
" " 5)		(— " "
" " 6)		(— " "

Experiența VI.

Cobai No. 2. — Injctat în 19 zile înainte cu 1 cc. t. br.

Rezultat :

Tub. No. 1)	Cobai No. 2.	(— fixație aproape completă.
" " 2)		(— " mijlocie
" " 3)		(— " ușoară
" " 4)	Cobai normal	(— " nulă
" " 5)		(— " " "
" " 6)		(— " " "

Lotul B. Injecție sub-cutană 0,1 cc. t. brută.

Experiența I.

Amestecurile sunt făcute în aceleași proporții și tehnica este aceeași ca în experiențele întreprinse cu serul animalelor din lotul A.

Cobai No. 3. — Injctat cu 2 zile înainte 0,1 cc. t. br.

Cobai normal — Neinjctat cu tuberculină.

Rezultatul. — În toate tuburile — fixație nulă.

Experiența II.

Cobai No. 31. — Injctat cu 4 zile înainte 0,1 cc. t. br.

Rezultat :

Tub. No. 1)	C. No. 31	(— fixație ușoară.
" " 2)		(— " nulă
" " 3)		(— " " "
" " 4)	Cobai normal	(— " " "
" " 5)		(— " " "
" " 6)		(— " " "

Experiența III.

Cobai No. 29. — Injctat cu 5 zile înainte cu 0,1 t. br.

Rezultat :

Tub. No. 1)	Cobai No. 29	(— fixație aproape completă
" " 2)		(— " mijlocie
" " 3)		(— " ușoară
" " 4)	Cobai normal	(— " nulă
" " 5)		(— " " "
" " 6)		(— " " "

I. Iepure No. 10.— Injecție sensibilizantă cu 6 zile înainte.
Iepure normal, neinoculat cu tuberculină.

Tub No.	Antigen (1)	Ser 56 ^o iepure		Alexină	Rezultate
		No. 10	No. 10		
1	0,1	0,4	0,1)	fixație nulă.
2	0,1	0,2	0,1		
Ser 56 ^o iepure normal					
3	0,1	0,4	0,1)	" "
4	0,1	0,2	0,1)	

II. Iepure No. 5.— Injecție sensibilizantă cu 16 zile înainte.

Amestecurile sunt făcute în aceleași proporții și tehnica este aceeași ca și în experiența anterioară.

Tub No. 1)	iepure No. 5	(fixație completă
" 2)		(" "
Tub No. 3)	iepure normal	(nulă
" 4)		(" "

III. Iepure No. 3.— Injecție sensibilizantă cu 23 de zile înainte.

Tub No. 1)	iepure No. 3	(fixație completă
" 2)		(" "
Tub No. 3)	iepure normal	(nulă
" 4)		(" "

IV. Iepure No. 4.— Injecție sensibilizantă cu 40 de zile înainte.

Tub No. 1)	iepure No. 4	(fixație completă
" 2)		(" "
Tub No. 3)	iepure normal	(nulă
" 4)		(" "

V. Iepure No. 55.— Injecție sensibilizantă cu 48 de zile înainte.

Tub No. 1)	iepure No. 55	(fixație completă
" 2)		(" "
Tub No. 3)	iepure normal	(nulă
" 4)		(" "

2. Iepuri inoculați pe cale sub-cutană.

1. Iepure No. 1.— Injecție sensibilizantă cu 6 zile înainte.

Tub No. 1)	iepure No. 1	(fixație completă
" 2)		(" "
Tub No. 3)	iepure normal	(nulă
" 4)		(" "

(1) Antigenul întrebuințat în această serie de experiențe avea o putere anti-complementară mai pronunțată de cât cel de care ne am servit în cercetările anterioare.

II. Iepure No. 51. — Injecție sensibilizantă cu 16 zile înainte.

Tub. No. 1)	iepure No. 51	(fixație completă
"	2)	(" "
Tub. No. 3)	iepure normal	(nulă
"	4)	(" "

III. Iepure No. 7. — Injecție sensibilizantă cu 28 zile înainte.

Tub. No. 1)	iepure No. 7	(fixație completă
"	2)	(" "
Tub. No. 3)	iepure normal	(nulă
"	4)	(" "

IV. Iepure No. 9. — Injecție sensibilizantă cu 40 de zile înainte.

Tub. No. 1)	iepure No. 9	(fixație completă
"	2)	(" "
Tub. No. 3)	iepure normal	(nulă
"	4)	(" "

V. Iepure No. 59. — Injecție sensibilizantă cu 48 de zile înainte.

Tub. No. 1)	iepure No. 59	(fixație completă
"	2)	(" "
Tub. No. 3)	iepure normal	(nulă
"	4)	(" "

Rezultate generale și concluziuni.

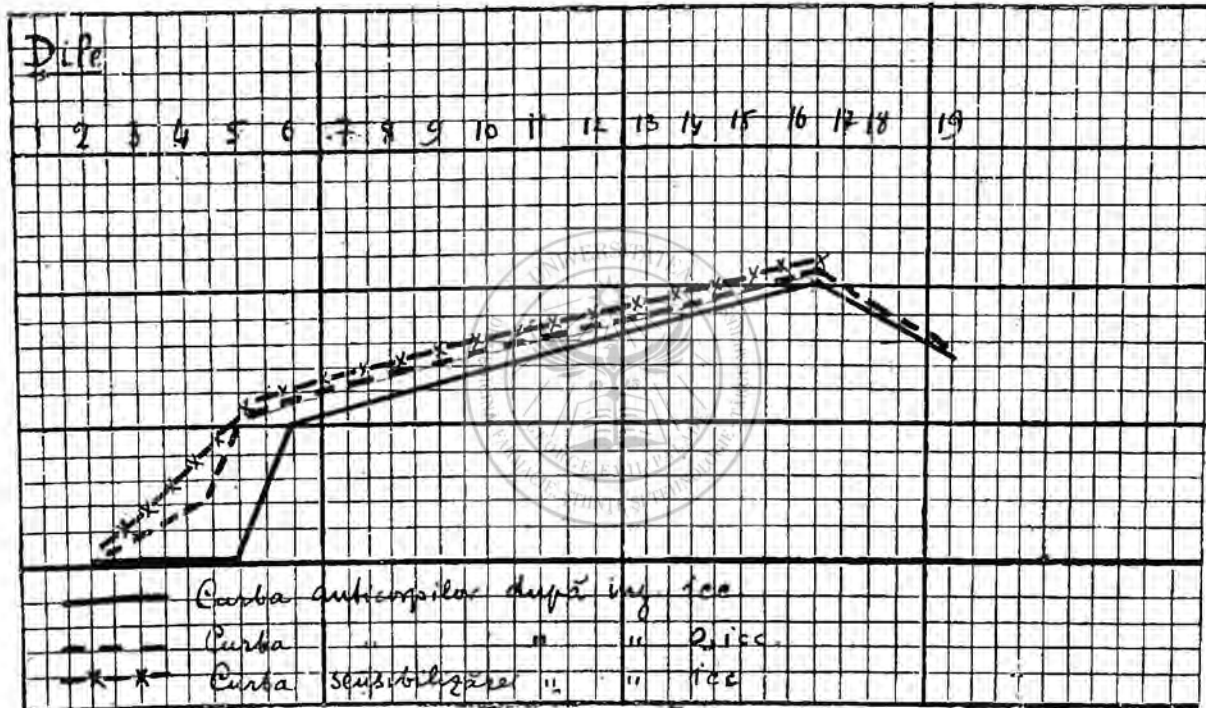
1. Serul cobailor sensibilizați cu tuberculină brută capătă după un interval determinat de la injecțiunea sub-cutană, proprietatea de a fixa alexina în prezența tuberculinii precipitate cu antigen.

2. Există o diferență în ce privește puterea fixatoare între serul animalelor sensibilizate cu 1 cc. și acel al animalelor sensibilizate cu 0,1 cc. tuberculină brută.

În adevăr, pe când serul animalelor din lotul A, nu are proprietatea de a fixa alexina de cât după 6 zile de la injecțiunea sensibilizantă, serul animalelor din lotul B, (injecție sensibilizantă cu 0,1 cc.) capătă această proprietate încă din a 4-a zi după injecțiunea sub-cutană.

Reacțiunea de fixație este mai precoce și mai intensă cu serul animalelor inoculate cu o cantitate mai mică de tuberculină.

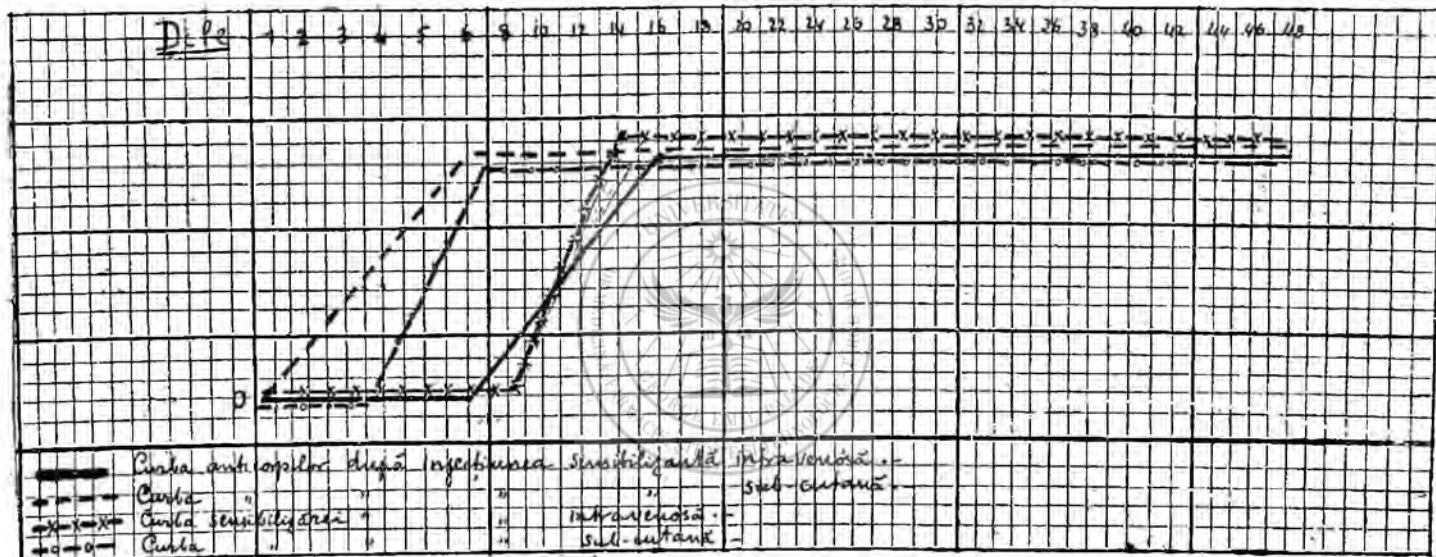
3. Am constatat prezența de substanță fixatoare până în



Grafica XXX

Curba sensibilizării în raport cu aceea a substanței fixatoare în serul sanguin (Cobai)





Grafica XXXI

Curba sensibilizării în raport cu aceea a substanței fixatoare în serul sanguin (lepure).



a 16-a zi la cobaii inoculați cu tuberculină brută, dată de la care cercelările noastre au fost întrerupte.

În acest moment se pare că proprietatea fixatoare începe să diminue (1).

II

1. Serul iepurilor sensibilizați pe cale intra-venoasă cu 1 mgr. de tuberculină precipitată, posedă după un interval determinat proprietatea de a fixa alexina în prezența tuberculinei precipitate cu antigen.

2. Această proprietate nu se constată în serul acestor animale în a 6-a zi după injecțiune. Ea este manifestă în a 16-a zi de la inocularea sensibilizantă și durează cel puțin 48 de zile.

III

1. Serul iepurilor sensibilizați pe cale sub-cutană cu 1 mgr. tuberculină precipitată fixează alexina în prezența tuberculinei ca antigen.

Data, după injecțiunea sensibilizantă, la care această proprietate este manifestă, este a 6-a zi de la inocularea sub-cutană.

Reacțiunea este deci mai precoce și mai intensă cu serul animalelor sensibilizate pe cale sub-cutană, de cât cu acel al animalelor sensibilizate pe cale intra-venoasă.

În graficele 30 și 31 sunt reprezentate curbele evoluției stărei anafilactice la animalele noastre comparativ cu evoluțiunea puterii fixatoare a serului.

(1) Vom cerceta dacă există vre-o diferență din punctul de vedere al prezenței anticorpilor în serul animalelor sensibilizate, după cum întrebuițăm tuberculina brută sau cea precipitată.

V. Mecanismul anafilaxiei cu tuberculină

S'au emis mai multe ipoteze pentru a explica mecanismul anafilaxiei.

Richet, în urma cercetărilor sale asupra sensibilizării cu mytilo- și actino-congestină, ajunge la concluziunea următoare în privința mecanismului anafilaxiei.

In organismul animalelor anafilactizate ar lua naștere prin acțiunea primei inoculațiuni o substanță, care nu este toxică prin ea însăși, dar care are proprietăți toxice manifeste imedial ce vine în contact cu doza de congestină inoculată a doua oră.

Substanța care ia naștere în organism este numită toxogenină, care în unire cu congestina din a doua inoculare, ar forma un produs foarte toxic, apotoxina.

Pentru Besredka, în antigenul sensibilizant (serul în experiențele sale) ar exista două substanțe principale. Una, care provocă în organismul animalului sensibilizat, formațiunea unui produs de reacțiune și căruia autorul îi dă numele de sensibilisinogen.

Această substanță este termostabilă; ea este aceea care dă naștere în organismul animalului inoculat, produsului de reacțiune care-l sensibilizează și care este denumit sensibilizină.

Cea-l'altă, anti-sensibilizina este termolabilă, are proprietate de a se combina cu sensibilizina din organismul animalului anafilactizat.

Fenomenele grave ce constatăm după a doua inoculare la animalele anafilactizate, așa numitul „choc anaphylactique“, sunt datorite după Besredka întâlnirii subite la nivelul celulei nervoase a anti-sensibilizinei conținute în antigenul din a doua inoculare, cu sensibilizina deja fixată în acest punct.

Acest „choc anaphylactique“ este cu atât mai puternic cu cât afinitatea celor două substanțe (sensibilizina și anti-sensibilizina), este mai mare.

Von Pirquet și Schick emit următoarea ipoteză, pentru explicațiunea fenomenelor anafilactice observate la copiii injectați o singură dată sau de mai multe ori cu ser anti-difteric și anti-scarlatinic.

Serul inoculat, provacă în organism formațiunea „unui produs de reacțiune, care este analog unui anticorp (antikörperartiges Reaktionsprodukt)“.

Accidentele serice tardive după o singură injecție sunt datorite întâlnirii acestui produs de reacție cu urme din serul inoculat care a rămas încă în tact în organism.

Nicolle a fost primul care a arătat că în organismul animalelor anafilactizate există o substanță (analogă unui anticorp), care conferă serului acestor animale proprietatea de a fixa alexina în prezența antigenului sensibilizant.

Sensibilizarea după acest aulor, ar fi datorită producțiunii unui anticorp decoagulant (o lizină, după nomenclatura lui Nicolle), care venind în contact cu antigenul inoculat a doua oară, ar elibera din acesta din urmă o substanță toxică care dă naștere fenomenelor toxice cunoscute.

* * *

Bazați pe toate cercetările întreprinse asupra sensibilizării cu tuberculină, credem că ipoteza lui Nicolle este aceea care explică mai bine fenomenele de anafilaxie cu tuberculină.

După concepțiunea pe care o are Nicolle asupra anafilaxiei în general, admitem că prima injecțiune de tuberculină, a dat naștere în organismul animalului inoculat unei substanțe

analoge unui anticorp (1), care are proprietatea de a modifica în așa fel tuberculina inoculată a doua oară, în cât o face toxică într'o doză mai mică de cât cea necesară pentru a provoca aceleași fenomene la animalul nesensibilizat.

Cum substanța sensibilizantă din tuberculină este identică cu aceea din bacilul tuberculos, anticorpii specifici născuți din acțiunea tuberculinei asupra organismului normal, pot lucra nu numai asupra acestei din urmă substanțe, dar încă sunt în stare să elibereze un produs toxic din bacilii tuberculoși.

Trebue să admitem de altă parte că anticorpii cari ieau naștere în urma unei inoculațiuni cu tuberculină la un animal normal, și care-l fac ipersensibil pentru această substanță și pentru bacilii tuberculoși, sunt identici cu aceia cari sunt provocați de bacilii tuberculoși, și cari determină ipersensibilitatea organismului pentru bacilii tuberculoși și pentru tuberculină.



(1) Aceste substanțe sunt adevărați anticorpi? Nu avem probe suficiente pentru a putea afirma cu siguranță; știm numai că serul acestor animale posedă proprietatea de a fixa alexina în prezența antigenului corespunzător.

Mecanismul reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină

Sunt numeroase ipotezele emise pentru a explica reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină.

Koch, a dat la început următoarea ipoteză provizorie :

„Bacilii tuberculozei crescând în țesuturile vii produc ca și în culturile artificiale oare cari substanțe, cari lucrează asupra celulelor înconjurătoare în chip deosebit și sigur vătămător.

„Printre aceste substanțe se găsește una care în un grad anumit de concentrațiune omoară protoplasma vie, producând alterațiune anumită de Weigert necroză de coagulațiune. În țesutul necrozat bacilii găsesc atunci condiții atât de nefavorabile hrănirii lor, în cât nu mai sunt în stare să se înmulțească și în unele împrejurării chiar mor...

„Bacilul izolat nu poate provoca necroza la distanță mare, căci îndată ce necroza se întinde cât-va, creșterea bacilului, și în același timp producerea substanței necrozante, scad ; se produce ast-fel un fel de compensație reciprocă, de unde rezultă că vegetarea bacililor izolați rămâne foarte mult limitată cum se observă de exemplu în lupus, ganglionii scrofuloși etc.

...„Dacă s'ar mări, în vecinătatea bacilului cantitatea de substanță necrozantă, necroza s'ar întinde atunci mai mult și condițiunile de hrănire, ar deveni mai nefavorabile pentru bacil, de cât sunt de obicei. Pe deoparte țesuturile cari s'au necrozat pe o întindere mai mare, s'ar desagroga, s'ar desface,

și ar lua cu ele bacilii ce conțin, ori unde împrejurările vor permite aceasta, spre a-i elimina în afară, pe de altă parte bacilii ar fi turburați în vegetația lor atât de mult în cât moartea lor ar fi favorizată într'un mod însemnat în aceste împrejurări.

„Tocmai în puterea de a provoca ast-fel de modificațiuni ar consta — după Koch — acțiunea tuberculei.

„La tuberculoși o proporție mult mai slabă de tuberculină e de ajuns să provoace în unele puncte (anume acolo unde bacilii tuberculoși vegetează și unde ei au impregnat țesuturile înconjurătoare cu această substanță necrozantă); o necroză mai mult sau mai puțin întinsă a celulelor precum și fenomenele corelative cari interesează întreg organismul.

Acest fel de a vedea explică cel puțin în mod provizoriu, acțiunea specifică a tuberculei asupra țesutului tuberculos, posibilitatea de a mări foarte repede dozele de această substanță la tuberculoși, precum și acțiunea curativă incontestabilă a „remediului“ în condiții ceva mai favorabile“ (1).

Teoria lui Koch a fost în urmă modificată de câți va autori.

Gamaléia face să intervină în reacțiunea perituberculoasă, proteinele țesuturilor.

Celulele focarului tuberculos, impregnate de toxina produsă de bacilii tuberculoși, sunt distruse de tuberculina injectată care are și ea proprietăți necrosante. Substanțele cari iau naștere în urma acestei destrucții celulare, provocă inflamațiunea exudativă și infiltrațiunea de leucocite cunoscută, după injecțiunea de tuberculină.

Charrin crede că tuberculina are o acțiune particulară asupra sistemului vaso-motor. Acest autor admite că tuberculina injectată lucrează adiționându-se la toxina tuberculoasă deja existentă în focar.

G. Proca, (2) în urma rezultatelor ce a obținut experimentând sensibilitatea la tuberculină a organismului inoculat cu

(1) Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsche med. Woch. 1891 și Semaine médic. 1891, p. 17.

(2) G. Proca, Teză, București 1896.

bacili tuberculoși morți, ajunge la convingerea că *toate reacțiunile provocate de tuberculină la animalele infectate cu bacili morți, decurg din proprietatea ei fundamentală de a fi un modificator general al organismului, căruia îi dă puterea să degajeze repede toxinele ce conține, sub formă de substanțe puțin difuzibile în focarele tuberculoase.*

Iată reproducă pe larg ipoteza acestui autor :

„Apariția și dispariția sensibilității speciale la tuberculină în condițiunile stabilite, modificarea descrisă a leziunilor locale produse de bacili morți, precum și posibilitatea generalizării acestor bacili la animalele tratate cu tuberculină, ne permit să admitem că *această substanță dă organismului puterea de a extrage sau de a face să difuzeze mai repede toxinele, probabil modificate prin acțiunea tuberculinei.*

„Acțiunea primitivă și fundamentală a tuberculinei nu este după această concepțiune, acțiunea locală asupra țesutului tuberculos viu, ci *acțiunea generală asupra organismului, pe care îl modifică într-un chip special. Modificațiunile generale produse de tuberculină, dau celulelor și lichidelor organice proprietatea de a dizolva mai repede toxinele tuberculoase din cadavrele bacililor sau din focarele morbide.* Intensitatea neobicinuită cu care se exercită această putere disolvantă, sub influența tuberculinei, provoacă la animalele cari au cadavre de bacili tuberculoși în corpul lor, efectele cunoscute de reacțiune locală și în urmă generală.

„Fenomenele de inflamație și uneori de necroză peri-tuberculoasă, *se produc numai după ce organismul a fost preparat de tuberculina injectată, să degajeze mai repede toxinele tuberculoase din cadavrele bacililor.* În acest moment focarele de bacili morți, din cari n'a fost extrasă toată toxina, pun în libertate o cantitate mai mare de otravă tuberculoasă. *Aceasta, înainte de a fi luată de torentul circulator, impresionează țesuturile din jurul focarelor bacilare și produc leziuni diferite de inflamație sau necroză, după cum toxina degajată stă mai mult sau mai puțin timp în contact cu elementele anatomice, din cauza condițiunilor locale de circulație.*

„Astfel se explică acțiunea electivă a tuberculinei asupra

leziunilor tuberculoase, precum și reacțiunea generală consecutivă. *Această reacțiune se prezintă cu caracterele fenomenelor de intoxicațiune pe care le produce o doză mare de tuberculină la animalele sănătoase, și cu toate acestea reacțiunea generală a animalelor tuberculoase, (cari au bacili morți în corpul lor) se produce în urma unor doze mici sau foarte mici, de tuberculină.* Această substanță care este puțin toxică pentru animalele sănătoase, devine o otravă violentă pentru animalele tuberculoase. Diferența aceasta „foarte stranie“, n'a putut fi explicată satisfăcător de ipotezele emise până acum.

„După experiențele noastre explicația reacțiunii generale și a sensibilității speciale a tuberculoșilor la acțiunea tuberculinei, pare a fi următoarea :

„Dozele mici de tuberculină lucrează atât de energic asupra animalelor tuberculoase, cari au bacili morți în corpul lor, pentru că în corpul acestor animale dozele mici de tuberculină au puterea să pue în libertate o cantitate mare de toxine din focarele tuberculoase.

„Această interpretațiune rezultă din experiențele noastre cari au demonstrat că sensibilitatea la tuberculină crește și descrește proporțional cu cantitatea disponibilă de toxine tuberculoase (din bacili morți). Când rezerva de toxină este mare, tuberculina în doze mici produce o reacțiune generală intensă, pentru că pune în libertate o cantitate însemnată de substanțe toxice. Când din contră, bacilii morți din țesuturi sunt mai puțin numeroși sau mai puțin toxici, peniru că prin vre-un mijloc oare-care toxinele lor au fost extrase în mare parte, tuberculina în aceleași doze provoacă reacțiuni generale mai slabe.

„In sprijinul interpretațiunii noastre este și constatarea, că cu cât provocăm prin ajutorul tuberculinei reacțiuni generale mai intense, cu atât leziunile locale (produse de bacili morți) devin mai puțin întinse și se vindecă mai repede.

„Astfel la cobaii noștri, inoculați sub-cutanat cu bacili morți și în urmă tratați cu tuberculină în injecțiuni repetate s'a pro-

după o reacțiune generală însemnată, dar local leziunile s'au modificat în sensul arătat.

„În loc să se producă abcese care se deschid și supurează până la moartea animalului, sub influența tuberculei s'a produs o necroză limitată a tegumentelor din regiunea inoculată, partea necrozată s'a eliminat și ulceratiia rămasă s'a vindecat repede, fără ca în acest timp să se fi produs și puroiu.

„În sfârșit posibilitatea-generalizării tuberculozei se datorește tot proprietății fundamentale a tuberculei de a înlesni dizolvarea toxinelor din corpul sau dimprejurul bacililor. *Organismul influențat de tuberculină, disolvând și luând în circulație o parte mai mare din toxine micșorează puterea chimio-luctică pozitivă a focarelor morbide și favorizează mobilizarea unui număr oare-care de fagocite. Acestea conștinând, cel puțin în parte, bacili de tuberculoză, îi transportă în diferite organe, unde microbii, prin toxina ce mai conștin pot da naștere la diferite leziuni*”.

În afară de aceste ipoteze, mai găsim aceea susținută de Matthes și Krehl, cari cred că tuberculina lucrează prin albumozele ce ea conține, și aceea a lui Wassermann și Bruck cari fac să intervină anticorpii din focarul tuberculos în mecanismul acțiunii speciale a tuberculei.

Vom insista mai mult asupra acestor două teorii, de oare-ce atât în chestiunea albumozelor cât și în aceea a anticorpilor în tuberculoză și intervenției lor în reacțiunea la tuberculină, am făcut cercetări întinse, cari ne-au condus să dăm interpretare deosebită aceleia expuse de Wassermann și Bruck.

Ipoteza ce expunem mai departe se bazează pe intervențiunea anticorpilor sensibilizanți, *ce organismul tuberculos conștine în toate țesuturile sale, asupra unei substanțe solubile și dializabile din tuberculina injectată.*

I. Acțiunea albumozelor asupra organismului tuberculos

Teoria lui Matthes și Krehl

Este bine stabilit de la cercetările lui Hahn, Hunter și Kühne, că tuberculina conține în doze apreciabile albumoze și în special deuteroalbumoză.

Atât Martin Hahn, cât și Hunter, au demonstrat în adevăr că precipitatul ce se obține în tuberculina brută cu alcool absolut sau cu sulfat de amoniu, posedă toate proprietățile chimice ale albumozelor.

Kühne a insistat mai cu seamă asupra conținutului în albumoze al tuberculinei; acesta a fost primul autor care a susținut că albumozele formează partea specifică din această substanță.

Hunter a găsit în tuberculina *protalbumoze*, *deuteroalbumoze*, urme de *disalbumoză* și cantități variabile de *heteroalbumoză* (după clasificarea lui Kühne).

Kühne a constatat în tuberculina brută și cea purificată prezența de *protalbumoză*, *deuteroalbumoză* care predomină, și o substanță proprie tuberculinei, numită de autor *acroalbumoză*.

În tuberculina există în fine urme de *peptonă*.

Primele cercetări experimentale importante au fost întreprinse de Matthes și Krehl.

Experiențele acestor autori au fost făcute separat cu *heteroalbumoză* (obținută din peptona Witte), cu *deuteroalbumoză* și cu *atmid-albumoză* (1).

(1) Sub această denumire Neumeister înțelege o albumoză obținută prin acțiunea vaporilor sub presiune la 160° asupra fibrinei. Această substanță dă foarte slab reacția lui Millon.

Din rezultatele obținute reiese că, pe când animalul tuberculos reacționează la doze mici (1—2 ctg.) de albumoze (mai ales deuterioalbumoză) inoculate pe cale sub-cutană, nu se poate provoca cu aceleași substanțe o reacțiune asupra organismului sănătos decât cu doze de 10—50 de ori mai mari.

La omul sănătos cu 2 centigrame de deuterioalbumoză injectată sub-cutan, se obține oare-cari turburări generale, însoțite de ascensiune termică puțin pronunțată.

Cu 7 ctgr. însă M. și K. au provocat în mod constant o reacțiune termică intensă, al cărui maximum se află la 9—11 ore după injecție și care durează 11—24 ore.

În doua din cazurile studiate s'a constatat tumefacția splinei.

Acțiunea hetero- și atmid-albumozei s'a arătat mult mai slabă de cât aceea a deuterioalbumozei.

În urma rezultatelor obținute, acești doi autori ajung la concluziunile următoare :

1. Albumozele și în special deuterio-albumoza, au aceeași acțiune asupra organismului tuberculos ca și tuberculina ;

2. Organismul sănătos nu reacționează la albumoze de cât când acestea sunt injectate în doze mari ;

3. Toate produsele rezultate din hidratarea substanțelor albuminoide au aceeași acțiune asupra organismului tuberculos ; aceste substanțe sunt cu atât mai active cu cât ele se apropie mai mult ca compoziție chimică de peptonă, care se pare să fie cea mai toxică pentru organismul tuberculos ;

4. Din punctul de vedere al toxicității pentru omul sau animalul tuberculos, nu există între tuberculina și albumoze de cât o deosebire de doză.

În adevăr cu cantități foarte mici de tuberculina obținem la tuberculoși reacții, pe cari nu le poate provoca albumoza de cât dacă este întrebuințată în doze mult mai mari.

5. Ca și cu tuberculina, organismul tuberculos se poate obicinui cu albumozele.

6. Concluziunea practică : tuberculina poate fi înlocuită prin deuterioalbumoză pentru diagnosticul tuberculozei prin termoreacțiune.

Într'o lucrare ulterioară Matthès și Krehl caută să dea

o explicațiune a reacțiunei organismului tuberculos după injecțiunea de albumoze.

După acești doi autori, locul de unde ar lua naștere substanțele cari provoacă ascensiunea termică în aceste condițiuni este focarul tuberculos.

Intr'o lucrare anterioară cercetărilor de cari ne ocupăm, Matthes a arătat că în focarul tuberculos se poate decela prin reacțiunile chimice cantități apreciable de albumoze și urme de peptone.

Albumoza injectată s'ar adăoga aceleia care se află deja în focarul tuberculos, de unde s'ar pune în liberlale o cantitate oare-care din aceste substanțe, cari ajungând în sânge ar avea proprietatea de provoca ascensiune termică.

În stare normală însă acest fenomen de adăugare nu se poate produce, după Matthes și Krehl, fapt care explică necesitatea de a injecta o doză mare de albumoze pentru a provoca reacție termică la un individ sănătos.

Totul prin urmare depinde de întâlnirea albumozei injectată cu cea preexistentă în focarul tuberculos, întâlnire din care ar lua naștere o reacțiune locală, punctul de plecare al reacțiunei generale.

Ca fenomene analoge, Matthes și Krehl expun următoarele fapte:

Dacă se injectează cu albumoză animalele sănătoase, în condițiunile normale de digestiune, se provoacă o iperemie intensă a tractului digestiv.

Dacă însă se inoculează cu aceleași doze de albumoză animale în inanițiune, această reacțiune iperemică a tubului digestiv nu se mai produce.

Explicațiunea acestui fenomen ar fi următoarea: În stare normală în intestin există albumoze rezultate din acțiunea fermentilor proteolitici asupra substanțelor albuminoide.

Dacă se injectează albumoză la animalele în condițiuni normale de digestiune, aceste substanțe întâlnindu-se cu cele existente la nivelul tubului digestiv, dau naștere la o reacțiune iperemică a mucoasei.

Acest fenomen lipsește dacă animalele sunt în inanițiune, de

oare-ce în aceste condițiuni tubul digestiv nu conține albumoze.

Cum acest fenomen de adițiune se poate produce în orice punct al organismului care conține albumoze, cum de ex. un focar tuberculos, întâlnirea substanței injectate cu cea preexistentă în focar, va da naștere la o reacțiune locală analogă cu aceia ce se poate provoca la nivelul mucoasei gastro-intestinale prin injecțiunea de albumoze la animalele normale.

Teoria lui Matthes și Krehl este în concordanță cu cercetările lui Köhler care a constatat albumozurie în urma injecțiunii de tuberculină.

Această teorie însă nu este destul de precisă și nu explică suficient mecanismul fenomenelor ce constatăm în urma injecțiunii de tuberculină la un organism tuberculos.

Pe de altă parte toate aceste experiențe pe cari se bazează teoria lui Matthes și Krehl, nu probează de cât că albumozele au o acțiune specială asupra organismului tuberculos, dar nu aduc probe suficiente de convingătoare că aceste substanțe formează partea specifică a tuberculinii, și că pe lângă albumoză nu ar exista în tuberculină o altă substanță care să fie în adevăr cea specifică.

Cercetări personale.

În chestiunea rolului albumozelor în reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină, am făcut mai multe serii de cercetări, ale căror rezultate ne-au condus la concluziuni diferite de cele expuse de Matthes și Krehl.

Deja din rezultatele acestor autori se constată o diferență marcată între reacțiunea la albumoză și cea provocată de tuberculină, aceasta din urmă fiind activă în doză mult mai mică de cât prima. Această diferență nu poate fi explicată de cât presupunând că pe lângă albumoze, există în tuberculină o altă substanță care intervine, singură sau împreună cu albumozele, pentru a provoca ascensiunea termică la tuberculoși.

Pentru a demonstra specificitatea albumozelor din tuberculină pentru organismul tuberculos, avem nevoie de două feluri de probe:

1. Fapte cari să probeze că albumozele pot provoca reacțiune la tuberculoși;

2. Fapte cari să arate că eliminând complet albumozele din tuberculină, restul substanțelor ce o compun, nu mai sunt capabile să dea ascensiune termică.

Dacă probele din prima categorie sunt evidente, ne lipsesc complet, pentru a putea admite în întregime teoria lui M. și K., faptele cari să probeze că eliminând albumozele din tuberculină, această substanță nu mai are nici o acțiune asupra organismului tuberculos.

Rezultatele ce am obținut din cercelările ce expunem mai la vale, ne fac să credem că partea specifică din tuberculină nu este compusă din albumoze, ci că există în această substanță un alt element specific, care provoacă reacțiunea caracteristică a organismului tuberculos.

În această chestiune am întreprins trei serii de cercetări:

1. Cercelări asupra acțiunii albumozelor injectate pe cale sub-cutană și intra-cerebrală asupra animalelor tuberculoase;

2. Incercări de oftalmo-reacțiune cu albumoză;

3. Cercelări asupra prezenței în serul animalelor sensibilizate cu tuberculină, de o substanță fixatoare care să fixeze alexina în prezența comparativ a tuberculinei și a albumozelor ca antigene.

A. Acțiunea albumozelor în inoculațiune sub-cutană și intra-cerebrală asupra cobaiului tuberculos

În această primă serie de experiențe am cercetat:

1. Dacă animalele tuberculoase pot reacționa prin ascensiune termică la injecțiunea sub-cutană de albumoze, și dacă există vre-o diferență între reacțiunea provocată de aceste substanțe comparativ cu cea produsă de tuberculină;

2. Acțiunea albumozelor în injecțiune intra-cerebrală la animalele tuberculoase la diferite epoce de infecțiune, comparativ cu acțiunea tuberculinei la acelaș fel de animale.

1. Acțiunea albumozelor (proto și deutero-albumoză) în injecțiune sub-cutană asupra organismului tuberculos

Aceste cercetări au fost făcute pe cobai infectați pe cale sub-cutană cu bacili tuberculoși bovini (1 cc. emulsie groasă).

Inocularea cu tuberculină a fost făcută cu 6 zile înainte.

Numărul animalelor în experiență a fost de 8, dintre cari 4 au fost inoculați cu protalbumoză, 4 cu deuteroalbumoză (1).

Doza injectată a variat între 2 mgr. $\frac{1}{2}$, și 2 centigrame de fie-care substanță. În urma injecțiunii se lua temperatura la fie-care oră.

Experiențe

8 cobai inoculați la 12 Februarie 1909 cu câte un centimetru cub emulsie groasă de tuberculoză bovină.

18 Februarie.

I. Protalbumoaze

1. Cobai tuberculos No. 2. — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{2}{3}$ protalbumoză.

Temp. înainte de injecție 38.4.

La 2 ore după injecție 39.1

La 3 ore " " 39.2

La 4 ore " " 38.7

Reacție termică de 0°,8 — a 3-a oră.

2) Cobai tuberculos No. 79. — Inj. sub-cutană 5 mgr. protalbumoză.

Temp. înainte 38,3.

La 2 ore după injecție 38.6

La 3 ore după injecție 39.2

La 4 ore după injecție 39.2

La 5 ore după injecție 38.4

Reacție termică de 0°,9 a 3-a oră.

3. Cobai tuberculos No. 45. — Inj. sub-cutană 1 cgt. protalbumoză.

Temp. înainte 38.2.

La 2 ore după injecție 39.6

La 3 " " " 39.6

La 4 " " " 39

Reacție termică 1°,4 a 2-a oră.

4. Cobai tuberculos No. 80. — Inj. sub-cutană 2 centigrame protalbumoză.

Temp. înainte 38.6.

La 2 ore după injecție 38.9

La 3 " " " 39.3

La 4 " " " 38.8

Reacție termică: 0°,9 a 3-a oră.

(1) Protalbumoză Poulenc, deuteroalbumoză Merck.

II. Deuteroalbumoză

1. Cobai No. 65. — Inj. sub-cutană 2 mgr. $\frac{1}{2}$ deuteroalbumoză.

Temp. înainte 38.1.

La 2 ore după injecție 39.5

La 3 " " " 39.4

La 4 " " " 38.6

Reacție termică 1^o,4 a 2-a oră.

2. Cobai No. 67. — Inj. sub-cutană 5 mgr. deuteroalbumoză.

Temp. înainte 38.5.

La 2 ore după injecție 39.2

La 3 " " " 39.7

La 4 " " " 38.2

Reacție termică 1^o,2 a 3-a oră.

3. Cobai No. 38. — Inj. sub-cutană 1 ctg. deuteroalbumoză.

Temp. înainte 38.1

La 2 ore după injecție 38.5

La 3 " " " 37.4

La 4 " " " 35.4

Reacție termică 0^o,2 urmat de ipolermie marcată.

4. Cobai No. 1. — Inj. sub-cutană 2 ctg. deuteroalbumoză.

Temp. înainte 37.8.

La 2 ore după injecție 39.3

La 3 " " " 40.2

La 4 " " " 39.5

La 5 " " " 38.6

Reacție termică 2^o,4 la a 3-a oră.

Animalele normale nu au prezentat de cât variațiuni puțin însemnate de temperatură după injecțiunea sub-cutană de aceleași doze de proto- și deuteroalbumoză. Cobaii tuberculoși de 6 zile au reacționat la 5—10 mgr. tuberculină:

Rezultate generale și concluziuni.

1. Cu protalbumoză, la cobaii tuberculoși de 6 zile am obținut:

Cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$ — reacție de 0^o,8Cu 5 mgr. — " " 0^o,9Cu 1 ctg. — " " 1^o,4Cu 2 ctg. — " " 0^o,9

2. Cu deutero-albumoză, la cobaii tuberculoși de 6 zile am obținut:

Cu 2 mgr. $\frac{1}{2}$ — reacție de 1^o,4.Cu 5 mgr. — " " 1^o,2.Cu 1 ctg. — " " 0^o,4 urmată de ipolermie intensă.Cu 2 ctg. — " " 2^o,4.

Din rezultatele ce am obținut conchidem că atât protalbumoza, cât și deuteroalbumoza pot provoca ascensiune termică la cobaii tuberculoși în doze cari nu au aceeași acțiune la cobaiul normal.

2. Acțiunea albumozelor (proto și deuteroalbumoză) în injecțiune intra-cerebrală asupra animalelor tuberculoase

Aceste cercetări au fost făcute pe cobai tuberculoși în diferite stadii de infecțiune.

Am întrebuițat trei serii de animale tuberculoase și o serie de martori (cobai normali).

Seria I. — Cobai tuberculoși de 36 de zile

Seria II. — " " " 50 " "

Seria III. — " " " 60 " "

Am experimentat pe câte 4 animale din fie-care serie, dintre cari 2 au fost inoculați intra-cerebral cu protalbumoză iar 2 cu deuteroalbumoză.

Doza a variat între 1 mgr. și 5 mgr., dizolvată în $\frac{1}{4}$ cc. apă distilată.

În rezumat, din experiențele ce am întreprins în această privință, reiese că deuteroalbumoza poate provoca turburări imediate și excepțional omori un cobai tuberculos, însă cu doze mult mai mari de cât aceea de tuberculină, necesară pentru a produce aceleași efecte.

Experiențe

Grupul I.

4 cobai tuberculoși de 36 de zile.

A. Protalbumoză

1. Cobai No. 19. — Inj. intra-cerebrală 1 mgr. protalbumoză.

Nu prezintă nici o turburare imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

2. Cobai No. 77. — Inj. intra-cerebrală cu 5 mgr. protalbumoză.

Nici o turburare imediat după injecție.

B. Deuteroalbumoză

3. Cobai No. 38. — *Inj. intra-cerebrală 1 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *convulsii generalizate, dispnee intensă.*

Moare după 12 ore.

4. Cobai No. 23. — *Inj. intra-cerebrală 5 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *convulsii generalizate, dispnee intensă, stare generală foarte gravă.*

Trăiește încă după 3 zile.

Grupul II.

4 cobai tuberculoși de 50 de zile.

A. Protalbumoză.

1. Cobai No. 16. — *Inj. intra-cerebrală de 1 mgr. protalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

2. Cobai No. 97. — *Inj. intra-cerebrală de 5 mgr. protalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

B. Deuteroalbumoză

3. Cobai No. 18. — *Inj. intra-cerebrală 1 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *Convulsii generalizate, dispnee, stare generală gravă.*

Trăiește încă după 48 ore.

4. Cobai No. 60. — *Inj. intra-cerebrală de 5 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *convulsii generalizate, dispnee, stare generală gravă.*

Trăiește încă după 48 ore.

Grupul III.

4 cobai tuberculoși de 60 de zile.

A. Protalbumoză

1. Cobai No. 83. — *Inj. intra-cerebrală 1 mgr. protalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

2. Cobai No. 2. — *Inj. intra-cerebrală 5 mgr. protalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

B. Deuteroalbumoză

1. Cobai No. 11. — *Inj. intra-cerebrală 1 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *convulsii generalizate, dispnee.*

Trăiește încă după 48 ore.

2. Cobai No. 67. — *Inj. intra-cerebrală 5 mgr. deuteroalbumoză.*

Imediat după injecție: *convulsii generalizate. Stare generală foarte gravă.*
Trăiește încă după 48 ore.

Marlori (cobai normal).

Cobai No. 1 și 3. — Inj. intra-cerebrală 5 mgr. *protalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

Cobai No. 2 și 4. — Inj. intra-cerebrală 5 mgr. *deuteroalbumoză.*

Nimic imediat după injecție.

Trăiește încă după 48 ore.

Rezultate generale și concluziuni.

1. *Protalbumoza*, în doza de 1—5 mgr., nu provocă la cobaii tuberculoși de 36—60 de zile nici o turburare imediată. Nu omoară animalele în această doză.

2. *Deuteroalbumoza* provocă la cobaii tuberculoși de 36 până la 60 de zile în doza de 1—5 mgr. turburări imediate consistând în convulsii generalizate, dispnee, stare generală gravă.

Chiar doza de 5 mgr. nu omoară de cât foarte rar animalul tuberculos.

Cobaiul normal suportă foarte bine 5 mgr. de proto- sau deuteroalbumoză.

Rezultă deci că *deuteroalbumoza* este incomparabil mai toxică de cât *protalbumoza*, în injecțiune intra-cerebrală la cobaiul tuberculos.

3. *Deuteroalbumoza* este mult mai puțin toxică însă de cât *tuberculina* în inoculare intra-cerebrală la cobaii tuberculoși.

În adevăr *tuberculina* omoară cobaiul tuberculos în doze mult mai mici pe această cale.

Un cobai injectat cu tuberculoză de 2 săptămâni, moare la $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{10}$ mgr. tuberculină, iar pentru un cobai, a cărui infecțiune tuberculoasă datează de două luni, este une-ori suficientă doza de $\frac{1}{10.000}$ mgr. pentru a-i provoca moartea.

Din această serie de cercetări rezultă deci că organismul tuberculos este sensibil la albumoze, mai ales la *deuteroalbumoză.*

Sensibilitatea organismului tuberculos pentru albumoză, chiar pentru cea mai toxică, *deuteroalbumoza*, este incomparabil mai mică de cât pentru tuberculină.

Chiar această primă serie de experiențe ne arată că albumozele nu pot forma singure partea specifică a tuberculinei, de oare-ce diferența de doză necesară pentru a putea obține efecte, egale este prea mare între această din urmă substanță și *deuteroalbumoza.*

B. Incercări de oftalmo-reacțiune cu albumoze

Dacă albumozele pot provoca oftalmo-reacțiune la un individ tuberculos, și dacă tuberculina prealabil instilată în conjunctivă poate sensibiliza această mucoasă pentru albumoze.

În urma comunicării lui Wolff-Eisner asupra oftalmo-reacțiunii cu tuberculina, numeroase cercetări de control au făcut pe cei mai autorizați în această chestiune să recunoască specificitatea ei în tuberculoză.

Specificitatea oftalmo-reacțiunii este egală cu aceea a reacțiunii termice după injecțiunea sub-cutană.

Având în vedere, pe de o parte specificitatea oculo-reacțiunii în tuberculoză, pe de altă parte faptul că injecțiunea sub-cutană de albumoză poate provoca, ca și tuberculina, ascensiune termică la tuberculoși, am crezut interesant să cercetăm acțiunea comparativă a acestor două substanțe asupra conjunctivei individului tuberculos și normal.

Ne-am pus următoarele două întrebări:

1. *Poate provoca albumoza o reacțiune conjunctivală la tuberculoși, și în ce grad față de acțiunea analogă a tuberculinei?*

2. *Este capabilă tuberculina să sensibilizeze conjunctiva unui tuberculos pentru o instilație ulterioară de albumoză?*

Ne-am servit în cercetările noastre de deuteroalbumoză, de oare-ce pe de o parte aceasta predomină în tuberculina, iar pe de altă parte, din rezultatele experiențelor precedente, rezultă că ea este albumoza, față de care organismul tuberculos prezintă gradul cel mai mare de sensibilitate.

Am întreprins cercetările noastre pe următoarele trei serii de bolnavi.

Seria I.

Într-o primă serie am încercat oftalmo-reacțiunea cu albumoză în tuberculoza pulmonară. Soluțiunea întrebuintată a fost de $\frac{1}{100}$, prealabil centrifugată, de oare ce este greu să obținem o soluțiune absolut clară cu albumozele din comerț.

Din lichidul astfel preparat am instilat după tehnica obișnuită a oftalmo-reacțiunii, câte va picături în sacul conjunctival.

Am întreprins aceste cercetări pe 27 de indivizi atinși de tuberculoză pulmonară în diferite stadii (de la Spitalul de tuberculoși Filaret).

Marea majoritate a lor (24 din 27), aveau bacili în spută.

Dintre ei, 5 erau atinși de tuberculoză pulmonară gradului I, 9 de gradul al II-lea și 13 de gradul al III-lea.

Înainte de a se instila soluțiunea de albumoză, se încercase la acești bolnavi oftalmo-reacțiunea cu tuberculină brută. Parte din ei primiseră tuberculină în ambii ochi, la intervale diferite, parte însă numai într'unul singur.

La 6 din acești bolnavi am instilat soluțiunea de deuterioalbumoză în ambii ochi, în acelaș moment.

Restul de 21 au primit soluțiunea la început în conjunctiva dreaptă și după 4 zile în cea stângă, controlând în interval și după ultima instilație dacă a apărut vre-o reacție conjunctivală.

Am urmat această tehnică pentru motivul următor.

Cum dintre cei 27, existau un număr oare-care de bolnavi la cari nu se încercase oftalmo-reacțiunea cu tuberculină de cât asupra conjunctivei dintr'o singură parte, *aveam un material important pentru a putea să ne dăm seama dacă există la acelaș individ vre-o diferență între reacțiunea la albumoză a conjunctivei prealabil instilată cu tuberculină, și aceea a conjunctivei care nu primise anterior această substanță. Puteam cerceta, cu alle cuvinte, dacă tuberculina poate sensibiliza conjunctiva unui individ tuberculos pentru o instilațiune ulterioară de albumoză (1).*

Un fenomen de acest fel are importanța sa, de oare-ce faptul că tuberculina poate sensibiliza pentru albumoză ne îndreptățește că facem o apropiere între cele două substanțe, din punctul de vedere al acțiunii lor asupra organismului tuberculos.

(1) După cum am arătat în capitolul în care tratăm asupra oftalmo-reacțiunii, tuberculina este capabilă să sensibilizeze conjunctiva unui organism tuberculos sau normal pentru o instilațiune ulterioară de aceeași substanță.

Iată în scurt rezultatele obținute în această serie de cazuri:

4	bolnavi:	reacțiune	nel pozitivă
9	"	"	ușoară
14	"	"	nulă.

La prima vedere am putea trage concluziunea că, într'un număr oare-care de cazuri, albumoza, fără să dea reacțiunea conjunctivală intensă ce suntem obicinuiți să constatăm după tuberculină, este cu toate acestea capabilă să provoace oare-care reacțiune din partea mucoasei oculare.

Mergând însă mai departe cu cercetările, am constatat următoarele fapte:

1. Toți bolnavii cari au avut oflarmo-reacțiune cu albumoză nelă sau ușoară, primiseră anterior în același ochi tuberculină brută.

2. Dintre tuberculoșii, cari au prezentat reacțiune pozitivă la albumoză, și la cari nu se încercase anterior oflarmo-reacțiunea cu tuberculină de cât într'un singur ochiu, sunt 8 indivizi la cari am obținut rezultatele interesante următoare, instilând succesiv albumoză în ambii ochi.

La acești bolnavi reacțiunea nu a fost pozitivă (6 reacție nelă și 2 slabă) de cât în ochiul în care se instilase prealabil tuberculină, pe când conjunctiva opusă, care nu fusese încercată nici o dată pentru oflarmo-reacțiune, a rămas intactă după instilațiunea de albumoză.

3. În fine doi dintre bolnavii cărora se instilase anterior în ambii ochi tuberculină, au prezentat oflarmo-reacțiunea cu albumoză pozitivă în ambele părți.

În rezumat deci, deuteroalbumoza în cazurile noastre nu a fost capabilă să provoace o reacțiune conjunctivală la tuberculoși, de cât în ochiul care fusese prealabil instilat cu tuberculină.

Rezultă deci că tuberculina poate sensibiliza conjunctiva unui individ tuberculos pentru o instilațiune ulterioară de albumoză.

Gradul însă de sensibilizare ce tuberculina poate provoca pentru albumoză nu poate fi comparat ca cel ce putem obține cu tuberculină pentru tuberculină.

Dăm în tabloul I, rezultatele noastre în detaliu:

TABLOUL I

Oftalmoreacțiunea cu deuterioalbumoză în tuberculoză

No.	Nume	Stadiul de tuberculoză pulmonară	Bacili în spută	Instilație prealabilă cu tuberculină	Rezultatele încercărilor de oftalmo-reacție cu albumoză
1	P. V.	III	pos.	(drept—intens pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng —
2	D. P.	III	pos.	(drept — nu s'a instilat (stâng — neg.	drept — stâng +
3	A. T.	I	pos.	(drept — pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng —
4	M. D.	II	neg.	(drept — pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept ++ stâng —
5	M. S.	III	pos.	(drept — intens pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng —
6	S. T.	I	pos.	(drept — pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng ±
7	C. E.	II	pos.	(drept — intens pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng —
8	I. K.	III	pos.	(drept — intens pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept + stâng ±
9	P. I.	III	pos.	(s'a instilat în ambele (conj. Rezultat: pozitiv.	drept - nu s'a instilat stâng ++
10	L. L.	III	pos.	(" "	drept ++ stâng +
11	S. G.	III	pos.	(" "	drept + stâng +
12	L. G.	III	pos.	(" "	drept + stâng +
13	M. P.	II	pos.	(" "	drept — stâng —
14	E. V.	II	pos.	(" "	drept + stâng - nu s'a instilat

No.	Numele	Stadiul de tuberculoză pulmonară	Bacili inspuită	Instilație prealabilă cu tuberculină	Rezultatele încercărilor de oftalmo-reacție cu albumoză
15	I. L.	II	pos.	(s'a instilat în ambele (conj. Rezultat: pozitiv	drept — stâng —
16	I. N.	III	pos.	(drept — pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept — stâng —
17	N. M.	I	neg.	(drept — intens pozitiv (stâng — nu s'a instilat	drept -- stâng --
18	P. S.	II	pos.	(drept — nu s'a instilat (stâng — pozitiv	drept — stâng —
19	M. T.	III	pos.	(drept — nu s'a instilat (stâng — pozitiv	drept — stâng —
20	M. R.	III	pos.	(s'a instilat în ambele (conj. Rezultat: pozitiv	drept — stâng —
21	T. I.	I	pos.	((drept — nu s'a inst. stâng —
22	A. P.	II	pos.	(drept — nu s'a instilat (stâng — pozitiv	drept — stâng —
23	A. S.	III	pos.	(("	drept — stâng —
24	M. M.	I	neg.	(s'a instilat în ambele (conj. Rezultat pozitiv.	drept — stâng —
25	A. M.	III	pos.	(("	drept -- stâng --
26	I. N.	III	pos.	(("	drept — stâng —

Seria II.

Această serie este compusă din 9 bolnavi, clinicește netuberculoși, la cari am procedat în modul următor:

Am făcut o primă instilațiune de tuberculină precipitată $1/100$ în conjunctiva dreaptă.

După 8 zile de interval, am instilat aceeași conjunctivă cu o soluțiune de deuterioalbumoză (Merck) 5% (1).

După 3 zile în urmă, am făcut o instilațiune de aceasta din urmă substanță în conjunctiva stângă.

Iată rezultatele ce am obținut:

1. O. I. *Febră tifoidă (coalescență)*. (2)
OR TO dr. + . . . ORAO dr. + ORAO. stg. —
2. D. I. *Febră tifoidă (coalescență)*.
OR TO dr. — . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
3. S. S. *Febră tifoidă (coalescență)*.
OR TO dr. + . . . OR AO dr. + . . . OR AO stg. —
4. P. A. *Aortită cronică, insuficiență aortică*.
OR TO dr. + . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
5. R. B. *Ulcer al stomacului*.
OR TO dr. + . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
6. D. C. *Febră tifoidă (coalescență)*.
OR TO dr. — . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
7. A. P. *Tabes dorsalis*.
OR TO dr. — . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
8. A. C. *Febră tifoidă (coalescență)*.
OR TO dr. + . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —
9. R. Z. *Febră tifoidă (coalescență)*.
OR TO dr. — . . . OR AO dr. — . . . OR AO stg. —

Seria III.

În această serie intră 10 cazuri la cari a doua instilațiune (albumoză 5%) în conjunctiva dreaptă, a fost făcută la 20 de zile de interval de la prima cu tuberculină.

După 3 zile de la instilațiunea cu albumoză în conjunctiva

(1) În această concentrațiune, deuterio-albumoza nu dă o soluțiune clară în apă distilată. De aceea, înainte de a întrebuiși soluțiunea am centrifugat-o până la completă clarificare.

(2) OR TO dr. Ostalmo-reacțiune cu tuberculină în conj. dreaptă.
OR AO dr. " " deuterioalbumoză " "
OR AO stg. " " " " stângă.

dreaptă, am instilat conjunctiva opusă cu aceeași soluțiune de albumoză.

Iată în rezumat rezultatele obținute:

1. C. B. *Reumatism poliarticular (coalescență)*.
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.+ . . . OR AO stg.—
2. F. S. *Induralia vârfului drept*.
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.+ . . . OR AO stg.—
3. I. C. *Leziune mitrală*.
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.+ . . . OR AO stg.—
4. M. C. *Leziune mitrală*.
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.+ . . . OR AO stg.—
5. I. C. *Leziune mitrală*.
OR TO dr.— . . . =OR AO dr.+ . . . OR AO stg.—
6. P. I. *Pleuro-perilorită lbr.*
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.— . . . OR AO stg.—
7. P. S. *Splénomegalie palustră*.
OR TO dr.— . . . OR AO dr.— . . . OR AO stg.—
8. D. B. *Sifilis cerebral*.
OR TO dr.— . . . OR AO dr.— . . . OR AO stg.—
9. G. C. *Isterie*.
OR TO dr.+ . . . OR AO dr.— . . . OR AO stg.—
10. I. P. *Pneumonie (coalescență)*.
OR TO dr.— . . . OR AO dr.— . . . OR AO stg.—

Așa dar din 10 bolnavi, la cari cele două instilațiuni au fost făcute la 20 de zile de interval, 5 au prezintat reacțiune la albumoză pozitivă.

Din aceștia 4 au avut oftalmoreacțiunea cu tuberculină pozitivă. Numai într'un singur caz, oftalmo-reacțiunea la albumoză a fost pozitivă, după o reacțiune la tuberculină negativă.

De altă parte, dintre cei 5 bolnavi cari n'au reacționat la albumoză, 3 n'au reacționat nici la tuberculină.

Comparând rezultatele ce am obținut în fie care din aceste două din urmă serii, vedem că este nevoie de un interval mai lung de cât 8 zile, între instilațiunea de tuberculină și cea de albumoză, pentru ca conjunctiva să reacționeze la aceeași din urmă substanță.

În adevăr, afară de un rezultat dubios într'un caz și un altul slab pozitiv, nu am constatat o sensibilizare pentru albumoză provocată de instilațiunea de tuberculină în acelaș sac

conjunctival, dacă intervalul dintre cele două instilațiuni n'a depășit 8 zile.

* * *

Din cercetările ce am întreprins asupra oftalmo-reacțiunei cu albumoze, reiese în mod evident că există o diferență considerabilă în gradul de sensibilitate al organismului tuberculos pentru tuberculină de o parte, deuterio-albumoză de alta.

În adevăr:

1. Pe când tuberculina în diluțiune foarte slabă (tuberculină precipitată $\frac{1}{2000}$ și chiar soluțiuni mai diluate), provoacă o reacțiune intensă conjunctivală la un individ tuberculos, deuterioalbumoza în soluțiune mult mai concentrată (1° și chiar 5°) nu poate produce nici urmă de reacțiune la același individ.

2. Pe când conjunctiva umană prealabil instilată cu tuberculină, este intens sensibilizată pentru o instilațiune ulterioară de aceeași substanță, ea este în mod inconstant și mai slab sensibilizată pentru deuterio-albumoză.

3. Pe când sensibilizarea conjunctivală prin tuberculină pentru aceeași substanță, se produce atât la individul tuberculos, cât și la cel netuberculos, sensibilizarea conjunctivală prin tuberculină pentru albumoză nu se produce în majoritatea cazurilor de cât la individul la care instilațiunea primă, cea de tuberculină, a provocat o reacțiune conjunctivală.

4. Pe când intervalul necesar pentru a obține o sensibilizare a conjunctivei prin tuberculină pentru aceeași substanță, este de 3 zile, trebuie să depășească 8 zile pentru ca conjunctiva prealabil instilată cu tuberculină să fie sensibilă la albumoză.

Rezultă deci și din aceste cercetări, ca și din experiențele pe animale, că acțiunea albumozei asupra organismului tuberculos este puțin intensă.

Luând în considerațiune acțiunea extrem de puternică a tuberculinei asupra omului sau animalelor tuberculoase, rezultatele obținute cu albumoză ne fac să credem că în aceste substanțe formează partea specifică din tuberculină.

Rămâne însă un fenomen de explicat, acela al sensibili-

zării conjunctivei pentru albumoză, printr'o instilațiune prealabilă de tuberculină.

La prima vedere, s'ar părea că rezultatele pozitive ce am obținut aduc un argument important în favoarea teoriei lui Matthes și Krehl, de oare-ce posibilitatea sensibilizării cu una din substanțe (tuberculina), pentru cea-laltă (deutero albumoza), ne îndreptățește să facem o apropiere între ele.

Acest fenomen însă nu demonstrează că de puțin că substanța specifică din tuberculină este constituită din albumoze.

Tuberculina brută este un produs foarte complex, care conține, în afară de substanța sa specifică, și albumoze, așa în cât credem mult mai rațional să admitem că sensibilizarea provocată de tuberculină pentru albumoză, este determinată de înși-le albumozele ce produsul microbial conține.

Instilațiunea de tuberculină deci a avut aceeași acțiune asupra conjunctivei unui tuberculos, ca și o soluțiune de albumoză.

Diferențele importante ce constatăm între anafilaxia locală provocată de tuberculină pentru tuberculină, și aceea produsă de această substanță pentru albumoze, ne îndreptățește să nu considerăm sensibilizarea obținută ca provocată de substanța specifică din tuberculină.

O primă instilațiune de tuberculină provocă local, pe lângă o ipersensibilitate foarte intensă pentru substanța specifică din tuberculină, o stare anafilactică deosebită, și mult mai puțin marcată, pentru albumoză.

Cum considerăm organismul tuberculos ca posedând o ușoară stare anafilactică pentru albumoze, stare provocată de chiar albumozele existente în focarul tuberculos, se explică pentru ce, în majoritatea cazurilor, numai la indivizii tuberculoși se poate provoca o stare anafilactică conjunctivală prin tuberculină pentru albumoză. A doua instilațiune (cea de albumoză) găsește țesutul conjunctival sensibilizat, pe de o parte de focarul tuberculos, pe de alta de albumozele conținute în tuberculina instilată prima dată.

Este vorba deci de o sensibilizare locală, adăogată unei stări anafilactice generale provocată de albumozele din focar.

Vom reveni asupra acestei chestiuni la sfârșitul capitolului.

C. **Asupra proprietății fixatoare a serului animalelor sensibilizate cu tuberculină, întrebându-se ca antigen, comparativ tuberculina precipitată și albumoze.**

În urma cercetărilor întreprinse asupra sensibilizării cu tuberculină, am ajuns la convingerea că această substanță poate sensibiliza animalele normale pentru o a doua inoculare fie de tuberculină, fie de bacili tuberculoși.

În serul sanguin al animalelor astfel sensibilizate, am constatat în mod constant existența unei substanțe care fixează alexina în prezența tuberculinei ca antigen.

Am făcut aceste cercetări la diferite date după injecțiunea sensibilizantă și am constatat că în general curba evoluției substanței fixatoare în ser se poate suprapune curbei mersului sensibilizării.

Admitem că această substanță fixatoare ar fi un anticorp litic (lisină), care ar scoate din tuberculina administrată în a doua inoculare, o substanță toxică care dă naștere la fenomenele grave ce se observă în aceste condițiuni.

În cursul cercetărilor noastre comparative cu tuberculina și albumozele, ne-am întrebat dacă serul acestor animale sensibilizate cu tuberculină poate fixa alexina, nu numai cu prima substanță, dar și cu proto- și deuterio-albumoza.

Am făcut aceste cercetări întrebându-se comparativ tuberculina și albumozele (proto și deuterioalbumoza), pentru a vedea dacă, fie ca intensitate de fixațiune, fie din punctul de vedere al mersului anticorpilor în serul animalelor noastre, există vre-o diferență între rezultatele obținute cu tuberculină și cu albumoze.

O asemenare completă în modul de a se comporta al serului față de cele 2 feluri de antigene, nu ne poate da o probă peremptorie că antigenele sunt identice, de oare-ce faptul că serul fixează și cu albumoză și cu tuberculină, s'ar explica prin prezența albumozelor în această din urmă substanță.

O diferență însă, fie în intensitatea fixațiunii, fie în evoluțiunea substanței fixatoare în ser, față de cele trei antigene,

ne dă o probă importantă că albumozele în tuberculina nu constituie partea activă a ei, că trebuie să existe în această substanță un alt element care să aibă acțiunea specifică cunoscută.

În urma experiențelor ce am întreprins în această direcțiune am ajuns în rezumat la următoarele concluziuni.

Există o diferență nelă, atât în gradul de fixațiune, cât și în mersul substanței fixatoare în ser (adică în modul cum serul fixează alexina după intervalul care separă data injecției sensibilizante de aceea la care se încearcă reacția de fixație), după cum întrebuițăm în reacțiune tuberculina sau albumozele ca antigene.

Pe când în adevăr, întrebuițând ca antigen tuberculina, obținem o fixațiune a alexinei deja în a 6-a—16-a zi (după calea injecțiunii sensibilizante), de la inocularea primă, pe care o putem constata chiar în a 48-a zi de la această inoculare, serul animalelor noastre nu este capabil să împedice hemoliza în prezența albumozelor de cât cel mult până în a 23-a zi.

În afară de acestea, chiar în acest interval, fixația este mult mai slabă, și nu există pentru ori-ce cale (sub-cutană sau intravenoasă) de sensibilizare.

Iată cercetările noastre în detaliu.

A. Dosarea tuberculinei și albumozelor

Se știe că ori ce antigen poate fixa alexina singur, fără adăugarea unui ser specific, dacă este întrebuițat în doză prea mare.

Pentru aceasta este necesar, înainte de a începe reacția de fixație, să dozăm antigenul pe care-l întrebuițăm, și să ne servim în reacțiunea noastră de o cantitate care depinde de doza maximă de antigen ce permite hemoliza completă.

Substanțele întrebuițate ca antigene au fost următoarele:

- a) *Tuberculina precipitată* în soluție de 1%.
- b) *Prolalbumoză* 1% (Poulenc).
- c) *Deuteroalbumoză* 1% (Merck).

Pentru a obține o soluție absolută clară de proto și deuteroalbumoză, este necesar să se centrifugeze prealabil lichidul.

După centrifugare, am făcut pentru fie-care din aceste antigene, amestecurile următoare :

TABLEUL II
A. Tuberculină precipitată 1^o/₀

Tub No.	Antigen	Alexină 1/10	Apă fis 9 ^o / ₀₀	Ser hem 1/80	Sânge 1 ^o / ₁₀₀	Rezultat
1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	hem. nulă
2	0,8	"	1,2	"	"	hem. nulă
3	0,6	"	1,4	"	"	hem. slabă
4	0,4	"	1,6	"	"	hem. aproape completă
5	0,2	"	1,8	"	"	hem. completă
6	0,1	"	1,9	"	"	hem. completă

o oră la term. 37°

B. Protalbumoză 1^o/₀

Tub No.	Antigen	Alexină 1/10	Apă fis 1/2000	Ser hem 1/81	Sânge 1/20	Rezultat
1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	hem. mijlocie
2	0,8	"	1,2	"	"	hem. aproape completă
3	0,6	"	1,4	"	"	hem. completă
4	0,4	"	1,6	"	"	hem. completă
5	0,2	"	1,8	"	"	hem. completă
6	0,1	"	1,9	"	"	hem. completă

o oră la term. 37°

C. Deuteroalbumoză 1^o/₀

Tub No.	Antigen	Alexină 1/10	Apă fis 9/1000	Ser hem 1/80	Sânge 1/10	Rezultat
1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	hem. mijlocie
2	0,8	"	1,2	"	"	hem. aproape completă
3	0,6	"	1,4	"	"	hem. completă
4	0,4	"	1,6	"	"	hem. completă
5	0,2	"	1,8	"	"	hem. completă
6	0,1	"	1,9	"	"	hem. completă

o oră la 37°

Din fie-care antigen am întrebuințat jumătate din doza maximă care permite hemoliza completă, așa dar :

Tuberculină precipitată 1°/₀ 0,1 cc.
Protalbumoză 1°/₀ 0,3 cc.
Deuteroalbumoză 1°/₀ . . 0,3 cc.

Această dozare prealabilă este absolut necesară pentru a fi siguri de rezultatele ce obținem.

Ea este mai cu seamă indispensabilă pentru tuberculina precipitată, de oare-ce făcând în decursul cercetărilor noastre reacțiunea de fixațiune cu eșantioane de tuberculină precipitată preparată la date diferite, am găsit că doza maximă de tuberculină precipit. 1°/₀ care permite hemoliza este destul de variabilă.

Unele soluțiuni fixau alexina în doza de 0,3 cc., altele abia în doza de 0,6 sau chiar 0,8 cc.

Iată rezultatele ce am obținut cercetând proprietatea fixatoare a serului animalelor sensibilizate cu tuberculina, în prezența tuberculinei precipitate și a albumozelor :

TABLOUL III

I. Iepuri inoculați sub-cutan cu 1 mgr. tuberculină precipitată

No. zilelor de la data injecțiunii sensibilizante	R. de fixațiune în prezența tuberculinei pr.	R. de fixațiune în prezența protalbumozei	R. de fixațiune în prezența deuteroalbumozei
1 ^o — 6 zile	<i>Fix. completă</i>	<i>Fix. completă</i>	<i>Fix. mijlocie</i>
2 ^o —16 zile	" <i>completă</i>	" <i>ușoră</i>	" <i>ușoară</i>
3 ^o —23 zile	" <i>completă</i>	" <i>ușoră</i>	" <i>ușoară</i>
4 ^o —40 zile	" <i>completă</i>	" <i>ușoră</i>	" <i>ușoară</i>
5 ^o —48 zile	" <i>completă</i>	" <i>ușoră</i>	" <i>ușoară</i>

TABLOUL IV

II. Iepuri inoculați intravenos cu 1 mgr. tuberculină precipitată

No. zilelor de la data injecțiunii sensibilizante	R. de fixațiune în prezența tuberculinei pr.	R. de fixațiune în prezența protalbumozei	R. de fixațiune în prezența deuteroalbumozei
1 ^o — 6 zile	<i>Fix. nulă</i>	<i>Fix. nulă</i>	<i>Fix. nulă</i>
2 ^o —16 zile	" <i>completă</i>	" <i>mijlocie</i>	" <i>mijlocie</i>
3 ^o —23 zile	" <i>completă</i>	" <i>nulă</i>	" <i>nulă</i>
4 ^o —40 zile	" <i>completă</i>	" <i>nulă</i>	" <i>nulă</i>
5 ^o —48 zile	" <i>completă</i>	" <i>nulă</i>	" <i>nulă</i>

Rezultate:

I. Iepuri inocuțați sub-cutan cu 1 mgr. tuberculina precipitată.

Pe când cu albumoze ca antigen reacțiunea este pozitivă în a 6-a zi, iar în a 16-a, 23-a, 40-a și 48-a zi este negativă, fixația este completă din a 6-a până în a 48-a zi (dată la care cercelările noastre au fost intrerupte), cu tuberculina.

II. Iepuri inocuțați intra-venos cu 1 mgr. tuberculina precipitată.

Pe când cu tuberculina fixația este completă din a 16-a până în a 48-a zi, cu albumoze este negativă în a 6-a zi, mijlocie în a 16-a, negativă în a 23-a, 40-a și 48-a zi.

Rezultate generale și concluziuni.

Din aceste experiențe rezultă deci că serul animalelor sensibilizate cu tuberculina conține substanțe care fixează alexina și în prezența tuberculinii și în prezența albumozelor.

De oare-ce, alături prin gradul de fixațiune, cât și prin evoluția substanței fixatoare, există diferențe în modul cum se comporta serul în prezența tuberculinii și a albumozelor, suntem nevoiți să admitem că în acest ser există două feluri de substanțe care pot fixa alexina.

Una, cu proprietate fixatoare slabă, și care dispare repede din ser, aceea care fixează alexina în prezența albumozelor.

Alta, care are proprietăți fixatoare mai întinse, și care durează mai mult în organismul animalelor sensibilizate, aceea care fixează alexina în prezența substanței specifice din tuberculina.

Prima este provocată de albumozele ce tuberculina conține, a doua datorită substanței specifice, care nu este constituită după noi din albumoze.

Aceste rezultate ne îndreptățesc să credem că pe lângă albumoze, mai există o altă substanță, care constituie adevărata parte specifică, și care provoacă sensibilizarea cea mai netă.

În urma rezultatelor obținute în cele trei serii de cercetări întreprinse asupra albumozelor și tuberculinei, am ajuns la concluziunile următoare:

1. Albumozele, în special deuteroalbumoza, sunt capabile să provoace ascensiune termică în injecțiune subcutană, fenomene grave în inoculațiune intra-cerebrală la animalele tuberculoase.

Acțiunea deuteroalbumozei (cea mai toxică din toate albumozele) însă, este incomparabil mai slabă de cât aceea a tuberculinei.

2. Deuteroalbumoza nu poate provoca reacțiune conjunctivală la individul tuberculos.

Nu putem obține reacțiune de cât dacă unui individ tuberculos, prealabil instilat cu tuberculină, și care a reacționat la această substanță, se instilează din nou, după un timp determinat, albumoză.

3. Serul animalelor sensibilizate cu tuberculină, posedă proprietatea de a fixa alexina, atât în prezența tuberculinei, cât și în prezența albumozelor. Dar atât gradul, cât și evoluțiune substanței fixatoare, ne demonstrează că animalul este sensibilizat în mod independent pentru albumoze și pentru substanța specifică din tuberculină.

Prima sensibilizare este datorită albumozelor din tuberculină, a doua este datorită adevăratei substanțe specifice a sa.

3. Este rațional să credem că nu albumozele formează partea specifică din tuberculină.

* * *

Dacă nu admitem însă specificitatea albumozelor din tuberculină, rămâne un fenomen bine demonstrat, care cere explicațiune.

Cum se explică că un animal sau un om tuberculos reacționează la albumoze?

Această acțiune s'ar putea explica în alt mod de cât prin teoria lui Matthes și Krehl.

În focarul tuberculos ar lua naștere după noi două feluri de substanțe. Una, aceea specifică, analogă sau identică cu

cea conținută în tuberculină; a doua, de constituția chimică a albumozelor (1), și care nu ar avea nimic aface cu prima.

Ambele aceste substanțe sunt capabile să sensibilizeze organismul uman sau animal.

Prima, cea specifică, are o putere sensibilizantă intensă, a doua, albumoza, nu este capabilă să provoace în același organism de cât o stare anafilactică ușoară.

Organismul tuberculos deci ar fi sensibilizat după noi, în mod independent și pentru substanța specifică din tuberculină, și pentru albumoze.

Sensibilizarea pentru substanța specifică din tuberculină este foarte intensă, de aceea tuberculina provoacă reacțiune forte, fie în injecțiune sub-cutană, fie în instilațiune conjunctivală.

Sensibilizarea pentru albumoze însă este ușoară. Ast-fel se explică pentru ce aceste din urmă substanțe au acțiune atât de slabă asupra organismului tuberculos.

Ast-fel se explică pentru ce este nevoie să inoculăm doze mari de albumoze, pentru a provoca reacțiune termică în injecțiune sub-cutană, turburări grave în inoculațiune intracerebrală.

Ast-fel se explică pentru ce deuteroalbumoza, chiar în soluțiune concentrată, nu poate provoca reacțiune conjunctivală la un tuberculos. Sensibilizarea acestui din urmă este prea ușoară, pentru ca să se poată obține vre-o reacțiune după instilațiunea conjunctivală de deuteroalbumoză.

De altă parte în mod experimental, nu putem obține la individul normal o sensibilizare manifestă a conjunctivei prin albumozele din tuberculină, pentru deuteroalbumoza instilată a doua oară.

Atât deci sensibilizarea generală provocată de albumozele din focar la un individ tuberculos, cât și sensibilizarea locală datorită instilațiunii conjunctivale la un individ netuberculos, sunt prea slabe pentru ca albumoza atunci când avem aface, fie cu un tuberculos cărnua i-se instilează o singură dată albu-

(1) Matthes a găsit în mod constant albumoze în focarul tuberculos.

moză, fie cu un netuberculos prealabil instilat cu tuberculină, să poată provoca o reacțiune conjunctivală.

Pentru ca aceasta să se producă, este nevoie ca stărei anafilactice generală, produsă de albumozele din focar, să se adăuneze o stare anafilactică locală, provocată de albumozele din tuberculina instilată prima dată.

Cu alte cuvinte, nu este suficient ca unui tuberculos să se instileze albumoze pentru ca mucoasa conjunctivală să reacționeze, după cum nu este suficient ca un individ netuberculos, să fie prealabil instilat cu tuberculină, pentru ca conjunctiva lui să reacționeze la albumoză.

Este necesar, pentru ca reacțiunea să se producă, să se instileze albumoză la un tuberculos în aceeași conjunctivă, care a primit cu un interval determinat înainte tuberculină.

Alături de reacțiunea termică a organismului tuberculos la injecțiunea subcutană, cât și ipersensibilitatea animalului tuberculos la inoculațiunea intra-cerebrală, sunt deparție de a demonstra că albumozele formează partea specifică din tuberculină.

Această stare de ipersensibilitate a organismului tuberculos pentru albumoze, nu ne poate demonstra de cât un singur lucru, că organismul tuberculos posedă o slabă stare anafilactică pentru albumoze, provocată de substanțele analoge din focar.

De asemenea faptul că printr-o instilațiune de tuberculină se poate obține la individul tuberculos o stare anafilactică ușoară locală pentru albumoze, nu ne arată cât de puțin că acesta constituie partea specifică a tuberculinei. Fenomenul nu ne demonstrează de cât că tuberculina conține albumoze, capabile să sensibilizeze local pentru aceleași substanțe.

Avem o probă mai mult, pe lângă cele chimice, că tuberculina conține albumoze.

Aceeași explicațiune trebuie dată fenomenului de fixațiune a alexinei, efectuală de serul animalelor sensibilizate cu tuberculină, față de albumoze ca antigen.

Fixațiunea în aceste experiențe este datorită pur și simplu

sensibilizării animalului provocată de albumozele din tuberculină, pentru aceleași substanțe.

Reacțiunea de fixațiune în acest caz nu ne demonstrează de loc că albumozele din tuberculină au provocat producțiunea de substanță fixătoare în prezența tuberculinei ca antigen, de oare-ce am arătat prin cercelările noastre că fixațiunea în aceste din urmă condițiuni este datorită unei substanțe fixatoare deosebită de aceea care fixează alexina în prezența albumozelor.



II. *Asupra anticorpilor în tuberculoză. Rolul anticorpilor sensibilizanți în mecanismul reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină*

Nici una din teoriile emise asupra mecanismului reacțiunii la tuberculină nu explică în deajuns principalele fenomene ce provocă tuberculina asupra organismului tuberculos.

Ipoteza cea mai aproape de adevăr a fost emisă în 1906 de Wassermann și Bruck. Acești doi autori explicau mecanismul reacțiunii la tuberculină prin existența în focarul tuberculos a unor substanțe specifice, *anticorpii antituberculoși*.

Vom vedea că parte din faptele pe cari se bazează W. și Br. pentru a-și susține teoria lor, sunt inexacte.

Este un fapt incontestabil, primele turburări și cele mai importante, cari se petrec într'un organism tuberculos injectat cu tuberculină, au sediul în chiar focarul infectat. *Reacțiunea termică generală nu este de cât expresiunea reacțiunea locale; ea este datorită oare-cărora substanțe toxice elaborate în acest punct și trecute în circulațiunea generală.*

Care este explicațiunea reacțiunii locale? În ce fel tuberculina provocă elaborarea la nivelul focarului tuberculos a acestor substanțe, cari trecând în circulațiunea generală dau naștere ascensiunii termice?

După Wassermann și Bruck toată tuberculina injectată este atrasă în focarul tuberculos, căci dacă doza introdusă s'ar răspândi în tot organismul, diluțiunea ar fi prea mare pentru ca să se poată produce vre-o reacțiune în focar.

Ast-fel, de exemplu, un miligram de tuberculină poate pro-

voca o reacțiune intensă la nivelul unei plăci de lupus. Dacă tuberculina nu s'ar fixa, cel puțin cea mai mare parte, în focarul tuberculos, diluțiunea extremă ($1/_{3,2,10,300}$), care rezultă din trecerea dozei injectate în circulațiunea generală, ar face ca să nu se producă nici o reacțiune locală, de oare-ce tuberculina ast-fel diluată nu poate provoca, chiar când este injectată local, reacțiune într'un focar tuberculos.

Plecând de la această supozițiune, că toată tuberculina e-te atrasă în focar, *W.* și *Br.* încearcă să explice :

1. *Prin ce mecanism tuberculina este atrasă în focar ;*
2. *Cum poate provoca această substanță, odată ajunsă în focarul tuberculos, reacțiunea inflamatorie locală cunoscută.*

Pentru a explica primul fenomen, autorii admit că tuberculina este atrasă în focarul tuberculos de anticorpii specifici ce acesta conține în mod constant.

Prin afinitatea care există între un anticorp și antigenul corespondent, această atracțiune a tuberculinii ar fi posibilă.

În adevăr, prin procesul conținuu de destrucțiune microbiană, care se petrece în focarul tuberculos, ia naștere o substanță analogă cu tuberculina, care servă de antigen pentru productiunea locală de anticorpi specifici (substanțe anti-tuberculinine).

Pentru explicarea celei de-a doua chestiuni, adică a mecanismului după care tuberculina ajunsă în focar, provocă reacțiunea locală cunoscută, *W.* și *Br.* admit că prin intermediul anticorpului antituberculos, alexina prezentă în focar, este fixată de substanța analogă cu tuberculina, rezultată din destrucțiunea bacililor tuberculoși.

Prin această legătură — *tuberculină—anticorp specific—alexină*, s'ar naște în focarul tuberculos o *destrucțiune (digestiune) a unor substanțe albuminoide din organism*, iar productele rezultate, ar provoca local o reacțiune inflamatorie și trecând în circulațiunea generală, ascensiune termica.

Autorii nu explică însă cum fixațiunea alexinei de tuberculină, prin intermediul unui anticorp, poate da naștere unei digestiuni a substanțelor albuminoide.

W. și *Br.* bazează teoria lor pe faptul că au găsit în mod

constant în focarul tuberculos o substanță care fixează alexina în prezența tuberculinei cu antigen, și pe care o consideră ca fiind de natura unui anticorp.

Aceste substanțe însă nu ar exista la individul tuberculos de cât la nivelul focarului, și nici odată—cel puțin la om—in serul sanguin (1) Anticorpul nu ar apărea în circulațiunea generală de cât după ce bolnavul a fost tratat cu tuberculină.

Pentru ca reacțiunea specifică să se producă, este indispensabil după Wassermann și Bruck, ca anticorpul să nu fie răspândit în circulațiunea generală, ast-fel în cât toate fenomenele să se petreacă în focarul tuberculos. *In cazul în care această condițiune nu ar fi îndeplinită, tuberculina injectată ar fi neutralizată de anticorpul din circulație, și nu ar mai putea ajunge intactă în focar.*

Această neutralizare se efectuează după W. și Br. la tuberculoșii tratați cu tuberculină, cari după cum se știe, nu mai posedă în general proprietatea de a reacționa termic la această substanță.

Pe când în adevăr serul bolnavilor tratați cu tuberculină, cari nu mai prezintau ascensiune termică chiar după doze mari de această substanță, avea proprietatea de a fixa alexina, reacțiunea de fixațiune în experiențele lui Wassermann și Bruck era negativă cu serul tuberculoșilor netratați cu tuberculină, și cari reacționau la doze mici.

Această teorie a fost viu combătută mai ales de Weyl și Nakayama, Morgenroth și Lydia Rabinowitch.

Weyl și Nakayama interpretează cu totul alt-fel rezultatele obținute de W. și Br. în cercetările lor asupra anticorpilor.

Este cunoscut, zic acești autori, că ori-care antigen este capabil să fixeze alexina, fără intermediul unui anticorp specific, atunci când este întrebuițat în doză mare.

În adevăr toate extractele întrebuițate ca antigen, atât cele de organe, cât și cele bacteriene, posedă, într'un grad variat această *acțiune anticomplementară*.

(1) Aceeași autori au găsit anticorpi în serul bovideilor și cobailor tuberculoși.

Fixațiunea complementului obținută de W. și Br. cu extractele tuberculoase, în prezența tuberculinei, nu este datorită după Weyl și Nakayama existenței unor anticorpi în aceste extracte.

Există în adevăr, W. și Br. au probat-o pentru prima dată, în focarul tuberculos o substanță analogă cu tuberculina, care în doză mare fixează singură alexina, iar în doză mai mică numai în prezența unui anticorp antituberculos.

Doza de extract tuberculos, întrebuițată de W. și Br. ca anticorp, nu este suficientă — tubul martor o probează — pentru a fixa alexina când este întrebuițată singură. Adiționată însă de o substanță cu aceleași proprietăți anticomplementare — tuberculina — doza necesară pentru fixațiune este atinsă, alexina este fixată.

Fixațiunea alexinei în experiențele acestor autori, nu este deci datorită, după Weyl și Nakayama, de cât faptului că o doză sub-fixatoare de tuberculina, *adițională* unei doze de asemenea sub-fixatoare de extract tuberculos (care conține tuberculina), atinge cantitatea necesară pentru ca un antigen să poată fixa alexina fără intermediul vre-unui anticorp specific.

W. și Br. n'au probat deci, după ultimii doi autori, de cât că în focarul tuberculos există o substanță care are aceiași acțiune anticomplementară ca și tuberculina.

Aceste cercetări asupra anticorpilor în tuberculoză au fost reluate de Morgenroth și Lydia Rabinouitch, cari se raliază la părerea lui Weyl și Nakayama, în ce privește semnificațiunea fixațiunii alexinei prin extractele tuberculoase în prezența tuberculinei ca antigen.

De altă parte M. și R. au cercetat în zadar prezența unei substanțe fixatoare descrise de W. și Br. în serul tuberculoșilor tratați cu tuberculina; în nici un caz de tuberculoză serul n'a împiedicat în experiențele lor emoliza amestecului.

Dar atât numărul bolnavilor lui Wassermann și Bruck cât și acel al serurilor examinate de Morgenroth și Rabinowitch este prea mic, pentru a putea rezolvi chestiunea mecanismului reacțiunii organismului tuberculos la tuberculina.

Cercetările ulterioare întreprinse de Citron în laboratorul lui Wassermann, confirmă pe deplin ideile acestuia din urmă. Citron în adevăr ajunge la concluziunile următoare :

1. *Nu se găsește în general antituberculină în serul tuberculoșilor cari n'au fost tratați cu tuberculină ;*

2. *Se constată din contră o substanță fixatoare în prezența antigenului corespondent (tuberculina), la tuberculoșii tratați cu această substanță ;*

3. *Absența anticorpilor în circulațiunea generală este o condițiune indispensabilă pentru ca organismul tuberculos să reacționeze la tuberculină.*

În epoca în care se întreprindea aceste cercetări, un singur mod de reacțiune a organismului tuberculos la tuberculină era cunoscut, aceea provocată de injecțiunea subcutană.

De la descoperirile lui Wolff-Eisner și Von Pirquet (1907), se știe că un organism tuberculos reacționează local, dacă se instilează tuberculină în sacul conjunctival sau se introduce această substanță în derm.

Ori care ar fi mecanismul după care un tuberculos reacționează la tuberculină, este foarte rațional să admitem că alături de reacțiunea termică, cât și oftalmo și cutireacțiunea, sunt provocate de aceleași substanțe existente în organismul tuberculos.

Or, prin teoria lui Wassermann și Bruck, nici oftalmo nici cutireacțiunea nu pot fi explicate, căci dacă absolut totul se petrece în focarul tuberculos, și că nici o dată substanțele cari determină reacțiunea la tuberculină nu trec în circulațiunea generală, cum se poate explica reacțiunea conjunctivei și dermului, neinfectate de tuberculoză, la această substanță ?

De altminteri un fenomen era cunoscut încă din primi ani cari au urmat descoperirea tuberculinei, acela că în punctul de injecțiune se formează, în majoritatea cazurilor, o mică reacțiune locală, constând în inflamație, roșeață, durere a punctului injectat. Nici acest fenomen nu poate fi explicat prin ipoteza lui W. și Br.

Dar pe lângă acestea, aceiași autori cari susțin că absența anticorpilor antituberculoși din circulație constituie, o condi-

țiune indispensabilă, pentru ca organismul să reacționeze la tuberculină, au găsit constant în serul animalelor (cobai, bovine) tuberculoase aceste substanțe, deși n'au fost tratate cu tuberculină.

Dacă teoria lui Wasserman și Bruck este adevărată, ar trebui să admitem că mecanismul reacțiunii la animalele tuberculoase, este diferit de acel al reacțiunii la omul tuberculos, ceea ce nu este rațional să credem.

* * *

Am reluat cercetările lui Wassermann și Bruck asupra anticorpilor în tuberculoză, căutând o explicațiune a mecanismului reacțiunii termice, oftalmoreacțiunii, cutireacțiunii (1)

Ipoteza acestor doi autori nu explică mare parte din fenomenele de sensibilitate a organismului tuberculos la tuberculină.

Ne-am propus de a elucida câte-va puncte, cari ne-au servit drept bază pentru a ne putea face o concepțiune asupra mecanismului reacțiunii la tuberculină, deosebită de aceea a lui Wassermann și Bruck:

1. Pentru a putea lua naștere în focarul tuberculos un anticorp, este nevoie ca local să existe o substanță care să serve de antigen.

Există în leziunea tuberculoasă, vre-o substanță analogă cu tuberculina, care să poată provoca formațiunea unui anticorp antituberculos?

2. De altă parte, conține țesutul tuberculos vre-un produs analog cu un anticorp, care să fixeze alexina în prezența tuberculinei ca antigen?

3. Există o astfel de substanță în serul omului și animalelor infectate cu tuberculoză și neinjectate cu tuberculină?

4. Ce relațiune se poate stabili între prezența anticorpilor

(1) Aceste cercetări au fost făcute în 1907 și 1908, independent de lucrarea lui Lüdkke, aceea a lui Leber și altele cari au apărut înainte de publicațiunea acestei lucrări.

în focarul tuberculos și serul sanguin, și reacțiunea la tuberculină?

Prezența acestor substanțe în sânge poate împiedica organismul de a reacționa la tuberculină, cum susțin W. și Br.?

5. Dacă anticorpii sunt substanțele active care provoacă reacțiunea locală și generală, în ce mod se exercită acțiunea lor? Cum se explică anume reacțiunea focarului tuberculos, reacțiunea termică în urma injecțiunii sub-cutane, oftalmos și cutireacțiunea în urma introducerii în sacul conjunctival sau în derm de tuberculină?

6. Care este substanța din tuberculină, care are proprietatea de a provoca reacțiunea generală și locală, care este anume partea activă, partea specifică a tuberculinei?

1. Asupra prezenței de tuberculină (sau o substanță analogă) în focarul tuberculos

Pentru cercetarea tuberculinei în focarul tuberculos am preparat extracte după metoda indicată de Wassermann și Bruck în prima lor lucrare.

Am încercat să decelăm o substanță analogă cu tuberculina în plămânilor, ficatul, splina și ganglionii tuberculoși de cobai, în a 20-a zi de infecțiune (inoculare intra-peritoneală).

Organele au fost tratate în modul următor: După ce acestea au fost reduse în fragmente cât se poate de mici, le-am sfărâmat într'un mojar cu apă fiziologică 0,9%, care conține a 0,5% acid fenic pur. Amestecul a fost făcut în proporțiunea de o parte organ, pentru 5 părți de apă fiziologică, și a fost lăsat la agitatorul electric timp de 24 de ore la temperatura camerei.

După centrifugare prelungită, am făcut un dosagiu metodic al puterii fixatoare a extractelor, cari toate aveau proprietatea de a fixa alexina când erau întrebuințate în doză preamare.

Am stabilit ast-fel doza maximă de fie-care extract, care permitea emoliza completă fără intermediul vre-unui anticorp. Pentru aceasta am făcut amestecurile în proporțiunile următoare :

TABLOUL I

No.	Extr. tbc.	Alex. $\frac{1}{10}$	Ser h. 1 ^o / ₁₀	Hem. 5 ^o / ₁₀	Rezultate
1	0,5	1 cc.	1 cc.	1 cc.	Fixațiune completă
2	0,4	"	"	"	"
3	0,3	"	"	"	" mijlocie
4	0,2	"	"	"	" nulă
5	0,1	"	"	"	" nulă

Am făcut aceste amestecuri pentru fie care extract în parte (pulmon, splină, ficat, ganglioni tuberculoși).

Cantitatea maximă de fie-care extract care permitea emoliza a fost :

Extract de pulmon tbc. — 0,5 cc.
 " " splină — 0,2 cc.
 " " ganglion — 0,2 cc.
 " " ficat — 0,2 cc.

Am întrebuințat în urmă în reacțiunea de fixațiune 0,1 cc. de fie-care extract, adică jumătate din doza maximă de extract splenic, hepatic, ganglionar care permitea emoliza, și a treia parte din aceeași doză maximă de extract pulmonar.

Ne serveam ast-fel drept antigen de o doză care era departe de cea capabilă să fixeze alexina în absența unui anticorp.

Ca anticorp, am întrebuințat un ser tuberculos uman care fixa alexina în prezența tuberculinei precipitate în doză de 0,2 cc., și un ser antituberculos obținut prin injecțiuni repetate, timp de mai multe luni, de tuberculină la o capră. Acest din urmă ser fixa alexina în proporție de 0,1 în prezența a 0,2 cc. tuberculină precipitată.

Posedam ast-fel două seruri, tuberculos și antituberculos,

cu cari puteam decela în extractele noastre o substanță analogă cu tuberculina, întrebându-se aceste extracte ca antigen

Ca tehnică ne-am servit de cea clasică indicată de Bordet și Gengou și modificată de Wassermann pentru sifilis.

Am întrebuit alexina de cobai, iar ca anticorp emolitic un ser obținut prin injecții repetate de sânge de câine la capră (1).

Pe lângă eprubetele conținând amestecul de extract tuberculos, ser tuberculos sau anti-tuberculos și alexină, am făcut o serie de amestecuri martore, cu ser normal de om și de capră, și o altă serie în care drept antigen am pus extracte de același organe de cobai normal, preparate în mod identic.

Iată în detaliu tabloul experiențelor :

UNIVERSITATEA
TABLOU II. (1)

No. curent	Extract tbc. pulm.	Extract tbc. splenic	Extract tbc. gangl.	Extract tbc. hepatic	Ser anti-tbc. de capră	Ser de la om tuberculos	Ser normal de om	Ser normal de capră	Alexină $\frac{1}{10}$	Ser hem.	Sânge 5%	Rezultate
1	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	Fixație compl.
2	—	0,1	—	—	0,1	—	—	—	"	"	"	" "
3	—	—	0,1	—	0,1	—	—	—	"	"	"	" "
4	—	—	—	0,1	0,1	—	—	—	"	"	"	" "
5	0,1	—	—	—	—	0,1	—	—	"	"	"	" "
6	—	0,1	—	—	—	0,1	—	—	"	"	"	" "
7	—	—	0,1	—	—	0,1	—	—	"	"	"	" "
8	—	—	—	0,1	—	0,1	—	—	"	"	"	Fix. apr. com.
9	0,1	—	—	—	—	—	0,1	—	"	"	"	" completă
10	—	0,1	—	—	—	—	0,1	—	"	"	"	Fixațiune nulă
11	—	—	0,1	—	—	—	0,1	—	"	"	"	" "
12	—	—	—	0,1	—	—	0,1	—	"	"	"	" "
13	0,1	—	—	—	—	—	—	0,1	"	"	"	" "
14	—	0,1	—	—	—	—	—	0,1	"	"	"	" "
15	—	—	0,1	—	—	—	—	0,1	"	"	"	" "
16	—	—	—	0,1	—	—	—	0,1	"	"	"	" "

(1) Parte din cercetările asupra reacțiunii de fixațiune au fost făcute cu acest ser emolitic capră-câine. În cea mai mare parte din reacțiuni ne-am servit în urmă de serul clasic iepure-oaie.

(1) În fie-care amestec se adaugă cantitatea suficientă de apă fiziologică $\frac{1}{1000}$ până la împlinirea a 3 cc.

TABLOUL III

No. curent	Extract normal pulmonar	Extr. normal splenic	Extr. normal ganglionar	Extr. normal hepatic	Ser anti-tbc. de capră	Ser de om tuberculos	Ser normal de om	Ser normal de capră	Alexina 1/1 ^o	Ser liem.	Sânge 5/0	Rezultate
1	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	1cc.	1cc.	1cc.	Fixațiune nulă
2	—	0,1	—	—	0,1	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	0,1	—	0,1	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	0,1	0,1	—	—	—	—	—	—	—
5	0,1	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—	—
6	—	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—	—
7	—	—	0,1	—	—	0,1	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	0,1	—	0,1	—	—	—	—	—	—
9	0,1	—	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—
10	—	0,1	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—
11	—	—	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—
12	—	—	—	0,1	—	—	0,1	—	—	—	—	—
13	0,1	—	—	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—
14	—	0,1	—	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—
15	—	—	0,1	—	—	—	—	0,1	—	—	—	—
16	—	—	—	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	—

Din rezultatele obținute se constată deci că în extractele de organe tuberculoase se găsește o substanță, analogă cel puțin din punctul de vedere al fixațiunii alexinei, cu tuberculina.

Atât cât ne este permis de a judeca după reacțiunea de fixațiune, putem conchide că în focarul tuberculos, nu lipsește o substanță analogă cu tuberculina, care să poată provoca local formațiunea de anticorpi antituberculoși.

II. Asupra prezenței în focarul tuberculos de o substanță asemănătoare unui anticorp, care fixează alexina în prezența tuberculinei

Aceleași extracte de organe în care am căutat antigenul, ne-au servit și pentru cercetarea unei substanțe fixatoare a alexinei în prezența tuberculinei.

Am întrebuit ca antigen o soluțiune de tuberculină precipitată 1% în apă distilată.

De oare-ce soluțiunea de tuberculină, ca ori-ce antigen, fi-

xează alexina fără anticorp, când este întrebuințată în cantitate prea mare, am stabilit printr'un dozajiu metodic al soluțiunei doza maximă de tuberculină care permite emoliza completă.

Pentru aceasta am făcut următoarele amestecuri :

TABLEUL IV (1)

No.	T. pr. 1 %	Alexină $\frac{1}{10}$	S. li.	Globule roșii 5 %	Rezultate
1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	Fixațiune completă
2	0,8	"	"	"	"
3	0,6	"	"	"	"
4	0,4	"	"	"	mijlocie
5	0,2	"	"	"	nulă
6	0,1	"	"	"	"
7	0,05	"	"	"	"
8	0	"	"	"	"

După procedeul clasic, am întrebuințat pentru reacțiunea de fixațiune jumătate din doza maximă care nu fixează alexina, adică 0,2 cc. din soluțiunea de tuberculină precipitata 1 %.

Această doză de antigen avea proprietatea de a fixa complet alexina, când era pusă în amestec cu 0,1 cc. ser anti-tuberculos sau 0,2 cc. ser tuberculos.

Chiar jumătate din această doză, adică 0,1 cc., putea fixa alexina în aceleași condițiuni.

Ca anticorp am întrebuințat diferite doze din extractele tuberculoase și normale, începând de la doza de 0,1 cc. în jos.

Ne-am servit de tehnica clasică Bordet-Gengou (modif. lui Wassermann).

Ca amestecuri martore, am făcut o serie cu extracte normale, întrebuințând aceleași doze de antigen și de extract, și o altă serie fără antigen, numai cu cantitățile respective de extracte.

După tabloul V se poate judeca rezultatul cercetărilor noastre.

(1) În fie-care amestec am adăogat cantitatea suficientă de apă fiziologică pentru a împlini 3 cc.

Pentru a nu ne întinde prea mult, nu indicăm de cât amestecurile cele mai importante, lăsând deoparte pe cele în cari am variat în limite mari antigenul și anticorpul.

TABLOUL V (1).

No.	Tub. pr. 10/10	Pământ tbc.	Spină tbc.	Gangl. tbc.	Ficat tbc.	Alexină 1/100	Ser hem. iepure- oăie 1/1000	Globule roșii 5%/o	Rezultate
1	0,2	0,1	—	—	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	} Fixațiune completă
2	"	—	0,1	—	—	"	"	"	
3	"	—	—	0,1	—	"	"	"	
4	"	—	—	—	0,1	"	"	"	
5	"	0,05	—	—	—	"	"	"	
6	"	—	0,05	—	—	"	"	"	
7	"	—	—	0,05	—	"	"	"	
8	"	—	—	—	0,05	"	"	"	
9	0	0,1	—	—	—	O oră la 37°	"	"	} Fixațiune nulă
10	0	—	0,1	—	—		"	"	
11	0	—	—	0,1	—		"	"	
12	0	—	—	—	0,1		"	"	

În tuburile martore cari conțineau extracte de organe normale emoliza a fost completă în toate douăsprezece amestecuri.

Din aceste cercetări rezultă deci că, pe când extractele de organe tuberculoase au proprietatea de a împiedica emoliza, când sunt puse în contact cu o doză determinată de tuberculină precipitată, extractele normale nu prezintă aceeași proprietate în condițiuni identice.

În toate cercetările ce am întreprins asupra acestei chestiuni, am găsit constant în extractele tuberculoase o substanță care fixa alexina în prezența tuberculinei ca antigen.

Atragem însă atențiunea că, pentru a putea constata o diferență apreciabilă din acest punct de vedere, între extractul tuberculos și cel normal, este necesar a doza exact din punctul de vedere al puterii anticomplementare, atât antigenul, cât și extractul, și a întrebuiți mai bine doze mai mici de cât doza sub-fixatoare.

(1) Se adaugă amestecurilor apă fiziologică 0/1000 până se împlinesc 3 cc.

Pe de altă parte, cum în tuberculoză fixațiunea alexinei este mai puțin forte de cât în alte infecțiuni, sifilis de exemplu, este indispensabil a controla continuu amestecurile la termostat, pentru a prinde ast-fel momentul, în care s'a produs emoliza completă în tuburile martore. În adevăr, se poate ca, dacă ținem puțin mai mult timp de cât necesar amestecurile la termostat, anticorpii emolitic care este mult mai forte de cât cel antituberculos, să rupă legătura dintre acesta din urmă și alexină, și ast-fel să se producă emoliză.

Se poate întâmpla deci, dacă nu controlăm suficient amestecurile, și dacă nu citim rezultatul în momentul chiar în care s'a produs emoliza completă în tuburile martore, să obținem reacțiune negativă, cu toate că extractul tuberculos conține substanță fixatoare.

Weyl și Nakayama s'au întrebat dacă în această reacțiune, în care întrebăm ca antigen tuberculina și ca anticorp extractul tuberculos, este vorba de o reacțiune de fixațiune propriu zisă, sau în realitate de un fenomen de adițiune.

Acești autori au susținut că fixațiunea alexinei în experiența lui Wassermann și Bruck, ar ține la faptul că o doză sub-fixatoare de extract, adiționată unei doze sub-fixatoare de antigen, atinge cantitatea suficientă pentru ca emoliza să fie împiedicată fără ajutorul vre-unui anticorp.

Pentru ca ipoteza lui W. și N. să fie exactă, ar trebui ca adiționând dozele de cele două substanțe cu proprietăți anti-complementare, suma să fie egală cu cantitatea necesară pentru a fixa alexina.

Prin dosagiul fie-căruia din aceste elemente, am stabilit că tuberculina precipitată, în soluțiune de 1%, începe abia să fixeze alexina în doza de 0,5 cc., și că extractele tuberculoase au această proprietate când sunt încrebuițate în cantitate de 0,3 și 0,4 cc.

Or, în reacțiunea de fixațiune, în care s'a produs împiedicarea emolizei, am întrebuințat 0,2 antigen și 0,1 extract, cu alte cuvinte doze cari sumate nu ating cantitatea necesară pentru ca fixațiunea să se producă fără fixator.

Mai mult de cât atât, fixațiunea alexinei poate fi obținută

cu doze chiar mai mici de extract tuberculos în prezența tuberculinei (0,05 extract și 0,1 t. pr. $\frac{1}{100}$).

Trebuie să admitem deci că extractul tuberculos conține o substanță fixatoare care-și manifestă această proprietate, când este pus în contact cu tuberculina precipitată.

Există după noi în extractul tuberculos o substanță fixatoare analogă unui anticorp, capabilă să fixeze alexina în prezența tuberculinei, chiar când aceste două substanțe anti-complementare sunt întrebuințate în doze mici, cari aditionate nu ating doza fixatoare de fie-care din ele.

* * *

Cum exudatul de pleurezie și peritonită tuberculoasă, este în contact direct cu focarele de tuberculoză, era interesant de a cerceta puterea fixatoare a acestor lichide în prezența tuberculinei.

Aceste cercetări au fost făcute în 6 cazuri de pleurezie și 2 de pleuro-peritonită tuberculoasă, în cari am căutat substanța fixatoare în lichid și în serul sanguin scos în același timp (1).

La toți acești bolnavi, am practicat oftalmo-reacțiunea și injecțiunea de tuberculină. Pentru aceasta din urmă, am ales cazurile în cari bolnavii nu aveau febră.

Atât lichidul pleural, cât și sângele erau extrase înainte de a face injecțiunea de tuberculină.

Iată în detaliu rezultatele ce am obținut la fie-care din aceste cazuri:

No. 1. Pleurezie sero-fibrinoasă dreaptă.

Limfocitoză pleurală. Termo- și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiunea de fixațiune:

Lichid pleuretic: *fixațiune mijlocie.*

Ser sanguin: *fixațiune nulă.*

No. 2. Pleurezie sero-fibrinoasă stângă.

Limfocitoză pleurală. Termo- și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiunea de fixațiune:

(1) Ștățineanu et Danielopolu, Societate de Biologie 1909.

Lichid pleural: *fixațiune mijlocie.*

Ser sanguin: *fixațiune nulă.*

No. 3. *Pleurezie sero-fibrinoasă slăngă.*

Termo și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiunea de fixațiune:

Lichid pleuretic: *fixațiune mijlocie.*

Ser sanguin: *fixațiune nulă.*

No. 4. *Pleuro-peritonită tuberculoasă.*

Bacili tuberculoși în exudatul peritoneal.

Termo și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiune de fixațiune:

Lichid peritoneal: *fixațiune completă.*

Ser sanguin: *fixațiune nulă.*

No. 5. *Pleurezie sero-fibrinoasă dreaptă.*

Limfocitoză pleurală. Termo și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiune de fixațiune:

Lichid pleuretic: *fixațiune completă.*

Ser sanguin: *fixațiune mijlocie.*

No. 6. *Pleuresie sero-fibrinoasă dreaptă.*

Limfocitoză pleurală. Termo și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiunea de fixațiune:

Lichid pleuretic: *fixațiune completă.*

Ser sanguin: *fixațiune completă.*

No. 7. *Pleuresie sero-fibrinoasă dreaptă.*

Limfocitoză pleurală. Termoreacțiune foarte intensă. Oftalmoreacțiune pozitivă (puțin intensă).

Reacțiunea de fixațiune:

Lichid pleuretic: *fixațiune completă.*

Ser sanguin: *fixațiune completă.*

No. 8. *Pleuro-peritonită tuberculoasă.*

Termo și oftalmoreacțiune pozitive.

Reacțiunea de fixațiune:

Lichid peritoneal: *fixațiune completă.*

Ser sanguin: *fixațiune completă.*

Comparând rezultatele obținute prin reacțiunea de fixațiune cu exudatele de o parte, cu serul sanguin de alta, putem grupa cazurile studiate în modul următor:

Înlăiul grup. Cazuri în cari fixațiunea a fost obținută și cu exudat și cu serul sanguin.

Al doilea grup. Cazuri în cari fixațiunea alexinei a fost mai netă cu exudatul de cât cu serul sanguin.

Al treilea grup. Cazuri în cari fixațiunea alexinei, nulă cu serul sanguin, a fost pozitivă cu exudatul pleural sau peritoneal.

Din aceste cercelări rezultă că prezența fixatorului este mai constantă în exudatele tuberculoase de cât în serul sanguin al acelorași bolnavi.

Acest fapt pledează în favoarea formațiunei locale a anticorpilor antituberculoși ; formațiunea lor în aceste exudate, pare că precede aparițiunei anticorpilor în circulațiunea generală.

III. Asupra prezenței unei substanțe fixatoare în serul omului sau animalului tuberculos netratat cu tuberculină

Wassermann și Bruck au susținut că serul unui individ tuberculos nu posedă proprietate fixatoare de cât după injecțiunea cu tuberculină. Lipsa anticorpilor în circulațiunea generală ar fi o condițiune indispensabilă, pentru ca organismul tuberculos să reacționeze la tuberculină, de oare-ce în condițiuni contrarii, această substanță ar fi neutralizată de anticorpii anti-tuberculoși, așa în cât nu ar mai ajunge, sau mai exact ar ajunge inactivată, în focarul tuberculos.

Prin această neutralizare se explică, după W. și Br., pentru ce un individ tuberculos nu mai este capabil să reacționeze după mai multe injecțiuni de tuberculină, la doze mari de această substanță.

Iată în detaliu cercetarile noastre asupra proprietăței fixatoare a serului tuberculos.

A. Cercetări la cobai tuberculoși.

Am cercetat fixator în serul cobailor tuberculoși după 10—21 de zile de la data inoculării cu tuberculină.

În aceste cercetări ne-am servit de același antigen și am urmat aceeași tehnică ca și în cele anterioare.

Am găsit în mod constant în serul cobaiului infectat cu 15 — 21 zile înainte această substanță fixatoare. Prezența sa în serul cobaiului tuberculos este mai puțin constantă la animalele injectate de mai curând ca 15 zile. În a 10-a zi de la inoculare serul animalelor nu fixează în mod constant.

Este foarte probabil că puterea fixatoare a serului animalelor depinde și de doza de bacili tuberculoși și calea întrebuințată pentru inoculare.

Trebue să relevăm că serul cobaiului tuberculos are în general o putere fixatoare mai intensă și mai constantă de cât serul omului tuberculos.

B. Cercetări la omul tuberculos

Am încercat reacțiunea de fixațiune cu serul a 30 de bolnavi tuberculoși, în afară de cei 8 atinși de pleurezie și pleuro-peritonită, asupra cărora am dat relație în paragraful anterior.

Am practicat la toți indivizii cărora le examinam serul, oftalmo-reacțiunea și pe cât posibil și injecțiunea de tuberculină.

Pentru a evita ori-ce cauză de eroare, am făcut totdeauna această din urmă probă, după luarea sângelui pentru examen.

Cazurile sunt următoare:

<i>Tuberculoză pulmonară în diferite stadii</i>	28
<i>Coxotuberculoză</i>	1
<i>Lupus tuberculos al feței</i>	1
<i>Pleuresie și pleuroperitonită tbc.</i>	8

Total . . 38

Din 38 de cazuri examinate am obținut:

În 12 cazuri — *fixațiune completă*.

" 9 " — " *aproape completă*

" 17 " — " *nulă*

Rezultă deci din cercetările noastre, că, în mai mult de 50% din cazuri, există în serul tuberculoșilor netratați cu tuberculină, o substanță care fixează alexina în prezența tuberculinei ca antigen.

Atragem și aci atențiunea asupra faptului că în tuberculoză

fixațiunea alexinei cu serul sanguin nu este atât de intensă ca în alte infecțiuni, sifilis de exemplu.

Chiar cu 0,3 și 0,4 ser tuberculos fixațiunea este de multe ori mai puțin stabilă de cât în această din urmă infecțiune.

Pentru a cerceta substanța fixatoare în serul tuberculos, este une-ori bine să întrebuițăm proporțiuni deosebite de cele indicate de Wassermann.

Doza de alexină care se întrebuițează în mod curent este aceea de 0,1 cc. Este însă posibil ca o bună parte din alexină să nu fie fixată de anticorpul tuberculos, prea slab, ast-fel în cât partea rămasă să servească anticorpului emolitic pentru a produce emoliza completă.

Din această cauză, cu serurile cari mi-au dat reacție negativă cu 0,1 alexină, am reîncercat reacțiunea de fixațiune întrebuițând 0,05 c. c., și în modul acesta am avut fixațiune cu seruri cari nu împiedicau de loc emoliza cu 0,1 alexină.

Întrebuițând doza pe jumătate de complement, este indispensabil ca și antigenul, serul emolitic și serul tuberculos, să fie dozate din punctul de vedere al acțiunii anticomplementare cu aceeași doză de alexină (0,05), și să întrebuițăm după regula clasică jumătate din cantitatea maximă de antigen care permite emoliza completă.

* * *

Prezența acestor substanțe fixatoare în circulațiunea generală, poate împiedica, după cum susțin W. și Br., organismul să reacționeze la tuberculină ?

Am făcut pe cât posibil la bolnavii noștri injecție de tuberculină și am constatat că individul tuberculos poate reacționa intens la injecțiunea de tuberculină, deși există în circulația generală o substanță fixatoare analogă unui anticorp.

Iată rezultatele ce am obținut la 14 din bolnavii pe cari am experimentat, din cei al căror ser a fixat alexina în prezența tuberculinei.

În toate cazurile sângele era extras înainte de a se practica injecțiunea de tuberculină.

(1) No. 1. — Tuberculoză pulmonară	OR+	TR+	RF+
No. 2. — Lupus tuberculos	OR+	TR+	RF+
No. 3. — Tuberculoză pulmonară	OR+	TR+	RF+
No. 4. — " "	OR+		RF+
No. 5. — " "	OR+		RF+
No. 6. — " "	OR+		RF+
No. 7. — " "	OR+		RF+
No. 8. — " "	OR+		RF+
No. 9. — " "	OR+		RF+
No. 10. — Coxotuberculoză	OR+	TR+	RF+
No. 11. — Tuberculoză pulmonară	OR+		RF+
No. 12. — " "	OR+	TR+	RF+
No. 13. — " "	OR+		RF+
No. 14. — " "	OR+	TR+	RF+

În rezumat deci, există tuberculoși, cari deși n-au fost injectați nici odată cu tuberculină, conțin în circulație o substanță fixatoare analogă unui anticorp. Prezența acestei substanțe în circulațiunea generală nu împiedică organismul tuberculos să reacționeze la tuberculină (2).

- (1) OR = Oftalmoreacțiune.
 TR = Termoreacțiune
 RF = Reacțiunea de fixațiune.

(2) În timpul în cari au fost făcute cercetările noastre, (1907 — 1908) au apărut o serie de lucrări asupra aceleiași chestiuni, cari în majoritate ajung la concluziuni identice acelor formulate de noi.

Ast-fel Lüdke (Beiträge zur Klinik der Tbk. VII, 34) din 19 tuberculoși. 13 tratați cu tuberculină și 6 netratați, a obținut în 9 din 13 cazuri reacție pozitivă la cei tratați și în 2 din 6 cazuri reacție pozitivă la cei netratați.

Din 109 cazuri de tuberculoză netratate cu tuberculină, examinate din punctul de vedere al fixațiunei alexinei, de M. Wolff și Hans Mühsam (Deutsche med. Woch, 1908), în 46 de cazuri reacțiunea a fost pozitivă, în 32 de cazuri dubioasă și în 31 negativă.

Cohn (Berliner klin. Woch. Iulie 1908) găsește în 15 din 53 de cazuri de tuberculoză reacție pozitivă. Nici unul din bolnavii cu reacțiune pozitivă nu fusese tratat cu tuberculină.

M. Christian și Stephanie Rosenblat (Münch. med. Woch, 29 Septembrie 1908) găsește anti-tuberculină în focarul tuberculos.

A. Leber (Z. für Hyg., 61 Bd, H. III) găsește fixator în umoarea apoasă a iepurilor inoculați inta-ocular cu tuberculoză. Acest fapt constituia o nouă probă de formațiunea locală a anticorpilor.

Autorul ajunge la concluziunile următoare :

1. Se găsește antituberculină în serul omului și animalelor tuberculoase, fie după tratamentul cu tuberculină, fie la tuberculoșii netratați.

Din punctul de vedere al diagnosticului tuberculozei *in practică*, credem că metoda fixațiunii complementului n'are mare valoare, procentul de reacțiuni pozitive fiind prea mic.

Mecanismul reacțiunii la tuberculină

Am văzut că faptele pe cari se bazează teoria lui Wassermann și Bruck sunt în parte inexacte.

Pe de altă parte acești autori nu dau în mod clar explicațiunea fenomenelor produse în focarul tuberculos în urma injecțiunii de tuberculină. Wassermann și Bruck admit că tuberculina atrasă de antituberculina din focar fixează alexina

2. Antituberculina este produsul reacțiunii organismului contra oare-cărui substanțe conținute în bacilul tuberculos.

3. Antituberculina animalelor injectate cu bacili bovini are o acțiune fixatoare mai intensă în prezența tuberculinii bovine de cât celei umane, și invers.

4. Antituberculina se formează în focarul tuberculos și există aci în mai mare cantitate de cât în ser.

Armand Delille (Biologie, 1909, pag. 706) examinează serul a 28 de copii tuberculoși, suspecți de tuberculoză sau alinși de alte afecțiuni, făcând în același timp și cutireacțiunea. Autorul a constatat paralelism perfect între rezultatele cutireacțiunii și ale reacției de fixație.

Calmette, Massol și Breton (Biologie, 1908, pag. 648) examinează serul a 77 tuberculoși și obține în 40% din cazuri rezultate pozitive. Din 12 bovide tuberculoase, în 50% din cazuri rezultatul a fost pozitiv.

Cesare Frugoni (Berliner klin. Woch, 20 Septembrie 1909, pag. 1724) crede, ca și noi, că se poate decela în serul tuberculoșilor chiar netratați cu tuberculină, substanță fixatoare. Injecțiunea de tuberculină ridică însă procentul de rezultate pozitive.

Hanus (Teză, Nancy, 12 Iulie 1909) găsește rezultate pozitive în 66% din cazurile de tuberculoză examinate.

Bezançon și H. de Serbonnes (Journal de Phys. et de Path. gén. 1909) găsesc reacțiune pozitivă în tuberculoză.

Reacțiunea nu are valoare practică, de oare-ce procentul de reacții pozitive este prea mic și nu ne poate da indicațiunea dacă focarul este activ sau inactiv.

Autorii au examinat serul a 150 de bolnavi și au găsit în unele cazuri reacțiune negativă la tuberculoși, dar nici o dată reacțiune pozitivă la netuberculoși.

După cum vedem este stabilit că se poate obține fixațiune cu serul tuberculoșilor, în prezența tuberculinii. Sunt rari autorii cari n'au ajuns la aceleași rezultate. În 6 cazuri de tuberculoză V. Babeș a înregistrat constant reacțiune negativă. Este de înțeles că din aceste rezultate negative nu putem trage nici o concluziune, numărul de cazuri fiind prea restrâns.

rezultată din destrucțiunea continuă ce se petrece în focarul tuberculos. Formațiunea acestui complex, *tuberculină—anti-tuberculină—complement*, ar da naștere unei destrucțiuni (digestiuni) a substanțelor albuminoide din focar.

Care este însă mecanismul acestei digestiuni, cauza ascensiunii termice și a reacțiunii locale?

Dacă este exact că reacțiunea locală este datorită legăturii ce se stabilește între tuberculină și alexină prin intermediul anticorpului antituberculos, acesta este un complex în care un al 4-lea element, substanțele albuminoide după W. și Br., nu mai poate intra

Ne găsim în adevăr în fața unui compus complet, în care dacă vre-o substanță poate fi modificată, nu poate fi de cât tuberculina, de oare-ce complementul nu poate lucra de cât asupra antigenului de care l-a legat anticorpul.

În afară de aceasta, teoria lui Wassermann și Bruck nu poate explica nici reacțiunea organismului tuberculos la punctul de injecție, nici oftalmo, nici cutireacțiunea, reacțiuni locale cari toate rezidă — este rațional s'o admitem — pe aceleași fenomene biologice ca și reacțiunea termică la injecțiunea sub-cutană.

Dacă în adevăr totul se petrece în focarul tuberculos, cum se poate explica, de exemplu, reacțiunea conjunctivală la instilațiunea de tuberculină, care nu se resoarbe în circulația generală?

Dacă principalele schimbări se petrec în focarul tuberculos, este cert că în afară de aceste fenomene locale, se petrec în organismul tuberculos oare-cari modificări a tuturor țesuturilor, ast-fel în cât, când acestea vin în contact cu tuberculina, au proprietatea de a reacționa în mod special.

Este foarte probabil că reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină, reacțiunea generală cât și toate cele-l'alte reacțiuni la tuberculină descrise (oftalmo, cutireacțiunea, reacțiunea la punctul de injecție, etc.) intră în cadrul fenomenelor de anafilaxie.

Primii autori, cari vorbesc de sensibilizare în tuberculoză, sunt Löwenstein și Rappoport (1904). Am văzut într'un

capitol anterior că parte din argumentele pe cari își bazează ipoteza lor sunt puțin convingătoare.

L. și R. susțin în adevăr că numai organismul tuberculos se poate sensibiliza la tuberculină, ceea-ce este contrar concepțiunii actuale asupra anafilaxiei în general și asupra anafilaxiei cu tuberculină în particular.

Se știe de la Richet, Arthus, Rosenau și Anderson, Otto, Besredka, Nicolle, etc., că dacă se face două inoculări succesive de același antigen unui animal normal, organismul reacționează la a doua inoculare mai intens decât animalul martor, dacă condițiunile necesare pentru ca sensibilizarea să se producă, au fost îndeplinite.

Acest fenomen a fost denumit de Richet, anafilaxie.

Se admite că în antigenul întrebuințat în prima injecțiune se află o substanță specifică, sensibilizantă, care dă naștere în organismul animalului inoculat unui product de reacțiune, având proprietatea ca, unit cu o substanță analogă din antigenul introdus în a doua injecțiune, să dea naștere unei combinațiuni toxice.

Este necesar însă ca substanța sensibilizantă care provocă formațiunea productului de reacțiune, să fie de aceeași natură cu substanța din a doua inoculare.

Fenomenele de reacțiune ale organismului tuberculos la tuberculină intră tot în cadrul fenomenelor de anafilaxie. În reacțiunea la tuberculină însă este vorba de două antigene deosebite, unul cel sensibilizant, bacilul tuberculos, cel de-al doilea tuberculina.

Pentru a admite că reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină este un fenomen de anafilaxie, trebuie să probăm că cele două antigene, bacilul tuberculos și tuberculina, conțin o substanță identică din punctul de vedere ce ne ocupă, adică pot sensibiliza un organism normal unul pentru celalt.

Trebuie să probăm așuame că :

1. *Bacilul tuberculos poate sensibiliza pentru bacilul tuberculos ;*
2. *Tuberculina poate sensibiliza pentru tuberculină ;*
3. *Tuberculina poate sensibiliza pentru bacilul tuberculos ;*

4. *Bacilul tuberculos poate sensibiliza pentru tuberculină.*

1. *Bacilul tuberculos poate sensibiliza pentru o inoculare de tuberculoză ulterioară.*

Este un fapt demonstrat din primele cercetări ale lui Koch, anume că dacă unui animal tuberculos se injectează o a doua doză de bacili, animalul prezintă puțin timp după a doua inoculare, fenomene generale grave și chiar moartea, ceea-ce denotă o stare anafilactică intensă.

2. *Tuberculina poate sensibiliza pentru tuberculină.*

În cursul acestei lucrări expunem în diferite capitole probe că o primă injecțiune de tuberculină poate sensibiliza un organism normal, animal sau uman, pentru o a doua inoculare de aceeași substanță.

Am arătat în adevăr că o injecțiune de tuberculină provocă la cobai sau iepuri o stare anafilactică, care se manifestă prin fenomenele generale grave ce prezintă aceste animale la o a doua inoculare sub-durală sau intra-cerebrală de aceeași substanță

Într'un capitol anterior am demonstrat de asemenea că este posibil ca chiar la omul normal să se poate obține o sensibilizare a organismului printr'o injecțiune de tuberculină, pentru o a doua făcută după un interval determinat.

3. *Tuberculina poate sensibiliza pentru infecțiunea tuberculoasă.*

După cum tuberculina poate sensibiliza organismul pentru tuberculină, tot așa o injecțiune de acest produs sensibilizează organismul cobaiului pentru o inoculare ulterioară de bacili tuberculoși. În adevăr cobaii ast-fel tratați (injecțati prealabil cu tuberculină) reacționează termic la o inoculare sub-cutană de bacili tuberculoși, dacă aceasta a fost făcută după un interval determinat.

Animalele injectate cu tuberculină fac de altă parte o tuberculoză generalizată cu evoluțiune mai rapidă, de cât aceea pe care o provoacă aceiași doză de bacili la un animal normal.

Dacă în loc de calea sub-cutană, alegem cea intra-cerebrală pentru inocularea de bacili, animalul moare cu doze mult

mai mici de cultură, de cât animalul neprealabil injectat cu tuberculină.

Toate aceste fapte denotă o stare de sensibilizare a organismului normal al cobaiului prealabil inoculat cu tuberculina pentru infecțiunea tuberculoasă.

4. *Bacili tuberculoși sensibilizează pentru tuberculina.*

Sensibilizarea provocată de infecțiunea tuberculoasă este suficient cunoscută.

Se știe ce sensibil este organismul tuberculos pentru injecțiunea sub-cutană sau intra-cerebrală de tuberculina.

Reiese deci din această expunere că, după cum fie-care din aceste două antigene, tuberculina și bacilul tuberculos, poate sensibiliza organismul normal pentru acelaș antigen, tot așa tuberculina poate sensibiliza pentru bacili tuberculoși, după cum aceștia din urmă, pot provoca o stare anafilactică pentru tuberculina.

Trebue să admitem deci, că atât în bacilul tuberculos, cât și în tuberculina, există o substanță sensibilizantă analogă pentru ambele antigene.

Care este mecanismul stărei anafilactice provocată de această substanță sensibilizantă?

Care este de altă parte fenomenul biologic care are loc atunci când un organism, sensibilizat cu unul din ele, și injectat cu cel de-al doilea, reacționează în mod așa de caracteristic.

Din toate ipotezele emise pentru explicațiunea mecanismului anafilaxiei în general, cea mai aproape de adevăr este cea a lui Nicolle (1).

În organismul sensibilizat, crede Nicolle, antigenul anafilactizant a provocat formațiunea unor anticorpi, produse de reacțiune a organismului față de antigenul inoculat, cari au proprietatea de a modifica ast-fel substanța injectată a doua

(1) Ann. de l'Institut Pasteur, 1907.

oară, în cât aceasta din urmă devine toxică pentru organism.

Pentru Nicolle, un antigen oare-care, este în stare când este inoculat unui organism normal, să dea naștere, în condițiuni diferite, la anticorpi deosebiți.

Unii, *anticorpi coagulanți*, „*de bons anticorps*“, cari caracterizează animalul vaccinat. Cei-l'alți, *anticorpi decoagulanți*, (*anticorpi litici, sensibilizanți*), „*de mauvais anticorps*“, cari, departe de a fi factorii imunizării organismului, îl fac mai sensibil față de antigenul care le-a dat naștere.

Acești anticorpi litici, au în adevăr proprietatea de a modifica antigenul inoculat a doua oară, eliberând din acesta o substanță toxică pentru organism.

Un animal infectat cu tuberculoză se găsește în stare de ipersensibilitate față de bacilii tuberculoși, pentru că prima inoculare de tuberculoză a provocat în organismul lui formațiunea unor anticorpi litici, cari scot în momentul injecțiunii a doua, din bacilii inoculați, o substanță toxică, mortală, în condițiuni determinate.

Un animal inoculat cu tuberculină, se găsește de asemenea în stare de ipersensibilitate față de aceeași substanță, de oare ce acest antigen a dat naștere unor anticorpi litici, cari modifică în așa fel tuberculina inoculată a doua oară, în cât o fac toxică în doze mici pentru organismul sensibilizat.

Mai mult, de oare-ce substanța sensibilizantă din tuberculină și cea din bacilii tuberculoși sunt analoge, un animal inoculat cu primul produs, va fi sensibil, pentru o inoculare ulterioară de tuberculoză; mecanismul acestei sensibilizări este același, adică formațiunea unor anticorpi litici provocați de tuberculină, cari lucrând asupra substanței specifice din bacilii tuberculoși din a doua inoculare eliberează o substanță toxică pentru organism.

Ajungem la punctul care ne ocupă:

Un animal inoculat cu bacili tuberculoși, conține într'o măsură variabilă anticorpi litici, anticorpi sensibilizanți, de oare-ce au proprietatea de a modifica tuberculina ast-fel în cât din combinațiunea lor ieșă naștere o substanță extrem de toxică pentru organismul tuberculos.

Organismul uman, infectat într'un punct oare-care cu tuberculoză, va fi sensibilizat pentru tuberculină, prin același mecanism.

Substanțele analoge cu tuberculina, rezultate din destrucțiunea bacililor tuberculoși din focar, dau naștere local la anticorpi sensibilizanți, cu aceiași acțiune asupra tuberculinei.

Aceasta este rațiunea ipersensibilității organismului tuberculos pentru tuberculină (1).

Dar în afară de acești anticorpi sensibilizanți, în organismul normal inoculat cu ori-ce antigen, în organismul animal sau uman injectat cu tuberculoză, mai pot lua naștere anticorpii vaccinanți.

Producțiunea acestui fel de anticorpi se face paralel cu producțiunea primilor.

Condițiunile stricte necesare formațiunei unuia sau celui-l'alt fel de anticorp, nu sunt suficient cunoscute. Se știe numai că, cu cât doza sensibilizantă de antigen este mai mică, cu atât gradul de sensibilizare este mai înaintat; se știe de asemenea că variațiunea intervalului dintre două inoculări poate fi cauza

(1) Experiențe cari aduc un fapt mai mult în favoarea ipotezei ce expunem, sunt acelea făcute de Bail (1905). Dacă se inoculează în peritoneul cobaiului sănătos un exudat provenit din peritoneul unui animal deja tuberculos și re-inoculat intra-peritoneal cu bacili tuberculoși, se provocă moartea rapidă a animalului,

La rezultate analoge a ajuns d-l Prof. Cantacuzino, cu bacili tuberculoși degresați. (Aceste experiențe nu au fost încă publicate).

O primă injecțiune de bacili tuberculoși degresați sensibilizează organismul cobaiului normal pentru o a doua inoculare intra-peritoneală de același antigen.

În adevăr animalul moare repede, sau este greu bolnav, în urma injecțiunei. intra-peritoneale.

Dacă se extrage exudatul peritoneal provocat de a doua inoculare, se centrifugează și se inoculează lichidul decantat la un alt animal normal, acesta din urmă prezintă fenomene cari demonstrează toxicitatea intensă a serozității.

Bail crede că toxicitatea exudatului este datorită unor substanțe, *agresine*.

Este foarte probabil că este vorba de un produs toxic liberat de substanțele sensibilizante din exudat, din bacili tuberculoși din inoculațiunea recentă.

producțiunii sau a anticorpilor sensibilizanți, sau a celor imunizanți.

Dar în afară de acești doi factori, de cari depinde producțiunea și gradul sensibilizării, trebuie să existe un altul care intervine, de oare-ce numai așa se poate explica pentru ce, din două animale pe cât apreciabil identice, inoculate cu aceleași doze de antigen, la aceleași intervale, unul din ele se poate sensibiliza, cel-l'alt imuniza.

Dacă variabilitatea în producțiunea sensibilizării este admisă la animale, unde putem cunoaște doza sensibilizantă și unde ne putem da seamă de importanța intervalului, aceasta este cu atât mai de înțeles pentru omul tuberculos la care nici cantitatea de antigen sensibilizant, nici momentul în care la diferite intervale ieau naștere anticorpii, nu ne este cunoscută.

Ast-fel se explică variabilitatea reacțiunii la tuberculină la omul tuberculos. Ast-fel se explică pentru ce, alături de un individ tuberculos care reacționează la mici cantități de tuberculină, și care greu se poate imuniza la inoculațiuni repetate, găsim un altul în condițiuni pe cât apreciabil asemănătoare, care nu poate reacționa de cât la doze mari și care se poate imuniza cu mare ușurință, măbind doza foarte repede la fiecare repetițiune.

Reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină este un fenomen de anafilaxie, substanțele active sunt anticorpii sensibilizanți, substanța modificată este chiar tuberculina inoculată.

Dacă admitem deci aceasta, nu putem fi de părerea lui Wassermann și Bruck cari fac să se petreacă totul în focarul tuberculos, și pentru cari substanțele din cari ieau naștere produsele toxice în momentul injecțiunii, sunt acelea existente în focar.

Dacă admitem deci, și este rațional să admitem, contrar părerilor lui W. și Br., că substanța toxică într'un organism tuberculos ieă naștere, nu din focarul tuberculos, cum cred acești autori, ci din tuberculina inoculată, putem explica toate modurile de reacțiune ale organismului tuberculos la tuberculină.

Putem explica după această ipoteză, nu numai reacțiunea termică, dar și reacțiunea locală la punctul de injecțiune, cât și oftalmoreacțiunea, cutireacțiunea etc., al căror mecanism este analog cu cel al reacțiunei termice, și cari rămân cu totul neexplicate după ipoteza lui Wassermann și Bruck.

1. *Explicațiunea reacțiunei termice, reacțiunei focarului tuberculos, reacțiunei la punctul de injecțiune.*

Anticorpii sensibilizanți existenți în organismul tuberculos eliberează, din tuberculina injectată, o substanță toxică, care are proprietatea de a provoca ascensiune termică.

Cum locul de producțiune și cantitatea cea mai mare de aceste produse de reacțiune se află în focarul tuberculos, aci se va produce reacțiunea cea mai intensă (reacțiunea locală a acestui focar), de oare-ce aci tuberculina este mai intens atacată.

O mică parte din tuberculina însă nu se resoarbe cu aceeași ușurință, este urma de această substanță care a ramas în derm în momentul injecțiunei. Această minimă porțiune de tuberculina va da naștere, în urma acțiunei substanțelor sensibilizante, cu care este impregnat tot organismul tuberculos, acelei reacțiuni locale, cunoscută încă de la 1891 sub numele de „*Slichreaktion*“ (*Eppstein*).

Am văzut într'un capitol anterior, că indivizii cari n'au reacționat, nici general, nici la punctul de injecțiune, la doza considerabilă de 4 mgr., au prezintat o reacțiune generală și locală intensă la o a doua inoculare, practică după un interval suficient de lung.

Prima inoculare a sensibilizat organismul, netuberculos după noi, ast-fel în cât substanțele sensibilizante au eliberat din tuberculina inoculată a doua oară, un produs toxic cu acțiune generală (ascensiune termică) și locală (roșeață, tumefacțiune intensă, durere la punctul de injecțiune).

Acest fenomen de sensibilizare, rămâne neexplicat dacă am admite teoria lui Wassermann și Bruck; mecanismul fenomenelor provenite în urma celei de-a doua inoculări este însă înțeles dacă admitem că tuberculina este aceea care e atacată de anticorpii sensibilizanți.

2. Explicațiunea oftalmoreacțiunii, cutireacțiunii, etc.

Dacă am crede ca Wassermann și Bruck, că fenomenele se petrec exclusiv în focarul tuberculos și că nu există o stare de ipersensibilitate a tuturor țesuturilor unui organism tuberculos, mecanismul oftalmo și cutireacțiunii, pentru a nu cita de cât principalele, ar rămâne neexplicat.

Credem că substanțele sensibilizante (asimilate de Nicolle unor anticorpi), existente, fie în circulațiunea generală, fie — mai repede — în țesutul conjunctival sau dermic, eliberează din tuberculina instilată, sau introdusă în derm, o substanță toxică care provocă a reacțiunea (oftalmică și cutanată).

După cum cantitatea de anticorpi sensibilizanți din țesutul conjunctiv va fi mai mare sau mai mică, reacțiunea va fi mai mult sau mai puțin intensă.

Tot după această ipoteză putem explica încă un fenomen interesant.

Știm (1) că conjunctiva unui individ normal reacționează în mod constant la a doua sau mai rar a treia instilațiune de tuberculină, făcute la intervale determinate. Nu este vorba de cât de un fenomen de anafilaxie locală. Admitem că prima instilațiune a provocat în țesutul conjunctival formațiunea unor substanțe sensibilizante, cari fac conjunctiva să reacționeze la a doua instilațiune, în tocmai cum mucoasa oculară a unui tuberculos sensibilizat este capabilă să reacționeze la prima.

În același mod se poate explica fenomenul observat la om de Slătineanu, la animalele de Guérin și Delattre și denumit *redeșteptarea oculoreacțiunii*.

Știm de la acești autori că o conjunctivă, chiar la un individ normal, care nu a reacționat la o primă instilațiune de tuberculină, reacționează atunci pentru prima dată, dacă se face individului, după un timp determinat o injecțiune subcutană de tuberculină.

(1) Danielopolu Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie, 1909.

Acest fenomen se explică prin acțiunea substanțelor sensibilizante, provocate local (la nivelul conjunctivei) de instilațiunea de tuberculină, asupra tuberculinei ajunsă prin circulațiune generală la nivelul conjunctivei în urma injecțiunii sub-cutane.

Intr'un chip analog, se explică și celealte reacțiuni ale organismului tuberculos la tuberculină, intra-dermoreacțiunea, percutano-reacțiunea, rhino, uretro, vagino-reacțiuna.

* * *

Am admis că în tuberculină există o substanță specifică, cu aceleași proprietăți ca aceea existentă în focarul tuberculos, care provoacă starea anafilactică a organismului.

Tuberculina însă este un produs foarte complex. În afară de această substanță sensibilizantă există o serie de altele, cari nu au nici o acțiune, sau o acțiune prea slabă, asupra unui organism tuberculos.

De ce natură este această substanță sensibilizantă ?

Care este cu alte cuvinte substanța specifică din tuberculină ?

Am văzut în capitolul anterior că Matthes și Krehl au emis ipoteza că substanța specifică din tuberculină, este compusă din albumoze, în special deutero-albumoza.

Am arătat pentru ce nu putem admite părerea acestor autori, găsiind mai rațional să explicăm ipersensibilitatea organismului tuberculos la albumoze, printr'un fenomen de ipersensibilizare deosebit de starea anafilactică datorită adevăratei substanțe specifice.

De curând Wolff-Eisner a susținut că partea activă, specifică, a tuberculinei brute, aceea care provoacă reacțiunea termică la tuberculoși, nu este o substanță solubilă, dar chiar baciliile tuberculoși sau fragmentele de bacili ce conține tuberculina.

Este un fapt cunoscut în adevăr, că se găsește adesea în tuberculină, după centrifugare prelungită, baciliile tuberculoși, de cele mai multe ori fragmentați, colorabili prin Ziehl.

Acest autor susține această teorie, cu toate că a constatat el însuși că tuberculina filtrată (prin Berkefeld) nu pierde după

această operațiune proprietățile sale specifice. Filtrațiunea nu ar face după Wolff-Eisner de cât să atenueze acțiunea acestei substanțe, fără să modifice calitatea proprietăților sale specifice. Tuberculina filtrată ar conține mici fragmente de bacili cari au traversat filtrul Berkefeld.

Această chestiune putea fi rezolvată cercetând dacă tuberculina dializată prin membrana sacului de colodiu, debarasată prin urmare de fragmentele de bacili, conservă încă proprietățile sale specifice.

În acest scop am făcut experiențele următoarele cu tuberculina brută și cu cea precipitată prin alcool.

Technica ce am întrebuințat a fost următoarea :

Într'un sac de colodiu am pus 5 cc. de o soluțiune de tuberculina brută 1% (în apă fiziologică). Am introdus acest sac într'o epruvetă largă care conținea același volum de apă fiziologică.

Am introdus de asemenea 5 cc. de o soluțiune de tuberculina precipitată 2% (în apă fiziologică) într'un alt sac de colodiu, pe care l-am introdus de asemenea într'un recipient deosebit care conținea 5 cc. de apă fiziologică.

Am lăsat totul timp de 48 de ore la 37°. După acest interval, am cercetat dacă lichidele exterioare, acelea în care erau introduși sacii de colodiu, conțineau o substanță care să aibă asupra organismului tuberculos aceeași acțiune ca și tuberculina.

Cu lichidul în care era introdus primul sac am inoculat 4 cobai tuberculoși (26 de zile de infecțiune), și un individ atins de pleurezie sero-fibrinoasă și indurația vârfului drept.

Atât cobaii, cât și bolnavul inoculați cu acest lichid au reacționat tipic după injecțiunea subcutană.

Apa fiziologică în care era introdus al doilea sac de colodiu, (care conținea tuberculina precipitată), s'a colorat după 24 de ore la 37° cu aceeași intensitate ca și lichidul interior.

Cu lichidul exterior am încercat oftalmoreacțiunea la 6 tuberculoși, cari toți au prezentat o reacțiune tipică, în general foarte intensă.

Din aceste cercetări rezultă deci că tuberculina, atât brută,

cât și cea precipitată, dializează prin membrana sacului de colodiu, de oare-ce apa fiziologică care înconjură sacul de colodiu, în ambele experiențe, a căpătat proprietățile specifice ale tuberculinei.

Ast-fel, aceste rezultate aduc o obiecțiune serioasă teoriei lui Wolff-Eisner, căci dacă putem încă să credem că există fragmente de bacili, destul de mici pentru a traversa filtrul Berkefeld, aceasta nu mai poate fi admis pentru tuberculina dializată.

În faza în care au ajuns cercetările asupra tuberculinei, nu putem spune asupra acestei chestiuni de cât un singur lucru: *partea activă, specifică, din tuberculină aparține grupului substanțelor solubile și dializabile din acest produs.*



Concluziuni

Această lucrare conține, pe lângă partea originală, o punere la punct a întregii chestiuni a tuberculei.

Din cercetările personale ce am întreprins în această privință, tragem următoarele concluziuni:

I. Acțiunea injecțiunii sub-cutane de tuberculină asupra organismului tuberculos

1. Credem că doza maximă întrebuințată de majoritatea autorilor pentru diagnosticul tuberculozei la om, cea de 10 mgr., este mult prea mare, de oare-ce nu este probat în mod peremptoriu că această cantitate de tuberculină nu poate provoca reacțiune generală și la un individ netuberculos.

Maximum de doză utilizabilă în practică este după noi cea de 4 mgr.

2. Metoda injecțiilor repetate și cu doze crescânde de tuberculină pentru diagnosticul tuberculozei, și întrebuințată de cei mai mulți cari s'au ocupat de această chestiune, poate să ne inducă în eroare.

Avem credința că prin injecțiuni repetate de tuberculină, chiar un organism netuberculos se poate sensibiliza, astfel în cât să reacționeze prin ascensiune termică.

Ne bazăm pentru a trage astfel de concluziuni, cari sunt contrarii vederilor majorității autorilor, pe următoarele fapte:

a) Tuberculina este capabilă să provoace o stare anafilactică manifestă când este inoculată unui animal normal. Această stare de anafilaxie provocată de tuberculină, se manifestă prin ipersensibilitatea animalului, atât pentru tuberculina, cât și pentru o inoculare ulterioară de bacili tuberculoși.

b) Din cercetările noastre asupra omului, rezultă că o primă injecțiune de tuberculină poate provoca o stare anafilactică manifestă pentru o a doua inoculare, chiar la un individ netuberculos.

Metoda injecțiilor repetate de tuberculina poate să dea naștere la erori de diagnostic, de oare-ce, pe de o parte dozele repetate pot sensibiliza chiar un organism netuberculos, astfel în cât să reacționeze prin ascensiune termică, pe de altă parte prin această metodă se poate întâmpla ca un organism tuberculos să se imunizeze la tuberculină, astfel în cât să nu mai reacționeze, chiar la doze considerabile. Numai rezultatul pozitiv al unei singure injecțiuni de tuberculină cu o doză sub 4 mgr., are o valoare diagnostică sigură.

II. Acțiunea tuberculinei pe cale digestivă asupra organismului tuberculos

Sucul gastric artificial distruge complet in vitro substanța specifică din tuberculină.

Pepsina singură nu face decât să atenueze acțiunea specifică a tuberculinei asupra organismului tuberculos.

Acidul clorhidric nu are nici o acțiune asupra tuberculinei.

Tripsina în mediu alcalin distruge complet in vitro substanța specifică a tuberculinei precipitate.

Prin acțiunea distructivă a sucului gastric și a tripsinei, se poate explica inconstanța reacțiunii termice după administrarea tuberculinei pe cale digestivă la tuberculoși.

Intrebuințarea tuberculinei introduse pe cale digestivă ca metod de diagnostic nu este din aceste motive rațională.

III. Oftalmoreacțiunea

În urma cercetărilor ce am întreprins asupra oftalmoreacțiunii, pe 859 de indivizi tuberculoși, suspecți de tuberculoză sau clinicește netuberculoși, am ajuns la concluziunile următoare:

1. Oftalmoreacțiunea este specifică pentru tuberculoză; valoarea sa diagnostică este aceeași ca și a reacțiunii termice la injecțiunea subcutană de tuberculină.

Această reacțiune demonstrează numai că individul este, în momentul în care o practicăm, în stare de ipersensibilitate, datorită elaborării în focarul tuberculos de toxine analoge cu tuberculina.

Dacă oftalmoreacțiunea este pozitivă, avem o probă importantă că în organism există undeva un focar de tuberculoză. Reacțiunea negativă însă, nu exclude cu certitudine existența tuberculozei.

2. *Valoarea practică.* Faptul că starea de ipersensibilitate a organismului pentru tuberculină, poate fi provocată de un focar foarte mic de tuberculoză, care are puțină importanță pentru clinician, ne arată că valoarea practică a oftalmoreacțiunii în clinică este puțin însemnată.

În adevăr, nu suntem îndreptățiți să ne bazăm, pentru a afirma cu certitudine natura tuberculoasă a unei leziuni suspecte, numai pe oftalmoreacțiune, de oare ce se poate ca leziunea să fie de altă natură, iar reacțiunea să fie provocată de un mic focar de tuberculoză neapreciabil clinic.

Nu suntem îndreptățiți deci să considerăm un individ ca clinic este tuberculos, numai după rezultatul pozitiv al oftalmoreacțiunii.

3. Oftalmoreacțiunea are avantajul asupra injecțiunii subcutane că scutește pe bolnav de turburările generale, uneori serioase, ce această din urmă metodă provocă.

Pe de altă parte, dacă reacțiunea este negativă la un ochiu, ne rămâne conjunctiva opusă, asupra căreia putem încerca instilatiunea cu o soluțiune mai concentrată. În metoda injecțiilor subcutane, nu putem fi siguri în cazul de reacțiune po-

zitivă la a doua injecțiune că bolnavul a reacționat din cauza existenței unui focar de tuberculoză în organism, de oare ce este posibil după noi ca și organismul netuberculos să fi fost sensibilizat pentru tuberculină de prima injecțiune.

Injecțiunea subcutană are însă avantajul că ne ajută uneori, mai ales în tuberculoza localizată, la stabilirea sediului focarului de tuberculoză.

4. În ce privește părerea lui Wolff-Eisner, care afirmă că injecțiunea subcutană decelează și focarele active și cele inactive, pe când oftalmo-reacțiunea numai pe cele active, fapt are și mărește importanța diagnostică practică, credem că nu avem probe suficiente de demonstrare.

5. *Ipersensibilitatea conjunctivei la instilațiuni repetate de tuberculină.* Dacă se face două instilațiuni succesive de tuberculină în același sac conjunctival, reacțiunea care urmează a doua instilațiune este mult mai intensă de cât aceea provocată de prima.

Această reacțiune apare pentru prima dată la a doua, rar la a treia, în cazul în care prima instilațiune nu a fost urmată de nici un efect. Este vorba de o *stare anafilactică locală*, care cere un interval de cel puțin trei zile după prima instilațiune pentru a se produce.

Fenomennul de anafilaxie locală poate fi provocat atât la un individ tuberculos cât și asupra organismului normal. Sensibilizarea este mai intensă la primul de cât la al doilea.

Se poate întâmpla ca un bolnav la care voim în interes diagnostic să practicăm oftalmo-reacțiunea, să fi fost deja instilat cu tuberculină în același ochiu, fără să fim preveniți de aceasta. În acest caz putem să ne înșelăm, de oare ce oftalmoreacțiunea pozitivă la un individ deja instilat în același ochiu, nu are nici o valoare diagnostică.

6. *Valoare pronostică.* În urma cercetărilor noastre asupra ipersensibilității organismului tuberculos la tuberculină și asupra oftalmoreacțiunii în special, am ajuns la convingerea că această metodă nu are decât o valoare pronostică relativă.

Nu putem fi de părerea lui Wolff-Eisner care susține că producțiunea sau gradul reacțiunii, demonstrează o evoluțiune

mai mult sau mai puțin rapidă a procesului tuberculos, de oare-ce credem că starea de ipersensibilitate a organismului tuberculos pentru tuberculină variază foarte mult și în mod neregulat la diferitele epoce ale evoluției tuberculozei.

7. *Parte specială.* a) Insistăm în particular asupra constanței reacțiunii pozitive în tuberculoza chirurgicală și în pleurezia și pleuroperitonita tuberculoasă.

b) Credem că reacțiunea pozitivă, care se produce în unele cazuri de febră tifoidă, este datorită coexistenței unui focar tuberculos în organism. Nu suntem deci de părerea lui Cohn, Lusenberger, etc., cari au afirmat că organismul tifoidului reacționează în mod aproape constant la tuberculină (fără să fie tuberculos).

c) Din 416 indivizi considerați cliniceste ca netuberculoși au reacționat 210 (51%) ceea-ce demonstră că acest metod de diagnostic este capabil să deceleze focare pe cari nu le putem aprecia cliniceste.

IV. Acțiunea tuberculinei asupra organismului leproso

Majoritatea leproșilor (65%) reacționează la injecțiunea subcutană de 3 mgr. tuberculină brută, prin ascensiune termică variabilă ca intensitate și ca debut. De asemenea oftalmoreacțiunea este pozitivă în 63% de cazuri de lepră.

Dar, și acest fapt are mai mare importanță, în afară de bolnavii cu reacțiune termică și conjunctivală pozitivă, există leproși cari nu reacționează nici la instilațiunea conjunctivală nici la injecțiunea sub-cutană.

Bazați pe rezultatele ce am obținut, conchidem că infecțiunea leproasă nu conferă organismului proprietatea de a reacționa la tuberculină. Este foarte probabil că atât reacțiunea termică cât și oftamolreacțiunea pozitivă în lepră, sunt datorite coexistenței unui focar de tuberculoză, atât de deasă la adult, atât de frecuent asociată cu infecțiunea leproasă.

Pentru a susține această ipoteză, ne bazăm pe următoarele fapte:

a) Existența foarte frecventă a tuberculozei la adult, cel puțin a unui mic focar de tuberculoză care poate conferi organismului ipersensibilitatea la tuberculină.

b) Frecvența asociațiunii de lepră cu tuberculoză.

c) Am găsit o serie considerabilă de leproși, cari n'au reacționat, chiar la doza de 3 mgr. de tuberculină,

d) În afară de rari excepțiuni, bolnavii cu ofaltmoreacțiune pozitivă, reacționează și la injecțiunea subcutană.

e) În afară de două excepțiuni, rezultatul reacțiunii de fixațiune, cu tuberculină ca antigen, concordă cu acel furnizat de metoda injecțiunii subcutane și de instilația conjunctivală de tuberculină. Există în adevăr o concordanță isbitoare între rezultatele termo și ofaltmoreacțiunii de o parte și acelea ale reacțiunii de fixațiune de alta.

Această concordanță constituie o probă ajutătoare celor expuse înainte, și pe cari le considerăm mai importante, de oarece numai pe reacțiunea pozitivă cu tuberculină ca antigen, nu putem afirma cu siguranță că individul este tuberculos.

Rezultatele obținute de V. Babeș, în această chestiune pot fi datorite după noi, sensibilizării ce se poate obține, chiar la un individ netuberculos, prin injecțiunile repetate de tuberculină.

V. Anafilaxia cu tuberculină

1. Se poate obține o sensibilizare a iepurelui normal prin injecțiunea subcutană de tuberculină, ast-fel în cât acest animal să reacționeze intens la o inoculare subdurală ulterioară de aceeași substanță. Această stare anafilactică este manifestă în a 7-a zi și durează cel puțin 29 de zile de la injecțiunea sensibilizantă.

Nu am constatat vre-o diferență în gradul anafilaxiei, între animalele sensibilizate cu doza de un miligram, și cele la care am întrebuințat în primă inoculare cantități mai mari de tuberculină.

2. Se poate obține de asemenea o sensibilizare la tuberculină

a iepurelui normal, printr'o primă inoculare pe cale intravenoasă de aceeași substanță. Starea anafilactică este manifestă în aceste condițiuni în a 14-a zi și durează cel puțin 28 zile de la data injecțiunii sensibilizante.

Nu am constatat de cât diferențe puțin apreciabile în gradul de sensibilizare, la diferitele animale inoculate pe cale intravenoasă cu doze variate de tuberculină.

3. Cobaiul se poate sensibiliza pentru o inoculare intracelulară de tuberculină, printr'o primă injecțiune subcutană de o doză mică de acest produs. Starea anafilactică la cobai este manifestă în a 11-a zi și durează cel puțin 27 de zile de la data inoculării sensibilizante.

4. În general nu se poate obține o sensibilizare manifestă la iepuri prin injecțiuni intra-venoase zilnice de tuberculină.

De asemenea nu se poate obține în general o sensibilizare manifestă a cobaiului tratat prin injecțiuni sub-cutane zilnice de tuberculină.

Ca fenomen de anafilaxie locală, analog cu cel descris de Arthus cu ser de cal, se constată numai că această substanță se rezoarbe din ce în ce mai greu, la fiecare nouă inoculațiune.

5. Starea de ipersensibilitate obținută la iepuri și cobai prin tuberculină, deși manifestă, nu este atât de intensă ca cu alte antigene (ser de cal de exemplu).

6. Tuberculina poate sensibiliza cobaiul normal pentru o inoculare ulterioară de bacili tuberculoși, așa în cât această a doua injecțiune să provoce după un interval determinat o ascensiune termică marcată. Cobaii normali fac ipotermie după inoculațiunea de aceeași doză din aceeași cultură de bacili tuberculoși.

În plus, această stare de ipersensibilitate a cobaiului pentru infecțiunea tuberculoză, este pusă în evidență prin evoluțiunea mult mai rapidă a tuberculozei la animalele prealabil inoculate cu tuberculină, comparativ cu evoluțiunea infecțiunii la animalele normale.

Pentru ca o injecțiune prealabilă de tuberculină să provoce la cobai o sensibilizare manifestă pentru bacili tuberculoși,

este necesar ca un interval de cel puțin 5 zile să fi trecut între cele două inocuări.

7. Tuberculina inoculată subcutan poate provoca o stare anafilactică marcată la cobaiul normal, ast-fel în cât o injecțiune intra-cerebrală ulterioară de bacili tuberculoși să provoace moartea, în doză care nu poate să omoare animalul normal de cât mult mai târziu. Această stare anafilactică este manifestă în a 9-a zi după inocularea sensibilizantă, și ține cel puțin 32 zile.

Starea anafilactică a cobaiului obținută cu tuberculina pentru infecțiunea tuberculoasă este comparabilă cu aceea ce această infecțiune provoacă pentru tuberculina. Cele două antigene deci, bacili tuberculoși și tuberculina, pot sensibiliza organismul normal unul pentru celalt.

8. O primă inoculare subcutană de bacili tuberculoși degresați, provoacă la cobaiul normal o stare de ipersensibilitate față de tuberculina injectată ulterior pe cale intra-cerebrala, ceea-ce se poate constata în mod evident în a 14-a zi de la injecțiunea sensibilizantă.

9). a) Serul cobailor sensibilizați cu tuberculina brută capătă, după un interval determinat de la injecțiunea subcutană, proprietatea de a fixa alexina în prezența tuberculinei precipitate cu antigen. Pe când serul cobailor inoculați cu 1 cc. tuberculina brută nu posedă aceasta proprietate de cât după 6 zile de la inoculare, serul animalelor injectate cu a 10-a parte din această doză, capătă această proprietate încă din a 4-a zi de la data injecțiunii sensibilizante.

b) Serul iepurilor sensibilizați pe cale intravenoasă cu 1 mgr. de tuberculina precipitată, posedă după un interval determinat proprietatea de a fixa alexina în prezența aceleiași substanțe, ca antigen. Această proprietate nu se constată în serul animalelor ast-fel tratate în a 6-a zi, de la inoculare; ea este manifestă în 16-a zi și durează cel puțin 48 zile.

c) Serul iepurilor sensibilizați pe cale subcutană cu 1 mgr. de tuberculina precipitată, fixează alexina, începând din a 6-a zi, de la inoculare.

Reacțiunea este mai precoce și mai intensă cu serul ani-

malelor sensibilizate pe cale subcutană, de cât cu acel al animalelor la cari doza sensibilizantă a fost introdusă pe cale intravenoasă.

10. Credem că teoria lui Nicolle asupra mecanismului anafilaxiei în general, este cea mai aproape de adevăr, și că se poate aplica pentru explicarea anafilaxiei cu tuberculină.

Prima inoculare de tuberculină ar provoca formațiunea în organismul normal a unui anticorp decoagulant (sensibilizant), care ar avea proprietatea de a modifica astfel tuberculina injectată a doua oară, în cât-această substanță devine toxică pentru animalul sensibilizat.

Cum substanța sensibilizantă din tuberculină este analogă cu aceia pe care o conține baciliile tuberculoși, anticorpii provocați, fie de tuberculină fie de baciliile tuberculoși, pot avea acțiune decoagulantă asupra fie căruia din cele două antigene.

VI. Mecanismul reacțiunii organismului tuberculos la tuberculină

A. Dacă albumozele formează substanța specifică din tuberculină

1. Albumozele, în special deuteroalbumoza, poate provoca reacțiune generală când este injectată unui organism tuberculos.

Dar, atât pe cale subcutană, cât și pe cale intracerebrală la cobai, toxicitatea acestor substanțe este mult inferioară toxicității tuberculinei.

2. Deuteroalbumoza nu provoacă reacțiune conjunctivală la omul tuberculos.

Conjunctiva unui individ tuberculos nu reacționează la instilațiunea de deuteroalbumoză, de cât dacă este prealabil sensibilizată cu tuberculină.

Îpersensibilitatea conjunctivei unui tuberculos este deosebită pentru albumoză și pentru tuberculină. În adevăr:

a) Pe când tuberculina în diluțiune foarte slabă, poate provoca reacțiune conjunctivală intensă, deuteroalbumoza nu poate produce nici urmă de reacțiune la același individ tuberculos.

b) Pe când conjunctiva prealabil instilată cu tuberculina este sensibilizată pentru o instalațiune ulterioară de aceeași substanță, este în mod inconstant și mai slab sensibilizată pentru deuteralbumoză.

c) Pe când sensibilizarea conjunctivei prin tuberculina pentru aceeași substanță, se produce atât la individul tuberculos, cât și la cel neinfecat cu tuberculoză, sensibilizarea conjunctivei prin tuberculina pentru albumoză nu se produce în majoritatea cazurilor de cât la indivizii la care instalațiunea primă, cea de tuberculina, a provocat o reacțiune conjunctivală.

d) Pe când intervalul minim, necesar pentru a obține o sensibilizare a conjunctivei prin tuberculina pentru acelaș produs, este de 3 zile, el trebuie să depășească 8 zile pentru ca conjunctiva prealabil instilată cu tuberculina, să fie sensibilă la deuteralbumoză.

3. Serul animalelor sensibilizate cu tuberculina are proprietatea de a fixa alexina atât în prezența tuberculinei cât și în prezența albumozelor, ca antigene.

Dar atât gradul cât și evoluțiunea producțiunei substanței fixatoare de la injecțiunea sensibilizantă, este diferită pentru unul sau celalt antigen.

4. Credem că părerea lui Matthes și Krehl, cari susțin că substanța specifică din tuberculina este compusă din albumoze, este greșită.

Rezultatele ce am obținut ne îndreptătesc să credem că tuberculina conține în afară de albumoză o altă substanță, care ar fi adevărata parte specifică a ei.

Reacțiunea organismului tuberculos pentru albumoze poate fi explicată în alt mod. În focarul tuberculos există substanțe analoge cu albumozele, rezultate din destrucțiunea țesutului tuberculos. Dar în afară de aceste substanțe credem că se mai secretă încă un alt produs specific, analog cu cel existent în tuberculina. Atât această substanță, specifică cât și albumozele pot să provoace o stare de ipersensibilitate în organismul tuberculos.

Cum însă starea de ipersensibilitate provocată de substanța specifică, este mult mai intensă de cât aceea provocată de

albumoze, organismul tuberculos este mai sensibil la tuberculină de cât la albumoză.

Ipersensibilitatea ușoară pe care o constatăm cu deuteroalbumoză asupra conjunctivei prealabil instilată cu tuberculină, este datorită, nu substanțelor specifice din tuberculină din prima instilațiune, ci albumozei ce ea conține.

În același mod se pot explica diferențele ce am putut constata din punctul de vedere al fixațiunii alexinei.

B. Rolul anticorpilor în reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină

a) În focarul tuberculos există o substanță analogă cu tuberculina, care poate fi decelată prin reacțiunea de fixațiune.

b) Există de asemenea în focarul tuberculos o substanță, cu proprietățile unui anticorp, capabilă să fixeze alexina în prezența tuberculinei ca antigen, chiar când extractul tuberculos și tuberculina sunt întrebuintate în doze, cari aditionate, nu ating doza fixatoare de fiecare din ele.

c) Exudatele tuberculoase (pleurezie și pleuroperitonită tuberculoasă) conțin o substanță fixatoare, în mod mai constant de cât serul acelorași bolnavi. Acest fapt pledează în favoarea formațiunii locale a anticorpilor anti-tuberculoși.

d) Am constatat constant în serul cobaiului tuberculos, și în mod inconstant în serul omului tuberculos, o substanță care fixează alexina în prezența tuberculinei ca antigen.

Nu putem fi de părerea lui Wassemann și Bruck, cari susțin că prezența acestei substanțe fixatoare în circulație, împiedică organismul tuberculos de a reacționa la tuberculină, de oare ce am constatat această proprietate în serul tuberculoșilor cari reacționau la tuberculină.

e) Reacțiunea organismului tuberculos la tuberculină este un fenomen de anafilaxie.

Starea anafilactică provocată de infecțiunea tuberculoasă este datorită existenței unor anticorpi sensibilizanți, secretați la nivelul focarului tuberculos și trecuți în urmă în circulațiunea generală.

Anticorpii sensibilizanți existenți în organismul tuberculos

eliberează din tuberculina injectată o substanță toxică cu proprietăți termogene.

Cum locul de producțiune, și cantitatea cea mai mare de aceste produse de reacțiune se află în focarul tuberculos, este natural ca tuberculina injectată să provoace aci reacțiunea cea mai intensă.

O mică parte din tuberculina însă se rezoarbe cu greutate, este urma de această substanță care a rămas în derm în momentul injecțiunii. Această minimă porțiune de tuberculina va da naștere, în urma acțiunii substanțelor sensibilizante, cu care este impregant tot organismul tuberculos, reacțiunii la punctul de injecțiune.

Reacțiunea organismului netuberculos la injecțiuni repetate de tuberculina, se poate explica printr'un mecanism analog. Prima sau primele injecțiuni de tuberculina, provocă în organismul netuberculos formațiunea de substanțe sensibilizante, cari eliberează din tuberculina inoculată ulterior produse termogene.

Oflalmo-reacțiunea este un fenomen de anafilaxie locală. Toate țesuturile unui organism tuberculos conțin substanțe sensibilizante. La nivelul conjunctivei aceste substanțe eliberează din tuberculina instilată un produs toxic local.

La individul netuberculos, prima instilațiune de tuberculina provocă o stare anafilactică locală (substanțe sensibilizante), care face ca după a doua instilațiune să apară o reacțiune intensă.

Tot prin acțiunea substanțelor sensibilizante se poate explica rededeptarea oftalmo-reacțiunii, sau aparițiunea ei, atunci pentru prima dată, la nivelul unei conjunctive prealabil instilate cu tuberculina, în urma unei injecțiuni subcutane de același produs. Prima instilațiune de tuberculina a provocat local formațiunea de substanțe sensibilizante, cari eliberează din tuberculina, ajunsă prin circulația generală în țesutul conjunctival, o substanță toxică, iritantă pentru conjunctivă.

VI. Care este substanța specifică din tuberculina?

Credem ca opiniunea lui Wolff-Eisner, care susține că partea specifică din tuberculina este formată de bacilii tuberculoși

morți sau fragmentele de bacili existenți în această substanță, este eronată.

Din cercetările noastre rezultă că tuberculina poate dializa prin membrana sacului de colodiu, cea ce ne face că credem că substanța specifică din tuberculină nu poate să fie formată de fragmente de bacili.

Ea este o substanță solubilă și dializabilă.

Văzută și bună de imprimat.

Prezidentul tezei

Prof. Dr. I. CANTACUZINO

Decanul facultății

Prof. Dr. N. MALDARESCU



In afară de această chestiune candidatul este dator să răspundă la ori-ce chestiune de medicină.

BIBLIOGRAFIE

I

1. Abraham P. und Crookshank E. Note on tubercular animals und du treatment with tuberculin. Pathol. Soc. Transact. 1891, Vol. XLII, pag. 343.
2. Ackermann Th. Bericht über die Wirkung des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose aus dem pathol. Institut in Halle a. S. Klinisches Jahrbuch 1891. Ergänzungsband.
3. Adler Richard. Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1903. Bd. XXXIII, pag. 746.
4. — „ Therapeutische und diagnostische Verwendung des Tuberkulins. Prager med. Wochenschr. 1903, No. 11.
5. — „ Drei Tuberkulin - Todesfälle. Prager med. Wochenschr. 1904, No. 30, pag. 389.
6. Adrian C. Bericht über die Resultate mit dem Kochschen Tuberkulin bei Lupus und Skropnuloderma. Archiv f. Dermatol. und Syph., 1908, Band XLV, Heft 1.
7. Albrand W. Erfahrungen über das Tuberkulin aus der Prof. Schölerschen Augenklinik in Berlin. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1891, Bd. XXIX.
8. Ald. Deutsche med. Wochenschr., 1892, Band XVIII, No. 21.
9. Alexander. Über die Wirkung des Tuberculins auf die Impftuberkulose des Kaninchenauges. Centralblatt für prakt. Augenheilkunde 1891, Juni-Juli-heft.
10. Alsborg. Bericht über 18 auf der chirurg. Abteil. des israelit. Krankenhauses in Hamburg mit dem Kochschen Verfahren behandelte Fälle. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, Band XVIII, No. 2.
11. Amann J. Der Einfluss der Kochschen Impfungen auf die Tuberkelbazillen im Sputum. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1891, Band X, No. 1.
12. Amrein O. Beitrag zur Tuberkulinbehandlung der Lungentuberkulose Beitr. zur Klinik der Tuberkulose 1905, Band IV, Heft 5.
13. Anders. Zeitschrift für Tuberkulose, Band I, Heft 3-3.

14. Anderson. The value tuberculin in diagnosis und treatment. Lancet 1900.

15. — „ Some observations on the tuberculin treatment. Glasgow Med. Journal, Vol. I.

16. Angerer O. Beobachtungen über das Kochsche Heilverfahren. Münchener med. Wochenschrift, 1900, No. 49 și 50.

17. Arendt. Über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkuloze. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, Band 18, No. 15.

18. Arloing S. P. Journ. de physiol. et pathol. gén. 1903, No. 4. Ref. Centralblatt für Bakt., Band 34, pag. 585.

19. — „ Leçon, sur la tuberculose, pag. 278.

20. Arloing S. u. Bancel. Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeuse chez le malade. Journ. de Pysiol. et de Pathol. gén. 1904, No. 3, pag. 445.

21. Arloing, Courmont et Nicolas. Étude expérimentale sur la tuberculine. Province méd., 1898, pag. 445.

22. Arloing, Rodet und Courmont. Ann. univ. Lyon, Tome VI, pag. 81.

23. Arneht J. Blutuntersuchungen bei der Tuberekulose der Lungen und bei der Tuberkulinkultur. Sitzungsber. der phys.-med. Ges Würzburg, 1905.

24. — „ Die Lungenschwindsucht auf Grundlage klinischer und experimenteller hämatologischer Untersuchungen Zeitschr. für Tuberculose, Band VII, pag. 309, 405, und Ambrosius Barth, Leipzig 1905.

25. Arning. Deutsche med. Wochenschrift 1890, No. 50.

26. — „ Wiener klin. Wochenschrift, 1890, No. 50.

27. — „ In Strauss: La tuberculose et son bacille, Paris, 1895.

28. Aroaz, Alfaro G. Ann. et Circ. méd. Argentins, 15 Mai, 1877.

29. Anlair. Les poisons du bacille tuberculeux humain. Arch. de méd. exper. 1900, Tome XII, No. 1.

30. Aufrecht. Robert Kochs Tuberkulosebehandlung. Deutsches Archiv. für klinische Med. 1891., No. 1.

31. — „ Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Hölder, Wien, 1605.

32. Baas K. L. Experimentell-anatom. Untersuchungen über den Einfluss des Tuberkulocidins und Tuberculins auf die Impftuberkulose der Kaninchenauges. Gräfes Arch. f. Ophthalmol. 1803, Band 39, Heft 4.

33. Babeș, Die Lepre. (in Sp. Path. u. Ther. Nothnagel).

34. Babeș V. und Kalendaro. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, No. 3.

35. Babeș et Kalendaro. Revue de Med. 1891.

36. Baccelli. Verhandlungen des Kongresses f. Innere Medizin 1801.

37. Baeri. Münchener med. Wochenschrift 1901, No. 48.

38. — „ Nuova rivista clin.-therap. 1901, No. 6.

39. Baginsky B. Arch. f. Kinderheilkunde 1891, No. 4, 5, 6.
40. — „ Mitteilungen in der Diskussion zu dem Vortrag des Herrn B. Fränkel: Über die Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, No. 4.
41. — „ Berliner klinische Wochenschr, 1893, pag. 79.
42. Bakrdt. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 86, No. 4 și 5.
43. Bail O. Ueber Giftwirkung von Tuberkelbazillen beim Meerschwein. Wiener klin. Wochenschr. 1904, No. 59.
44. — „ Ueber das Agressin des Tuberkelbazillus. Wiener klin. Woch. 1905, No. 21.
45. — „ Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 9.
46. — „ Ueberempfindlichkeit bei Tuberkulösen Tieren. Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität Prag, Wiener klinische Wochenschrift, 1905.
47. Baldwin E. R. Anti-tuberculin or tuberculin-precipitin serums. Journ. of med. research. 1904, Vol. VII, No. 2, pag. 235.
48. Bandelier. Weitere Beiträge zur Tuberculinbehandlung. Deutsche med. Wochenschr., 1898, pag. 798.
49. — „ Deutsche med. Wochenschr., 1899, No. 9.
50. — „ Ueber die diagnostische Bedeutung des alten Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1902, No. 20.
51. — „ Centralblatt für Bakt. und Parasitenkunde, 1902, Band XXXII, pag. 107.
52. — „ Centralblatt für innere Medizin, 1902, pag. 832.
53. — „ Ueber die Heilwirkung des Neutuberkulins (Bazillenemulsion). Zeitschr. für Hyg. 1903, Bd. XCIII, No. 2.
54. — „ Centralbl. für Bakt. und Parasitenkunde, 1903, Band XXXIV, pag. 138.
55. — „ Die Tuberculindiagnostik in den Lungenheilstätten. Beiträge z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 2, Heft 4.
56. — „ Die Maximaldosis in der Tuberculindiagnostik. Ibid. 1906. Bd. VI, Heft 1.
57. — „ Der diagnostische Wert der Tuberkulininhalation. Ibid. 1906, Bd. 6, Heft 1.
58. — „ Zur Heilwirkung des Tuberkulins. Heilung eines Lupus durch Pertsuchtalttuberkulin. Ibid. 1906, Band VI, Heft 1
59. Bang. Hosd. Tit. 3. R. Vol. IX, Heft 17-19, 1891.
60. Bardenheuer. Bericht über 100 nach Koch behandelte chirurgische Fälle. Deutsche med. Woch. 1891, Bd. XVII, No. 5.
61. Barney. The tuberculin test in man. Journ. of the Boston Soc. of med. Science 1898, Vol. II. pag. 210.
62. BARRIER. G., Recherches expérimentales sur les effets de la tuberculine de R. Koch. Recueil de Méd. vétér. f. séc., Tome VIII, pag. 469.

63. Barton, Joshua Lindley. The scientific treatment of tuberculosis New-York med. Rec. 1897. Nr. 11, Sept.

64. Baruchello, Leop. La resistenza del siera die sangue trattato con tuberculina ecc. studiata in qualche applicazioni terapeutiche. Il Policlinico 1897, Vol. IV. Nr. 24.

65. Baudach, J. Vorläufige Mitteilungen über Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1897, pag. 544.

66. Bauer, Jos. Über Tuberkulin. Münchener med. Wochenschr. 1891, Nr. 32.

67. Baumgarten, P. Baumgartens Jahresbericht 1891.

68. — „ Über die Einwirkung des Kochschen Mittels (Tuberkulin) auf die Impftuberkulose der Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 19, 51.

69. — „ Internat. Beitr. z. wiss. Medizin 1891, Bd. III, pag. 81.

70. — „ Baumgartens Arbeiten 1894, Bd. II, pag. 91.

71. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1897, pag. 544.

72. — „ Festschrift für Virchow (Hirschwald), Bd. III.

73. — „ Über rezidivierende Tuberkulose nach Behandlung mittels Tuberkulins, Arbeiten aus dem pathol. Inst. zu Tübingen, herausgeg. v. Dr. P. Baumgarten. 1893, Bd. II, Heft 1.

74. Baumgarten, P. și Walz, K. Über den Heilwert des neuen Kochschen Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulösinfizierten Kaninchen und Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenkde. 1898, Bd. XXIII, pag. 14.

75. Bäumlér, Ch. Beobachtungen über die Anwendung des Kochschen Heilverfahrens. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 2.

76. Bayer. Über einige unter Zuhilfenahme des Tuberkulins mit günstigem Erfolge behandelte Fälle von chirurgischer Tuberkulose. Wiener med. Presse 1891, Bd. XXII, No. 31.

77. Bechtin, J. W. Über den Stickstoffwechsel bei Injektionen Kochscher Flüssigkeit in qualitativer und quantitativer Beziehung. Boln. gas. Botk. 1891. No. 45, 46, 47.

78. — „ Petersburger med. Wochenschr. Russ. med. Lit. 1892, No. 2.

79. Beck, Max. Über die Kombination der Tuberkulinkur mit der Kreosotbehandlung. Charitee-Annalen 1896, Bd. XXI, pag. 815.

80. — „ Über das neue Tuberkulin TR. Deutsche med. Wochenschr. 1898, No. 23, Beilage, pag. 33 41.

81. — „ Über die diagnostische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1899, No. 59.

82. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1902, No. 20.

83. — „ Zur Frage der säurefesten Bazillen. Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 1. Berlin 1904, Springer.

84. Behrends. Arvosi Hetilap 1900, No. 23.

85. v. Behring, E. Deutsche med. Wochenschr. 1898, pag. 294.

86. — „ Über die spezifisch giftigen Eigenschaften der Tuberkulinsäure. Berliner klin. Wochenschr. 1899, No. 25.

87. Ders. Beiträge zur experiment. Therapie 1904, Heft 8.
88. Benoit. Resultats obtenus sur l'homme et sur les animaux de la nouvelle tuberculine TR. de Koch. Congrès de la tuberculose, Paris 1898, pag. 505.
89. Bérancsek, Ed. Une nouvelle tuberculine. Rev. méd. de la Suisse Romande 1905, No. 10.
90. v. Bergmann. Mittheilungen über die mit dem Kochschen Filterverfahren gewonnenen Ergebnisse. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 47. Extrabeilage.
91. — „ Ibid. Wiener med. Presse 1890, Bd. XXXI, No. 47.
92. — „ Ibid. Wiener med. Blätter 1890, Bd. XIII, No. 48.
93. — „ Ibid. Münchener med. Wochenschr. 1890, pag. 824.
94. — „ Ibid. v. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge 1891, N. F. No. 22.
95. — „ Einleitender Vortrag zu der Besprechung über die Kochsche Entdeckung, gehalten auf dem XX. Chirurgenkongress, Berliner klinische Wochenschr. 1891, No. 15, 16.
96. — „ Klinisches Jahrb 1891, Ergänzungsband.
97. Bernheim, S. Die Behandlung der Tuberkulose mit immunisiertem Serum. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. 1894, Bd. XV, pag. 654.
98. Berthenson. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3, 4.
99. Besold. Diskussions. 2. Versammlung der Tuberkulose - Ärzte zu Berlin, 1904.
100. Biedert. Deutsche Med.-Ztg. 1891.
101. Ders. Zur Anwendung von Robert Kochs Tuberculium R. Archiv f. öffentl. Gesundheitspflege in Elsass-Lothringen 1897. Bd. I.
102. Bierk și Lesser, Verhandlungen der Berliner Dermatol. Gesellsch. 1898, pag. 6 und 7.
103. Biermer. Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
104. Binswanger, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. IV, pag. I.
105. Ders. Archiv f. Kinderheilkunde 1903, Bd. X, L. 3, pag. 1—4.
106. Blaschko, A. Das Tuberkulin in der Dermatologie. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 9.
107. Boinet și Jeannel. Traitement dela tuberculose humaine par le sérum de sang de chevre inoculée avec de la tuberculine. Semaine méd. 1891, No. 4.
108. Bond, C. J. The action of tuberculin of the blood. British med. Journal 1891, No. 5, Dec.
109. Borelius, Jacques. Den Kochska behandling af tuberculos inför tyskakirurg-kongressen i Berlin. 1—2 april 1891. Hygiea 1891, Tome LIII, No. 4.
110. Bornträger, Resultate der Tuberkulinbehandlung in der Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 18.
111. Bosquier, R. Thèse de Paris 1897.

112. — „ La nouvelle tuberculine R. et son emploi en particulier dans la tuberculose pulmonaire, Paris 1898.

113. Botkin, S. Hämatologische Untersuchungen bei Tuberkulininjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 15.

114. Bozzolo, C. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 16 und 17.

115. — „ Sul potere curativo della nuova tuberculina di Koch. Gazz. degli Osped. 1897, Vol. XVIII, No. 133.

116. Braun, H. Über dass Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 11.

117. Brecke. Jahresberichte der deutschen Heilstätte in Davos.

118. Brehm. Therapeutische Monatshefte 1891, No. 2.

119. Brieger, O. Über die Einwirkung des Kochschen Verfahrens auf Scheinhaulupus. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 5.

120. — „ Kongress zur Bekämpfung der Tuberkulose 1899, pag. 370.

121. Briggs. Reports from the Br. Sanitarium for 1901, 1902, 1903, 1907

122. — „ Charl. med. Journal 1895, Vol. XXVI.

123. — „ Southern med. and. surg. 1905, Vol. III.

124. Brocq. Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 16.

125. Broden. Archiv de med. exper. 1899, Tome XI, No. 1.

126. Browicz, T. Beitrag zur Histologie der Gewebsveränderungen nach Injektion der Kochschen Vaccine. Centrabl. f. die med. Wissenschaft 1891, Bd. XXII, No. 1.

127. — „ Wiener med. Blätter 1891, Bd. XIV, No. 3.

128. Brown, T. Warren. Treatment of tuberculosis and tuberculin inoculation. British med Journ. 1905, No. 2316, pag. 1089.

129. Buchner, H. Berliner klin. Wochenschr. 1890, pag. 673 und 1084.

130. — „ Über Robert Kochs Heilverfahren gegen die Tuberkulose. Münchener med. Wochenschr. 1890, No. 47.

131. — „ Robert Kochs Heilverfahren gegen Tuberkulose und die sich zunächst anknüpfenden experimentellen Aufgaben. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 3.

132. — „ Kritisches Referat über O. Hertwigs Arbeit: Über die physiologische Theorie der Tuberkulinwirkung usw. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 29, Sep.-Auff.

133. — „ Tuberkulinreaction durch Proteine nicht spezifischer Bakterien. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 49.

134. — „ Münchener med. Wochenschrift 1897, pag. 298.

135. — „ Zu Robert Kochs Mitteilungen über neue Tuberkulinpräparate. Berliner klin. Wochenschr. 1898, pag. 322.

136. Bujwid, O. Dos wiadczenia na zwierzetach z tuberkulina. Gazeta Lekarska 1891, pag. 584.

137. — „ Tuberkulina i jej przygotowanie. Gazeta Lekarska 1891, pag. 68.

138. Bukowsky Jeroslaw. Vorläufiger Bericht über die Anwendung des Tuberkulins TR. Wiener med. Wochenschr. 1897, No. 40.

139. — „ Die Ergebnisse der Behandlung tuberkulöser Hautinfektionen mit Tuberkulin R. Archiv f. Dermatopol und Syph. 1898, Heft 2.
140. Bullock, William. The treatment of tuberculosis by tuberculin. Lancet 1905, Vol. II, No. 23.
141. Burci Enrico. Ricerche sperimentali sul valore chemiotattice della tuberculina. Rif. med. 1894. Ed. VII. No. 239 und 240.
142. Burchhard E. Berliner klin. Wochenschr 1898, pag. 143.
143. Burchhard Emil. Beobachtungen über Tuberkulinbehandlung von Urogenital-tuberkulose. Schweizer Korrespondenzbl, 1891. Bd. XXI Nr. 6.
144. V. Buechardt H. Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren, nebst pathologisch-anatomischem Untersuchungsbefund von Prof. Dr. Baumgarten. Med. Korrespondenzbl des Württemberg ärztl. Landesverein, 18. Dez. 1890 pag. 33—35.
145. Burghart. Über die Ergebnisse der Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins (TR.) bei Lungentuberkulose. Berliner klin Wochenschr 1898 No. 7.
146. Burkart. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 53.
147. Bussenius. Einige Mitteilungen über die bisher bei Anwendung TR.-Tuberkulins gesammelten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 28.
148. — „ Über die Wirkung des neuen Tuberkulins TR. Nebst Entgegnung von L. Spengler. Schweizer Korrespondenzbl. 1898 No. 4.
149. Bussenius W. und Cossmann H. Das Tuberkulin TR. seine Wirkung und seine Stellung in der Therapie der inneren und au Beren Tuberkulose Berlin 1898.
150. — „ Petersburger med. Wochenschr. 1898, pag. 270.
151. — „ Schweizer Korrespondenzbl. 1898, pag. 500.
152. Calmette und Breton. Sur les effets de la tuberculine absorbée par le tube digestif chez les animaux sains et chez les animaux tuberculeux. La Belgique méd. 1906, No. 12.
153. De La Camp. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 30.
154. Campana R. La tuberculina R. nel Lupus ed in alcune altre lesioni tuberculose. Policlinico 1897, No. 2—4.
155. — „ Ref. d. Therapeut Wochenschr. 1897, No. 46.
156. Campana R. und Degola, N., Alcune osservazioni sugli effetti della linfa di Koch, sopra animali con tuberculosi sperimentale. Rif. mod. 1891. Vol. VII, pag. 76.
156. I. Cantacuzène. R. sur la mal. exp. prov. par les bacilles dégrainés, A. I. Pasteur, 1905.
157. Cantani A. Über das Kochsche Heilverfahren in der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1891. No. 2 und 9.
158. Carrière G. Étude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein, produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). Archives de med. experim. 1897. No. 1. (Tome IX).

159. Caruccio. La tubercolina nel lupus. Clinica dermosi filopatica della R. Univ. di Roma 1894. No. 1 und 2.

160. Caspersohn. Ein Fall von Meningitis tuberculosa, entstanden unter der Behandlung mit der Kochschen Lymphe, Punktion des Seitenventrikels. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 12.

161. Cantellini F. F. Azione della linfa Koch sulla crasi sanguigna. Rif. med. 1891, No. 180.

162. Castranovo A. Sopra le alterazioni dei bacilli tuberculari attribuite alla linfa Koch Riv. di Clin. med. 1891. Vol. VII No. 19.

163. Centanni Eugenio. Sul meccanismo dell'azione e sul significato terapeutico della tubercolina. Archiv ital. di Clin. med. 1892. Vol. XXXI, pagina 1.

164. Cheyne W. Watson. On tuberculin in relation to surgical tuberculous diseases. Lancet 1891. Vol. II, pag. 6—7.

165. Chiari H. Über den pathologisch-anatomischen Untersuchungsbe- fund in drei mit Kochschen injektionen behandelten Fällen von schwerer Lungentuberkulose. Prager med. Wochenschr. 1890, No. 53.

166. — „ Weitere pathologisch-anatomische Mitteilungen über mit Kochschen Injektionen behandelte Galle von Tuberkulose. Prager med. Wochenschr. 1891, No. 9.

167. — „ Wiener med. Presse 1891, No. 2 und 3.

168. De Christmas J. Le diagnostic de la tuberculose par la tuberculineréaction. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1904, No. 6, pag. 299.

169. Coghill J. G. Sinclair. Observations on the effect of the injection of tuberculin on the pulse. British med. Journal 1891, No. 14. Nov.

170. — „ Sequel of a case treated by Koch's tuberculin, with the results of the necropsy. Lancet 1895. Vol. II, pag. 1219.

171. Cohn E. Die Erfahrungen mit Tubereulin R bei der Behandlung der Tuberkulose in der Kgl. med. Klinik in Breslau (Dissert).

172. Cornet G. Die Tuberkulose, Wien.

173. — „ Die latenten Herde der Tuberkulose und der Tuberkulindiagnostik im Lichte neuer Forschung. Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 15.

174. Cornet G. und Meyer A. Immunität bei Tuberkulose. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, Jena 1904.

175. Gornil. Progrès med. 1890, No. 51.

176. De Coster V. Action du sérum antituberculeux sur une tumeur fibro-tuberculeuse de la face. Presse med. Belge 1897, No. 15.

177. Courmond J. et Le Dor. De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solubles du bacille tuberculeux aviaire. Arch. de méd. expér. 1891, 6 Nov., Tome VI.

178. Crisafalli Guglielmo. Modificazioni della urina o del potere urotossico negli iniettati co la linfa Koch. Arch. ital. di Clin. med. 1891. Vol. XXX, pag. 3.

179. Crocker H. Radcliffe. Lancet 1896, Vol. II, 21, 22 Nov.

180. Cronquist Johan. Tva fall behandlade med. tuberculinum. TR. (Koch); Malmö Barnsjukhus. Hygicæ 1897. Vol. LIX, pag. 11.
181. Czaplewski E, și Roloff F. Beiträge zur Kenntnis der Tuberkulinwirkung bei der experimentellen Tuberkulose der Kaninchen und Meerschweinchen. Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 29.
182. — „ Über den Heilwert des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös infizierten Kaninchen und Meerschweinchen. Arbeiten an dem Tübinger pathol. Institut 1893, Bd. II, pag. 1.
183. Czerny. Erster Bericht aus der chirurgischen Klinik in Heidelberg über die Kochschen Impfungen. Deutsche med. Wochenschr. 1896, No. 51.
184. Danielsen. Monatshefte für prakt. Dermatologie 1891, No. 3. 4.
185. Dasara D. Gazz degli sieroterapia e delle clin. 1897, No. 34.
186. Dauriac J. S. Notes cliniques sur l'emploi de la nouvelle tuberculine TR du Prof. R. Koch dans le traitement des tuberculeux. Le Progrès méd. 1897, No. 48, 50.
187. Dechandt. Das Tuberculin. Inaug.-Dissert, Leipzig 1901.
188. Demuth. Vereinsblatt für die pfälz. Ärzte 1891, Bd. VIII, pag. 1.
189. Denison Charles. Tuberculin and the living cell. Philadelphia med. News 1892, Vol. LXXI, pag. 42.
190. — „ The microscopical proof of a curative process in tuberculosis; or the reaction to tuberculin evidenced by blood changes. Med. Record 1896, No. 5, Sept.
191. Denis J. Sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine. Compt. rend. et mém. du congr. de la tuberculose. Paris 1898, pag. 497.
192. — „ Behandlung der Tuberkulose mit Tuberculin aus dem bakteriol. Institute zu Löwen. Tuberkulosekongress. Berlin 1899, pag. 696.
193. — „ De l'emploi de la tuberculine, bouillon filtré du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire. Bull. de l'acad. de méd. de Belge. Bruxelles 1902 No. 3.
194. — „ Quelques mots de réponse à Mr. le Dr. Leboeuf à propos de sa communication sur les tuberculines. Presse méd. Belge 1902, No. 27.
195. — „ Le Bouillon filtré du bacille de la tuberculose dans le traitement de la tuberculose humaine. Paris 1905.
196. Zeitschr. für Tuberkulose, Bd. IV, pag. 237.
197. Dettweiler. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1891
198. Deutsch. Superinfektion und Primäraffekt. Wiener klin. Wochenschr. 1904, No. 27.
199. Diem. Versuche mit Tuberculin bei Hühnertuberkulose, Monatshefte für prakt. Tierheilkunde 1892. Bd. III, pag. 481.
200. Dinulescu. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXXII, pag. 277.
201. Dönitz W. Untersuchungen über die Wertbestimmung des gewöhnlichen Tuberkulins. Aus: Klinisches Jahrbuch, Jena 1898.
202. — „ Die Behandlung der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, No. 13.

203. Dörrenberg. Über die Aussichten der Serumtherapie bei Tuberkulose. Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, 68. Vers. Teil II. 2. Hälfte, 1897, pag. 39.
204. Dörschlag. Iristuberkulose. Dissert. Greifswald 1905.
205. Dombrowsky W. Die diagnostische und prophylaktische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins. Wratsch 1901, No. 1.
206. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. II, p. 469.
207. Doutrelapont J. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 51.
208. — „ Demonstration von mittelst Tuberkulin behandelten Kupusfällen. Sitzung d. Niederrhein. Gesellsch. f. Natur. u. Heilkunde v. 19. Januar 1891. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 9.
209. — „ Über die Injektion mit Tuberkulin. Verhandl. der Deutschen dermatolog. Gesellsch. III. Congr. Wien und Leipzig 1892.
210. Doutrelapont. Kurze Mitteilung über die bisherigen Erfahrungen bei der Anwendung des neuen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschrift, 1897, No. 34.
211. — „ Weitere Erfahrungen bei der Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins. Separatausgabe aus dem Sitzungsbericht der Niederrhein. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Bonn 1898.
212. — „ Ueber Tuberkulinwirkung bei Lupus. Deutsche med. Woch. 1899, No. 21.
213. Doovertie G. H. Om Koch's nya tuberculin. Eira 1897, Vol. VXL No. 22.
214. Drasche. Wiener klinische Wochenschr. 1891, No. 67.
215. Dunin și Dabrowski. Badanie histologiczne plus w jendnym przypadku leczonym metoda Koch'a. Gazeta Lekarska 1891, pag. 439.
216. Durel. New Orleans med. Journ. 1903, No. 5.
217. Durier. Münchener med. Wochenschrift 191, No. 16.
218. Duse Sante și Pietro Rini. Contributo agli esperimenti colla linfa di Koch in un caso di lupus faciale. Gazz. Lomb. 1890. 9 Ser., Vol. III, pag. 50, 51.
219. Ebstein. Deutsche med. Wochenschr. 1890, pag. 51.
220. — „ Klin. Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
221. Edgren J. G. Försök med. R. Koch's nya tuberculin TR. Hygiea 1898, No. 4.
222. Edwards, Laudon B. Antituberkle serum in tuberculosis. New York med. Record 1898. Vol. LIII, 15 April.
223. Egger. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, 18901, No. 6.
224. Ehrlich. Internationaler Congr. f. Hygiene 1900
225. Ehrlich und Güttnann. Berliner klin. Woch. 1891, No. 5.
226. Eichberg Joseph. Some experiments with modified tuberculin. Med. News 1893, No. 4, Jan.
227. Eichhoff P. J. Ueber meine bisherigen Erfahrungen mit der Tu-

berkulintherapie bei Lupus und einigen anderen Dermatosen. Therap. Monatshefte, 1891, Bd. V, pag. 9.

228. Elsässer. Klinische Beobachtungen bei Behandlung mit Neu-Tuberculin (Bazillennulsion) und Mitteilung eines Falles von mit Alt-Tuberculin geheilter doppelseitiger Iridtuberkulose. Deutsche mediz. Wochenschrift 1905, No. 48.

229. Eisenberg A. Die Behandlung des Lupus mittels der Kochen Methode. Wiener med. Presse, 1892, Bd. XXXIII, pag. 1, 2.

230. Emmerich und Buchner. Kochs Heilverfahren gegen die Tuberkulose. Wiener med. Blätter 1890, Bd. XXII, pag. 47.

231. Engelking O. Zur Behandlung der Tuberkulose mit Tuberculin R. Inaug.-Dissert., Marburg 1898.

232. Epstein. Prager med. Wochenschr. 1891, No. 1 și 2.

233. Ernst Harold C. Tuberculin und Tuberculosis. Transact. of the Assoc. of Americ. Phys. 1891. Vol VI, pag. 15.

234. Eschrich. Die Resultate der Kochschen Injektion bei Skrophulose und Tuberkulose des Kinderalters. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1892, No. 4.

235. — „ Klin.-kas. Beiträge 1897.

236. — „ Prager med. Wochenschr. 1900, pag. 517.

237. v. Es March Friedr. Bericht über die Anwendung des Kochschen Heilmittels bei Kranken. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3 și 4.

238. Eve Frederic. Cases of surgical tuberculosis treated by Koch's new tuberculin. Lancet 2897, No. 18, Sept.

239. Ewald C. A. Erfahrungen mit dem Kochschen Mittel. Berliner klin. Wochenschrift 1890, No. 51, und indem 1901, No. 3.

240. Fabian E. Ueber das neue Tuberculin TR. Dissert. Königsberg i. Pr. 1898.

241. Falkenberg Kurt. Ein Beitrag zur Pathol. und Therapie der Iridocyclitis tuberculosa. Inaug.-Dissert, Tübingen 1901.

242. Falkenberg Kurt und Löwenstein Ernst. Ueber die Inhuationszeit der Lungentuberkulose. Zeitschrift für Tuberkulose 1906 Band VIII.

243. Falkenberg. Inaug.-Dissert. Tübingen 1901.

244. Farzier und Briggs. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. III, pag. 1.

245. Faure Elie Essai sur le traitement du lupus par la Nouv. tuberculin TR de Koch. Thèse de Paris 1899.

246. Fauser Ueber einige Sektionsbefunde nach Anwendung des Kochschen Verfahrens. Med. Korrespondenzbl. d. Würtf. ärztl. Landesvereins 1891. No. 13.

247 Faust John. Tuberculin as a means of diagnosis. Amer. vet. Review 1893.

248. Feor E. Auftreten von Diazoreaktion im Urin von mit Kochscher Lymphe behandelten tuberkulösen Kindern. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1892, No. 3.

249. Fehling. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte 1891, No. 1.
250. Feigel Longin Bis jetzt noch nicht beschriebene Veränderungen an tuberkelbazillen nach subkutan injizierter Kochschen Lymphe. Centralbl. f. allgem. Pathol. und Pathol. Anat. 1891, Band I, pag. 4.
251. — „ Zmiany w org kach gruiliazyeh pod wplywem timty Koch'a. Przegląd Lekarski 1891, pag. 71.
252. Feistmantel. Die Tuberkulinreaktion. Ein Beitrag zur Feststellung ihres Wesens als Gattungsreaktion. Centralbl. f. Bakteriologie und Parasitenkunde, 1 Abt. Bd. XXXVI. No. 2.
253. v. Fetzner und Gussmann F. Zur Kochschen Tuberkulosebehandlung. Stuttgart 1891.
254. Finger. 69. Versammlung der Naturforscher und Aerzte zu Braunschweig 1897.
255. Finkler. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 52.
256. Fischer. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, Band. YXIII, pag. 19.
257. — „ Münchener med. Wochenschrift 1903, Bd. II, pag. 1838.
258. Flatau. Berliner klinische Wochenschr. 1890, No. 3.
259. — „ Demonstration zum Kochschen Heilverfahren, Berliner klin. Wochenschrift, 1891, No. 5.
260. Foss. Beitrag zur Tuberkulinbehandlung, Zeitschrift für Tuberkulose 1905, Band VI, pag. 5.
261. Franke E. London, Tuberculosis Congress, Deutsche med. Wochenschrift 1901, pag. 852.
262. Fränkel, A. Beobachtung über die Anwendung des Kochschen Heilverfahrens. Deutsche med. Wochenschr. 1790, No. 51.
263. — „ Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Aus der Sitzg. der Berl. med. Gesellsch. vom 11. Febr. 1891. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 7.
264. — „ Bemerkung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Über Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 4.
265. — „ Berliner klin. Wochenschr. 1893, pag. 79.
266. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen. 900, No. 4.
267. — „ Lehrbuch d. spez. Pathol. u. Therapie der Lungenkrankheiten.
268. Fränkel. B. Klin. Jahrbuch 1892, Ergänzungsband, pag. 259.
269. — „ Berliner klin. Wochenschr. 1891, pag. 79.
270. — „ Das Tuberkulin und die Frühdiagnose der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1900, No. 12.
271. — „ Das Tuberkulin aus der Frühdiagnose. Charitévortrag 1900.
272. — „ Diskussionsbemerkungen Vortrag von Exzellenz v. Bhering: „Phthisiegnese und Tuberkulosebekämpfung“. Sitzg. d. Vereins. f. innere Medizin vom 18. Jan. 1904. (Deutsche med. Wochenschr. 1904, No. 7.
273. Fränkel. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 49.

274. Fränkel und Runqwitz. Systematische Anwendung des Kochschen Spezifikums gegen Tuberkulose bei inneren Krankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 47.
275. Franz. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. III, pag. 338.
276. — „ Die Bedeutung des Tuberkulins für die Frühdiagnose der Tuberkulose und die erste Anwendung desselben in der Armee. Wiener med. Wochenschr. 1902, No. 7.
277. Frazier und Briggs. Univ. of. Penna, med. bult. 1900, No. 1.
278. Frey Hermann. Ueber die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Wien 1905. Deuticke.
279. — „ Einige Bemerkungen zu Spenglers neuem Heilverfahren (Immunisierung mit Perlsucht-tuberkulini. Wiener klin. Rundschau 1906,
280. — „ Meine Erfahrungen mit dem Antituberkuloserum Marmorich. Münchener med. Wochenschr. 1904, No. 44.
281. Erey muth W. Vorläufige Erfahrungen mit TR. Therapeut. Monatshefte 1898, No. 6, pag. 310.
282. — „ Diagnostische Erfahrungen mit Tuberkulin an Lungenkranken. Münch. med. Wochenschr. 1903, No. 19.
283. — „ Ueber Anwendung von Tuberkulinpräparaten per os. Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 2.
284. — „ Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXIV, pag. 117.
285. — „ Allgemeine Erfahrungen bei Tuberkulinanwendung an lungentuberkulösen Menschen. Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher und Ärzte, Breslau 1904, II. Teil, 2. Hälfte.
286. — „ Ueber Tuberkulin- und Heilstättenbehandlung Lungenkranker. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 43.
287. Fürbringer M. Mitteilung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber die Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 5.
288. — „ Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 26.
289. Gabrilowitsch J. Ueber injektionen mit Kochscher Lymphe. Wiener med. Wochenschr. 1891, No. 4.
290. Gamalicia N. Ann. Pasteur 1889, pag. 542.
291. — „ Sur le traitement de la tuberculose par la méthode de Koch. Arch. de méd. expérimental et d'Anatomie pathol 1891, No. 2.
292. Ganghofner. Ueber die therapeutische Verwendung des Tuberkulins im Kindesalter. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Mai 1896, Bd. LXIII, H. 5.
293. Ganghofner und Bayer C. Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren aus dem Kaiser-Franz-Joseph-Kinderspital in Prag. Prager med. Wochenschr. 1891, Bd. XVI, pag. 3, 4.
294. Gäntner G. und Römer Fr. Ueber die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Bd. V, pag. 2.
295. Gasparini und Mercantini. Sull' azione della linfa di Koch

nella tubercolosi oculare sperimentale. Ann. di Ottalmologia, 1891, Vol. XX, pag. 1, 2.

296. Gavello und Simoni. Gaz. med. Torino 1998, No. 35.

297. Geisler Th. Über die Wirkung des Kochschen Tuberkulins auf gesunde Tiere (Kaninchen). Virchows Arch. 1891, pag. 601.

298. Gerber und Prang. Erste Erfahrungen mit Neu-Tuberkulin. TR. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 39.

299. Gerhard. Klin. Jahrbuch 1991, Ergänzungsband.

300. Gerson Karl. Eine Vereinfachung der Tuberkulininjektionstechnik, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1906, No. 13, pag. 15.

301. Giovanni De. Rif. med. 1891, No. 50.

302. Gluck Th. Chirurgische Fälle von Tuberkulose bei Behandlung mit Tuberkulin. Arch. für Kinderheilkunde 1891, Bd. XIII, pag. 4—6.

303. Goeschel. Beobachtungen über die Behandlung mit dem Kochschen Mittel, Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 3.

304. Goetsch. Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 25.

305. — „ Centralbl. f. ionere med. 1902, pag. 144.

306. Goldschmidt. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 3, pag. 15, 28.

307. Grabower. Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Berliner klin. Wochenschrift 1891, No. 6, pag. 8.

308. Gramatschikoff A. Über die Wirkung des Kochschen Mittels auf tuberkulose-Kaninchen. In Baumgartens Arbeiten 1892, Rd. I, pag. 3.

309. — „ Ueber die Wirkung des Kochschen Tuberkulins auf tuberkulose Kaninchen-Wetnik obstschestvennoi Hygieny, Bd. XII.

310. Grassert und Vedel. Bull. de l'Académie de méd. 1896, Tome XXXV, No. 8.

311. Grawitz. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 19.

312. — „ Ueber Blutbefunde bei Behandlung mit dem Kochschen Mittel. Charité-annalen 1891, Bd. XVI, pag. 291.

313. Gray. Vaccine Treatment in Surgery, Lancet 4312.

314. Grigorjew D. W. Pathol.-anatom. Veränderungen in den Organismen gesunder Tiere bei Tuberkulineinspritzungen. Inaug.-Dissert. Petersburg 1892.

315. Grünewald. Verwendung des alten Kochschen Tuberkulins zur Erkenntnis der Lungentuberkulose. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 43.

316. Grunewald. Münchener med. Wochenschr. 1903, pag. 1870.

317. Gualdi und Torti. Rif. med. 1891, No. 71.

318. Guida T. Gli esperimenti eseguiti con la tubercolina di Koch nelle malattie dei bambini. Rif. med. 1898, Vol. VIII, pag. 41, 42.

319. Guidet. Essai hist. sur les indices du début de la tub. pulmonaire, Paris 1898.

320. Guinard. Les extraits de bacilles tuberculeux et les tuberculines, autres que celles de Koch. Revue de la tuberculose 1902, No. 3, pag. 289.

321. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. IV, pag. 459.
322. — „ Valeur pratique de la tuberculine dans le diagnostic et dans le traitement des lésions tuberculeuses. Le Bull. méd. 1906, No. 60.
323. Guttman P., Über das Kochsche Heilverfahren bei Lungentuberkulose Berliner klin. Wochenschr. No. 52.
324. — „ Über die Anwendung des Kochschen Mittels bei Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 1.
325. Guttman P., Demonstration eines Präparates von Heilung tuberkulöser Darmgeschwüre durch das Kochsche Mittel, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 5.
326. — „ Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 1895, Bd. VI, pag. 433.
327. Guttman P. und Ehrlich P. Entgegnung auf die Mitteilungen über Tuberkelbazillen im Blut nach Kochschen Injektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6.
328. Guttstadt A. Die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
329. Guyon und Albarran. Annales des maladies des org. génito-urin 1891.
330. Haentgens. Näheres über die Unterstützung des Bindegewebes bei seinem Kampf gegen das Tuberkulosevirus. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. IX, Heft 2.
331. Hagenbach und Burchhardt. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1891, No. 1.
332. Hager. Ärztl. Sachverst. Ztg. 1903, No. 7.
333. — „ Verhandlungen des VI. Verbandstages der deutschen Bahnärzte, Metz 1904.
334. Hahn Eugen. Mitteilungen über die Anwendung Kochscher Lymphe auf der chirurgischen Station des Krankenhauses am Friedrichshain Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 1.
335. Hahn M. Münchener med. Wochenschr. 1897, pag. 1344 și Berl. Klin Woch 1891, No. 30.
336. Hale Wilfred S. Journal of Tub. July 1901.
337. Hallopeau. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 16.
338. Hamerle Jar. Untersuchung des Blutes auf Tuberkelbazillen nach Kochscher Injektion. Prager med. Wochenschr. 1891, No. 9.
339. Hammer C. Über die diagnostische Tuberkulininjektion und ihre Verwendung beim Heilstättenmaterial. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Würzburg 1903, Bd. I, Heft 4, pag. 325.
340. Hamerschlag. Centralbl. f. klin. Medizin 1891.
341. Hausmann David. Pathologisch-anatomische und histologische Erfahrungen über die Kochsche Injektionsmethode. Therap. Monatshefte, Januar 1891 und Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 5.
342. Haslund. Nogle Betragtninger over Behandlinger af Lupus med der Kochske Injectioner. Hosp. Tid. 3 R 1890, Vol. VIII, pag. 51.

343. — „ Beretning an Tilfælde af Lupus behandlede med Kochs Tuberculin. Hosp. Tid. 3 R 1891, Vol. IX, pag. 33—37.
344. Heermann n. Ueber Tuberkulinbehandlung seit 1891. Zeitschr. I. Krankenpflege 1904, Bd. XXVI, No. 58.
345. — „ Ueber einen schmerzlosen Injektionsmodus des Alt-Tuberculins. Zeitschr. f. Tuberkulose 1905, Bd. VII.
346. Heim. Discussion on the therapeutic and diagnostic value of tuberculin in human tuberculosis. Philadelphia med. Journal 1901, Vol. VIII.
347. Helferich. Ueber die Erfolge, welche mit dem Kochschen Heilmittel bei Kranken der chirurgischen Klinik bisher erzielt worden sind. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 50.
348. — „ Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänz.-Band.
349. Heller A. Bericht aus dem pathol. Institut in Kiel über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klinisches Jahrbuch Berlin 1891, Ergänz.-Band, pag. 770.
350. Hellner și Speyer. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 0.
351. Helmann C. Archiv des Sciences biol. publ. par l'Institut impérial de Médecine expérim. à St. Petersburg 1895, Tome I, pag. 140.
352. Henoch E. Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 51.
353. — „ Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891, Ergänz.-Band.
354. Genschen și Rosen. Arsberättelse fran akademiska sjukhuset. Fran. med. klin. 1890, pag. 31.
355. Meron G. A. On Kochs, treatment in tuberculosis of the lung und in lupus vulgaris. Lancet 18. May 1891, Vol. I.
356. — „ On the treatment of consumption and of lupus hy tuberculin. British med. Journal, 9. July 1898.
357. — „ Discussion on the therapeutic and diagnostic value of tuberculin in human tuberculosis. Philadelphia med. Journal 1901, pag. 494.
358. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose Heft. 5.
359. Hertel. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 48.
360. Hertwig O. Ueber die physiol. Grundlage der Tuberkulinwirkung. Jena 1891.
361. Herzfeld J. Das Tuberkulinum R bei Larinx tuberculose. Deutsche med. Wochenschr. 1897, pag. 543.
362. Herzog. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 15.
363. Heubner, Verhandlg. dss X Kongr. f. innere Medizin 1891.
364. — „ Erste Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1903.
365. von Heusinger. Ueber die anatom. Veränderungen tuberkulöser Lungen nach Behandlung mit Kochschen Injectionen. Inaug. Dissert. Marburg. 1901.
366. Hilderband. Tuberkulose-Archiv f. Chirurgie 1901.
367. Hime, Thos Whiteside. Case of facial lupus healed hy Kochs method. Lancet 16. April 1891, Vol. I.

368. Hink, Adolf. Die Injectionen mit Kochs Tuberkulin. Wiener med. Bl. 1891, No. 33.
369. Hinz, Reinhold. Über der diagnostischen Wert des Tuberkulins in der Kinderpraxis. Dissert. med. Rostock 1905.
370. Hoen. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk. Bd. XXXI, pag. 216.
371. Hofmaier, Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 52.
372. Hofmoki. Mitteilungen über die Resultate der mit Tuberkulin bei handelten chirurgischen Krankheitsfälle. Wiener med. Presse 1891, No. 18 19, 20.
373. Holdheim, W. Über Erfahrungen mit Alt-Tuberkulin in der Privatpraxis Verh. d. Ges. deutscher Naturforscher und Ärzte, Breslau 1904, II. Teil, 2. Hälfte.
374. — „ Die Tuberkulintherapie der ambulanten Behandlung. Zeitschr. f. äztl. Fortbildung 1904, No. 11, pag. 780.
375. Van Hoorn W. Over tuberculino en tuberculocidine by lupus. Nederl. Weeckbl. 1892, Völ. II, pag. 14. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1892, Bd. XV, No. 112, pag. 615.
376. — „ Über das neue Tuberkulin TR. bei der Behandlung des Lupus und der Blasen-tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 39.
377. — „ Voortgenette mededeelingen over Tuberculine R-behandlinge by lupus. Neberl. Tijdschr. v. Geneesk. 1898, Vol. II, No. 8, pag. 269. Deutsche med. Wochenschr. 1898, No. 7.
378. Van Hoorn un Spruyt-Landskroon, J. Die beh ndlung von Lupuskranken mit Tuberkulin. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1891, Bd. VIII, No. 6, pag. 237.
379. Hoppe-Seyler. Virchow Archiv 1892, Bd. CXXVIII.
380. Huber. Über Tierversuche mit dem neuen Tuberkulin Kochs (TR). Berliner klin. Wochenschr. 1898, No. 7.
381. Hueppe, F. Über Heilung der Tuberkulose unter spezieller Berücksichtigung der neuen Methode von R. Koch. Wiener med. Presse 1890, No. 48.
382. — „ Kochs Mitteilungen über Tuberkulin. Berlinerklin. Wochenschr. 1891, No. 12, pag. 46. Sep.-Ausg.
383. Hueppe, Ferd. und Scholl, Herm. Über die Natur der Kochschen Lymphe. Berliner klin. Wochenschr. 1791, No. 4, pag. 8.
384. Hulot und Ramond, F. Actiou de la tuberculine sur le sang. Compt. rend. de la Soc. de Biol., pag. 736.
385. Hunter, William. On the nature action and therapeutic value of the active principles of tuberculin British. med. Journal July 1891, No. 25.
386. Immermann. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1891, No. 1.
387. Irimesat. Ref. der Münchener med. Wochenschr. 1906, Bd. XXVII No. 2.
388. Irimescu. Congrès de la Tuberkulose 1905.
389. — „ Revista științelor medicale, 1. Aug. 1907.
390. Irsal, A. Erfahrungen über das Kochsche Mittel bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6.

391. Israel, O. Bericht über die anatomischen Befunde an zwei mit dem Kochschen Heilmittel behandelten tuberkulösen Lokalerkrankungen. Berliner klin. Wochenschrift 1890, No. 48.
392. Ivanow, W., Die resultate der Behandlung Tuberkulöser nach der Kochschen Methode in Jalta. Russk. Med. No. 26, 27, 28.
293. — „ Petersburger med. Wochenschr. Russ. med. Lit. 1891, No. 7.
394. Jabäulay und Leclerc, La tuberculine TR dans la tuberculose chirurgicale et pulmonaire. Lyon med. 1898, pag. 393.
395. Jacobi, E. Histologische Untersuchungen über die Einwirkung des Kochschen Mittels auf Lupus. Centralbl. f. allgem. Pathol. und Pathol. Anatomie 1891, Bd. II, No. 2.
396. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1891, pag. 387.
397. v. Iaksch, R., Über die Wirkung des Kochschen Heilmittels. Sitzungsber. des Vereins deutscher Ärzte in Prag, 28. Nov. 1890 (Wiener med. Presse).
398. — „ Prager med. Wochenschr. 1891, No. 2.
399. Verkadlg. des X. Kongr. f. innere Medizin 1891
400. Jarisch, A., Lupus vulgaris; Tod 35 Stunden nach Injektion von 2 mg Kochsche Lymphe. Wiener klin. Wochenschr., 1890, No. 2, pag. 50.
401. v. Jasinski, R., Pierwsze wyniki leczenia gruźlicy kostney metoda Koch'a. Gaz. Lekarka 1891, pag. 114.
402. — „ Zur Behandlung der Knochentuberkulose mittels der Kochschen Flüssigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1891, 11.
403. Jeffries, Boston med. and surg. Journ. 1891, No. 8.
404. Jessler, Prager med. Wochenschr. 1906.
405. Jez, Wiener med. Wochenschr. 1897, No. 30.
406. Joël. 2. Versammlung der Tuberkulose-Ärzte zu Berlin, 1904.
407. Johnc, A., Tabellarische Zusammenstellung d. im Jahre 1892 mit Tuberkulin zu diagnost. Zwecken angest. Impfversuche.
408. Jolly, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 6.
409. Jürgens, Deutsche med. Wochenschr. 1890 No. 52.
410. — „ Experimentelle und klinische Untersuchungen über Tuberkulin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie 1905, Heft 3, pag. 569.
411. — „ Tuberkulinbehandlung und Tuberculoseimmunität. Berliner klin. Wochenschrift 1905, No. 34.
412. Kaatzner, P., Zur Behandlung mit dem Kochschen Heilverfahren
413. — „ Über das Kochsche Heilverfahren. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Sep.-Aufl.
414. — „ Über 14 Dauerheilungen (Sitz.-Ber. d. V. d. Ä. v. Schaumbg.-Lippe 91) von Lungenschwindsucht nach Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Hyg. 1893, Bd. XIX. pag. 76.
415. — „ Bericht über 5 Jahre Tuberkulinbehandlung bei Lungenschwindsucht. Deutsche Medizinalztg. 1896, No. 43, pag. 471.
416. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 39.

417. v. Kahl den, Histologische Untersuchungen über die Wirkung des Kochschen Heilmittels. Centabl. f. allgem. Pathol. u. path. Anatomie 1891, Bd. II, Heft 4, 7.
418. Kahler, O., Wiener klin. Wochenscha. 1890, No. 49.
419. — „ Peptonuria nach Injektionen des Kochschen Mittels. Wiener klin. Wochenschr. 1891, Bd. IV. 2.
420. Kalindéro, N. u. Babès, V., Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 14.
421. — „ Résultats obtenus par les injections de lymphes de Koch dans les différentes formes de lèpre. Rev. de méd. 1891, Tome XI, pag. 10.
422. Kanda, M., Vergleichende Studien über die Tuberkuline von Menschen- und Rindertuberkelbazillen bei der Diagnose der Rindertuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1904, Bd. XLVII.
423. Kaposi, M., Wiener med. Presse 1890, pag. 1950.
424. — „ Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 50.
425. — „ Zur Behandlung des Lupus vulgaris mittels Kochscher Lymphes. Wiener klin. Wochenschr. 1891, Bd. IV, No. 4, 12.
426. — „ Über die Behandlung von Lupus, Lepra und and. Hautkrankheiten mit Tuberkulin. Wien 1891.
427. Kappeler, O., Das Kochsche Heilverfahren im Spital Münsterlingen. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1891, Bd. XXI, Heft 9.
428. Kaprnlik und Erich V. Schrötter Erfahrungen über die Wirkung der Einführung von Tuberkulin im Wege des Respirationsapparates. Wiener klin. Wochenschr. 1904, No. 22.
429. Kartulis, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 15.
430. — „ Heilerfolge mit dem alten Tuberkulin- Festschrift für Rob. Koch, Jena 1903.
431. Kasan, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 10.
432. Kaspareck, Th., Experimentelle Beiträge zur Tuberkulinwirkung und Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Bd. X, pag. 26.
433. Kast, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 50.
434. Kernig, Petersberger med. Wochenschr. 1898, pag. 53.
435. Kinghorn, H. M., Centrabl. f. Bakt. u. Parasitenkunde, Bd. XXXII, pag. 767.
436. — „ Action of pepsin digestion on tuberculin. Journ. of. mod. research. 1904, Vol. XII, No. 2, pag. 213.
437. Kitasato, Über die Tuberkulinbehandlung tuberkulöser Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, Bd. XII, Heft 3.
438. Klebs, A. C., The diagnostic therapeutic value of tuberculin and its derivatives. Boston med. and surg. Journ. 1898, No. 5, 6. Febr.
439. Klebs E., Die Zusammensetzung des Tuberkulins, Deutsche med. Wochenschrift, 1891, No. 45.
440. Ders. Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf Tuberkulose

der Tiere nebst Vortrag zur Herstellung eines unschädlichen Tuberkulins, Wiener med. Wochenschr. 1891, No. 15.

441. Klein A. Ursachen der Tuberkulinwirkung, Beitrag zur klin. Med. und Chirurgie, Wien 1893, pag. 2.

442. Klempfner G. Zeitschr. f. klin. Med. 1892, Bd. XX, pag. 165.

443. Klingmüller. Zur Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen und der Toxine von Tuberkelbazillen, Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 34.

444. — „ Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Archiv f. Dermat. u. Syphilis, Bd. LXIX, Heft 1, 2.

445. Kluge R. Chemotaktische Wirkungen des Tuberkulins auf Bakterien. Centralblatt f. Bakt. u. Parasitenk. 1891, Bd. X, pag. 20.

446. Knopf. Pulmon. Tuberkulose. P. Blackiston's Sons and Co., Philadelphia 1899.

447. — „ Les Sanatoria 2-ème Edition. Paris, 1900.

448. — „ Die Früherkennung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen 1900, No. 3.

449. Koch R. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Bd. XLVIII a. Extrausgabe.

450. — „ Heilmittel gegen Tuberkulose, Leipzig 1891, Heft 8—10.

451. — „ Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3; Wiener med. Blätter 1891 No. 4.

452. — „ Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 43.

453. — „ Neue Tuberkulinpräparate, Deutsche med. Wochenschr. 1897,

454. — „ Die Aetiologie der Tuberkulose, 1884.

455. — „ Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 43; Therapeutische Monatshefte 1891, Bp. XI, pag. 581; Wiener med. Blätter 1891, No. 44; Wiener med. Presse 1891, No. 43; Lancet, Vol. II. 18 Oct. 1891.

456. — „ Ueber die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 48.

457. Köhler. Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren der Tuberkulose bei chirurg. Krankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 48, 51

458. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 47.

459. — „ Allgemeine Uebersicht über die Anwendung der Kochschen Methode in der chirurg. Klinik der Charitée. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 24; Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 25.

460. — „ Zur Tuberkulinfrage. Zeitschr. f. Tuberkulose 1904, Bd. V, No. 3.

461. — „ Tuberkulin und Organismus, Jena 1905

462. — „ Ueber die Grundlagen zur Wertung des therapeutischen Effekts des Tuberkulins. Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therapie 1905, Bd. IX.

463. Köhler F. und Beer M. Ueber suggestives „Injectionsfieber“ bei Phthisikern. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905, Bd. LXXXII, Heft, 3, 4.

464. Köhler și Westphal. Ueber die Versuche mit dem von Herrg. Geheimrat Koch gegen die Tuberkulose empfohlenen Mittel. Deutsche med. Wochenschr 1890, No. 48 a. Extraausgabe.
465. König F. Bericht über die im Winterhalbjahr 1890-91 zur Beobachtung gelangten Organe von mit Tuberkulin behandelten Individuen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 25 și 27 Sept.-Abdr.
466. — „ Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
467. König și Hildebrand. Klinisches Jahrbuch 1891. Ergänzungsband.
468. Königshofer și Maschke. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 2.
469. Köppen. Über die probatorische Tuberkulininjektion. Beitrag zur Klinik der Tuberkulose 1904, Bd. II, Heft 3.
470. Körte. Mitteilungen in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 3.
471. — „ Über die Anwendung des Kochschen Verfahrens bei Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1893, No. 79.
472. Kösters K. Bericht aus dem patholog. Institut in Bonn über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
473. Kohls. Therap. Monatshefte 1891, No. 4.
474. Kollie W. și Wassermann A. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. G. Fischer, Jena 1904.
475. Korach, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3.
476. Korczynsky u. Adamkiewicz. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 4.
477. Kossel H. Zur Frage des Nachweises von Tuberkelbazillen im Blut nach Tuberkulininjektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 12.
478. — „ Nochmals über den angeblichen Befund von Tuberkelbazillen im Blut nach Kochschen Injektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 19.
479. Kossel Weher u. Heuss. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Heft. 1—3.
480. Kostenitsch J. De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et son traitement par la tuberculine. Arch. de méd. expérim. 1893, Tome V. 1. Janv.
481. Kosturin S. D. și Krainsky St. N. B. Ueber die vergleichende Wirkung der Fäulnisprodukte und der Toxine von Tuberkelbazillen and ihren Einfluss auf den Verlauf der experimentell hervorgerufenen Tuberkulose bei Tieren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 21 u. 22.
482. Kroemer C. Fortschritte der Tuberkulosebehandlung. Zeitschr. für Krankenpflege 1905, No. 5 pag. 161.
483. — „ Die Häufigkeit der Tuberkulose des Menschen nach den Ergebnissen von Leichenuntersuchungen und Tuberkulinprüfungen und ihre



Bedeutung für die Therapie. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. L. H. 5.

484. Kraske P. Ueber die Heilwirkung des Tuberkulins. Beitr. zur klin. Chirurgie 1891, Bd. VII, pag. 8.

485. Krause. Die Tuberkulintherapie in der ambulanten Behandlung und bei Fiebernden. Münchener med. Wochenschr. 1905 No. 52.

486. Krause H. Ein Fall von Lupus der Nase und Schleimhäute nach fünfwöchentlicher Behandlung mit Kochschem Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 11.

487. — „ Sechsjährige Erfahrungen bei der Behandlung der Tuberkulose nach R. Koch. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1899, Bd. XXXII, pagina 42.

488. Krause P. Erfahrungen aus der Praxis über das Kochsche Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1895, No. 108, 129.

489. — „ Ueber den diagnostischen und therapeutischen Wert des Tuberkulins. Allgem. med. Centralztg. 1905. No. 43.

490. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1899, pag. 340.

491. Krause P. F. Die Kochsche Behandlung der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. No. 21.

492. Krcmscr H. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin 1904.

493. Kressling. Berliner klin. Wochenschr. 1902, No. 6.

494. Kröger. Petersburger med. Wochenschr. 1891, No. 22.

495. Kromeyer E. Histologisches über die Wirkung des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 49.

496. — „ Histologische Mitteilungen über die Wirkungsweise des Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 8.

497. Krompacher. Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculeux. Ann. de l'Institut Pasteur 1900, pag. 723.

498. Krüger. Neutuberkulin bei der Behandlung von Lungenschwindsucht. Münchener med. Wochenschr. 1906, No. 26.

499. v. Krynski. Przyczynki do zachowania się lansecey w lupus pod rolywém plynu Koch'a. Prezgl. Lekarska 1894, pag. 129.

500. — „ Ein Beitrag zum Verhalten der Tuberkulinbazillen bei Lupus unter einwirkung des Kochschem Heilmittels. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 22.

501. Krzysztalowich Fr. Kochs neues Tuberkulin (TR) bei Lupus vulgaris. Wiener med. Wochenschr. 1898, No. 2 și 3.

502. Kühne W. Erfahrungen über Albumosen und Peptone. 5 Weitere Untersuchungen über die Proteine des Tuberkulins. Zeitschr. f. Biologie 1893, Bd. XII, pag. 221.

503. Kümmell. Beobachtungen mit dem Kochschen Heilmittel. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 20.

504. Kurrer A. Tod nach Tuberkulineinspritzung. Med. Korrespondenzblatt des Württenbg. ärztlichen Landesvereins 1904, Bd. 74, No. 18, pag. 366.
505. Kurz E. Die Kochsche Behandlung der Tuberkulose in der chirurgischen Poliklinik zu Florenz. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 4.
506. Lahrtz H. Über Tuberkulininjektion mit besonderer Berücksichtigung der in der Greifswalder med. Universit. Klinik angestellten Versuche. Inaug. Dissert. Greifswald 1898.
507. Landgraf. Tuberkulöse geschwüre der Urethra mit Kochscher Flüssigkeit behandelt. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 11.
508. Landmann. Hygica. Rundschau 1399.
509. — „ Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXVII, p. 870
510. — „ Hygien. Rundschau 1900, No. 8.
511. Lange. Kochs Monatschr.. 1893, Bd. XVIII, pag. 97.
512. Lascar. Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Berlin klin. Wochenschr. 1891, No. 5.
513. — „ Über vorläufige Resultate mit dem Kochschen Tuberkulin. Dermatolog. Zeitschr. 1907, Bd. IV, pag. 4.
514. Lawrason-Browne. A study of the cases of pulmonary tuberculosis treated with tuberkulin at the Adirondaek Cottage-Sanatorium. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. VI.
515. Lazarus. Mitteilung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Über Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, pag. 175.
516. Lehnert. Atteste über die Tuberkulinimpfung. Deutsche Landwirtschaft. Presse 1900 pag. 308.
517. — „ Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXVII.
518. Leichtenstern, O. Mitteilung über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche Wochenschr. 1891, No. 34.
519. Leik. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 34.
520. Leloir, H. Remarques sur la nature tuberculeuse du lupus et son traitement par la lymphé de Koch. Arch. de Physiologie 1891, Ser. 5, Tome III, H. 1, pag. 243, Janvier.
521. Lenharz. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 51.
522. Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 52.
523. Leser E. Über die Erfolge der Tuberkulinbehandlung bei chirurgischer Tuberkulose der Kinder. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 47-48.
524. Letulle und Perron, Presse med. c. 1897, No. 69.
525. Levy, William. Bericht über die ersten nach der Methode des Herrn Geheimrath Dr. Koch behandelten Fälle von chirurg Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 48a, Extraausgabe.
526. Lewin. Zur Behandlung der Tuberkulose mit dem Kochschen Verfahren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 4.
527. — „ Wiener med. Presse 1890, pag. 1951.

528. v. Leyden, Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 50.
529. — „ Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 12, 13.
530. — „ Klin. Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.
531. Lichtheim, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 7.
532. Liebe, Kurze Bemerkung über Tuberkulin. Arch. f. physik.-diätet. Therapie 1905, Heft 5, pag. 132.
533. Liebmann, V., Il Bacillo dela tubercolosi nel sangue degli ammalati, trattati colla limfa di Koch. Lo Sperimentale 1891, Vol. XLV, H. 2, pagina 30.
534. — „ Tuberkelbazillen im Blute von Kranken, die mit dem Kochschen Mittel behandelt wurden. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 4.
535. — „ Studien über das Kochsche Tuberkulin. Virchows Arch. 1896, Bd. CXLIV, Suppl., pag. 123.
536. Lindemann, L., Erfahrungen über das Kochsche Tuberkulin. Ann. des städt. Krankenhauses zu München 1894, pag. 219.
537. Linden, Fall behandlade med. tuberculin. Finska läkaresällsk handl. 1891, Vol. XXXII, H. 10, pag. 891.
538. Lindner, H., Über die auf der chirurgischen Abteilung des Aug. Hospitals in Berlin mit der Kochschen Methode gemachten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 51.
539. v. Lingelsheim, Über die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Nr. 37, pag. 583.
540. Lipari, Rif. med. 1891, Vol. VII, pag. 106, 107.
541. — „ Relazione e studio sugli inoculati colla tubercolina. Arch. ital. di clin. med. 1892, Vol. XXXI, pag. 3.
542. Litten, Berlin klin. Wochenschr. 1891, Nr. 50.
543. Löffler, Über die Veränderung der Pathogenität und Virulenz pathogener Organismen durch künstliche Fortzucht in bestimmten Tierspezies und über die Verwendung solcher Organismen zu Schutzimpfungszwecken. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 31.
544. Lösck, A., Contribution au diagnostic de la tuberculose par la tuberculine. Arch. des Sc. biol. de St. Petersbourg 1896, Tome IV Nr. 5.
545. Loewenstein, Über Resorption und Immunitäterscheinungen. Feitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1905, pag. 341.
546. — „ Über Septikämie bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Heilstättenwesen 1905, Bd. VII, pag. 6.
547. — „ Die innerliche Darreichung des Alt-Tuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose 1906, Bd. IX, H. 4.
548. — „ Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münchener med. Wochenschr. 1906, No. 5.
549. — „ Eiterzellen und Tuberkelbazillen. Zeitschr. f. Hygiene Bd. LV.
550. Loewenstein und Kaufmann. Die diagnostische Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Tuberkulose 1904, Bd. IX.

551. Loewenstein und Rappoport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Zeitschr. f. Tuberkulose 1904, Bd. V. pag. 6.
552. Loewy, A. Die Wirkung der Kochschen Flüssigkeit auf den Stoffwechsel des Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 4.
553. Longstreet. Klinische Ergebnisse mit Tuberkulin und seiner Modification, dem Antiphtisin Klebs, bei Lungenphthise. Transactions of the Amer. Assoc. 1896, Vol. XI. pag. 74.
554. Lom, R. Cranston. Tuberculina as a means of diagnosis and treatment. Scottisch med. and surg. Journ. May 1905.
555. Lublinsky. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 48.
556. — „ Wiener med. Presse 1890, No. 58.
557. Lüdke, H. Beobachtungen über 100 mit altem Kochschen Tuberkulin behandelte Fälle. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. IX, Heft 2.
558. — „ Tuberkulinreaktion und Tuberkulinimmunität. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 1906, Bd. VI, Heft 2.
559. Lumniczer. Über Versuche mit dem Kochschen Mittel. Wiener med. Presse 1891, Nr. 5, 6, 7.
560. Lyncker, Zur Tuberkulinbehandlung. Vereinsbl. der Pfälz. Aerzte Oktob. 1891, Bd. VIII, pag. 208.
561. Madison, A. report on tuberculin as a means of diagnosis. Amer. Med. 20. Februar 1902.
562. Maes, Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 50.
563. Maffucci, A. und Di Vesten, A., Experimentelle Untersuchungen über die Serumtherapie bei Tuberkuloseinfektion. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk. 1896, Nr. 6, 7.
564. — „ Weitere experimentelle Untersuchungen über die Serotherapie der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk. 1899, Nr. 23.
565. Magdal, International. klin. Rundschau 1890. Nr. 50.
566. Magelson, M., A case of lupus of 11 years standing cured by the tuberculin treatment. Philadelphia Med. News 12. Sept. 1891, Vol. I.IX.
567. Maksutow, A. M., Vorläufige Mitteilung über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose (russisch). Wratsch 1896, Nr. 51.
568. — „ Über Immunisierung gegen Tuberkulose mittels Tuberkeltoxins. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1897, Nr. 8, 9.
569. Malas. New Orleans med. Journ. 1903, Nr. 5.
570. Malm, O., Om Tuberculin, Christiania 1894.
571. Maragliano, E., Rif. med. 1890, Vol. VI, Nr. 51.
572. — „ La linfa Koch. Rif. med. 1891, Vol. VII, Nr. 1, pag. 296.
573. — „ Heilung der Lungentuberkulose mittels des Tuberkuloseheilserums. Berliner klin. Wochenschr. 1895, pag. 689.
574. — „ Gli accidenti cutanei che si possono avere nelle seroterapia della tubercolosi. Rif. med. 1895, Vol. XI, pag. 288.
575. — „ La cura della tubercolosi col siero antitubercolare. Gaz. degli Ospedali 1897, pag. 309 u. 561.

576. — „ Sur l'empoisonement par la tuberculine. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1897, pag. 309 u. 561.
577. Murfan, A., De l'immunité conférée par la guérison d'une tuberculose locale pour phthisie pulmonaire. Archives gén. de médecine. Avril 1886, pag. 423, Mai pag. 575.
578. Marchand, F., Bericht aus dem pathol. Institut zu Marburg über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrbuch, Berlin 1891, Ergänzungsband.
579. Marmorek, Alexander, Antituberculous serum and vaccine. Lancet 1903, Nr. 24, pag. 1642.
580. — „ Effects de la tuberculine injectée immédiatement après l'injection tuberculeuse. Compt. rend. soc. biol. 1903, Nr. 37, pag. 1650.
581. Martin, C. F. und Robins, G. D., On the diagnostic value of tuberculin. Brit. med. Journal 5 Febr. 1898.
582. Martins, Über das Auftreten von Polyurie nach Injektionen von Tuberculin. Deutsche med. Wochenschrift 1891, Nr. 13.
583. Matthes, M., Ueber die Wirkung einiger subkutan einverleibten Albumosen auf den tierischen, insbesondere auf den tuberkulösen infizierten Organismus. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1894, Sep.-Abdr.
584. — „ Über das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaktion nach Injektionen von Tuberculin beim tuberkulösen Organismus. Centralbl. f. innere Medizin 1895, Be. XVI.
585. Matthes und Krehl, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. LIV.
586. Mayer, Berliner dermatol. Gesellsch., 7 Nov. 1897.
587. Mazzotti, L., Clin. med. Ital. 1901, Nr. 9.
588. — „ Centralbl. f. innere Medizin 1902, pag. 319.
589. Mazzucchelli, A., Osservazione sulla cura della tuberculose chirurgica con la linfa di Koch. Rif. med. 1891, Vol. VII, Nr. 71.
590. Meissen. In Handbuch der Therapie der Lugenschwindsucht von Schöder und Blumenfeld.
591. — „ Die Tuberkulinprobe. Die Heilkunde 1903, Bd. VII, Heft 11.
592. Menzer, Zur Frage nach dem Wesen der Tuberkulinreaction. Beiträge zur klin. Medizin. Festschrift für Senator z. 70. Geburtstag. Berlin 1904, pag. 221.
593. Merkel, Münchener med. Wochenschr. 1891, Nr. 2.
594. Meschede, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 10, 11.
595. Metschnikoff und Rudenko, Recherches sur l'accoutumance aux propriétés microbiens. Annales Pasteur 1891, pag. 567.
596. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 11.
597. v. Meyer, Edward, Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 9.
598. Michael, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 2.
599. Middendorp, W. H., Tuberculin. Lancet 14 April 1892, Bd. I.
600. Mikulicz, Die bisherigen Erfolge des Kochschen Heilverfahrens gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 10.

901. — „ Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891, Ergänzt.-Bd.
902. — „ Über die in der chirurg. königl. Klinik zu Breslau mit dem Kochschen Heilmittel gewonnenen Erfahrungen. Berliner Klin. Wochenschr. 1891, Nr. 19.
903. Mittetal Fr., Thèse de Paris 1900.
904. — „ Valeur de la tuberculine dans la diagnostic de la tuberculose de la première enfance. Paris 1900.
907. Moeller A., Handbuch der Therapie der Lungenschwindsucht von Schrödter und Blumenfeld.
908. — „ Zweiter Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose 1902.
909. — „ Dritter Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose 1903. No. 4.
910. — „ Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Münchener med. Wochenschr. 1901 No. 50.
911. — „ Über Aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose 1904, Bd. V, pag. 206.
912. — „ Vierter Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose 1905. Bd. VII.
913. Moeller și Kayserling. Über diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose 1902, Bd. III, pag. 4.
914. Moeller A. L. u. w. e. n. s. t. e. i. n. E. und Ostrowsky. Une nouvelle méthode de diagnostic de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine du Koch, Paris 1905.
915. Mougour et Buard. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898. No. 39.
916. Morard G. Traitement de la tuberculose expérimentale par les injections sous cutanées de serum artificiel à petites doses. Compt. rend. de la Soc. de Biol. pag. 335.
917. Morelle. De l'ancienne tuberculine de Koch comme moyen de diagnostic Presse méd. 1903, pag. 800, No. 51, 52.
918. Moreschi. Berliner kl. Wochenschr. 1906.
919. Morris Malcolm. Derm. Soc. of London, 14. July 1897.
920. Morris Malcolm und Whitefield Arthur, 6 cases of lupus vulgaris treated by Koch's new tuberculin. Brit. med. Journal, 24. Juli 1897,
921. Mouton, J. M. C., Münchener med. Wochenschr. 1897, pag. 357.
922. Müller, R., Ein Fall von Erkrankung an akuter tuberkulöser Mittellohrentzündung während einer Kur mit Neu-Tuberkulin (TR). Deutsche med. Wochenschr. 1897, pag. 541.
923. Münzner, Bemerkungen zur Tuberkulinbehandlung. Prager med. Wochenschr. 1903, pag. 145.
924. Muhlack, Lupus mit Tuberkulin behandelt. Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 25.

625. Naegeli, Virchows Archiv 160. pag. 426.
626. Nagel, Tausend Heilstättenfälle (Aus der Lungenheilstätte Kottbus). Beitr. z. Klinik der Tuberkulose Bd. V, Heft 4.
627. Napp, H. u Gronoën, C., Über die Resultate der Tuberkulinbehandlung an der Bonner Hautklinik. Archiv f. Dermat. u. Syphilis 1898, Nr. 3.
628. Naumann, Über Tuberkulin als diagnostisches Mittel. Reichs-Med. Anzeiger 1892, Nr. 9.
629. — „ Berliner klin. Wochenschr., Bd. L. pag. 41.
630. Naunyn, B., Verhandlungen d. Kongr. f. innere Med. 1891.
631. — „ Bericht über die mit dem Kochschen Heilverfahren auf der med. Klinik zu Strasburg erzielten Erfolge. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 9. Sep.-Ausg.
632. Nauwebch, C., Pathologisch-anatomische Mitteilungen zu dem Kochschen Heilverfahren gegen Tuberkulose. Sitzungsber. d. Ver. f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg i. Pr. 2 Febr. 1891.
633. — „ Über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 13.
634. Neisser, A., Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 5.
635. — „ Über die Behandlung der tuberkulösen Haut- und Schleimaffektionen mit Tuberkulin. Verhandl. d. deutschen dermat. Ges. Kongr. 1891.
636. — „ Einige Bemerkungen über den therapeutischen und diagnostischen Wert des Alttuberkulins. Therap. d. Gegenwart 1900, Nr. 1, pag. 22.
637. Neisser, E., Weitere Erfahrungen über Tuberkulinanwendung in Heilstätten. Bericht über die 2. Versamml. d. Tuberkulose-Ärzte zu Berlin 1904.
638. Neisser u. Kahnert. Aus der Beobachtungsstation Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. III, pag. 2.
639. Neisser u. Pollak. Tuberkulosebüchlein des Stettiner Krankenhauses. Klinisches Jahrbuch. Berlin 1904. Ergänzungsband.
640. v. Nencri, v. Maczewski, v. Logucki. Presse méd. 1897, No. 46.
641. Neufeld E. Deutsche med. Wochenschr. 1899, No. 13.
642. — „ Centralbl. f. innere Med. 1899, pag. 545.
643. Neumann E. Bericht über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose aus dem pathologischen Institut zu Königsberg. Klinisches Jahrb. Berlin 1891. Ergänzungsband.
644. Neumann J. Ueber die Einwirkung des Tuberkulins auf Lupus, Lepra, Syphilis und Psoriasis vulgaris. Wiener Klinik 1891, No. 5 u. 6.
645. — „ Wiener klin. Wochenschr. 1891, No. 12.
646. — „ Ueber die Wirkung des Tuberkulins. Wiener med. Blätter 1891 No. 48.
647. Neumann u. Schwerin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6.
648. Nicolaysen J. Ein Fall von durch Kochsche Lymphgeheilte Tuberculosis genu. Norsk Magazin für Laegewid. pag. 177. Christiania 1893.

649. Niemann F. Ueber Tuberkuloseheilserum. Münchener med. Wochenschr. 1897, No. 3.
650. Van Niessen. Ein Protest gegen Kochs Tuberkulosierung. Wiener med. Wochenschrift 1902 No. 5
651. Ninni G. La linfa Koch nelle affezioni tubercolari chirurgiche. Giorn. de la Assoc. Napol. di Med. et Nat. 1893, Vol. III, H. 3 u. 4.
652. Nitta. Bull. of the college of agric. Tokia 1902.
653. — „ Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. Ref. 1903, pag. 110.
654. Nocard. Ed. Bull. de l'acad. de méd. 1891, No. 40.
655. — „ Ann. d'Hygiène publ. 1891, No. 5.
656. — „ Ann. d'Hyg. publ. 1892, No. 5.
657. — „ Gaz. de Paris 1895, No. 49.
658. — „ Nouvelle tuberculine de Koch. Gaz. des Hop. 1897, No. 62.
659. Northrup W. P. The tuberculin test for the presence of tuberculosis. Presbyt. Hosp. Rep. 1898, Bd. III, pag. 271.
660. Nourney. Eine ungefährliche Methode der Tuberkulinanwendung und Versuch ihrer Begründung. Deutsche Medizinzeitung 1903, No. 14
661. Nourney, Bakterielle Immunität und Tuberkulin. Deutsche Medizinalztg. 1904. No. 8.
662. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1905, No. 1.
- * 663. — „ Das Tuberkulin, Hoffnungen und Eintäuschungen. Verhandl. d. Ges. Deutscher Naturforscher u. Ärzte zu Breslau 1904, II. Teil, 2. Hälfte.
664. Oka, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 12.
665. Olshausen, Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891. Erg-Bd.
666. Oppenheim, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 3.
667. Orth, J., Bericht aus dem pathol. Institut zu Göttingen über die Wirksamkeit des Kochschen Mittels. Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891. Erg-Bd.
668. Osgood, Boston med. and surg. Journ. 1894, Vol. CXXXI, pag. 3.
669. — „ Boston med. and surg. Journ. 1895, Vol. CXXXII, pag. 14.
670. Ostrovsky, E., Du traitement de la phthisie pulmonaire par le serum antistreptococcique de Menzer, Steinhil, Paris 1903.
671. Otto, R., Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klinisches Jahrbuch 1904, Bd. XIII, Heft 1.
672. Pane, N., Modificazione osservata nei bacillide tubercolo durante la cura con la linfa del Koch 1891, Vol. III, No. 25.
673. Pardoe, John G., Lancet 1905, 16. Dez.
674. Parham, New Orleans med. Journ. 1903. Nr. 5.
675. Parker, W. T., Serumtherapy in tuberculosis. Journ. of the Amer. med. Association, Vol. XXXII, pag. 73.
676. Pauly, 2. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin 1904.
677. Péan, Bull. med. 1890, No. 95. Refer. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 51.
678. — „ Traitement des tuberculoses chirurgicales per la méthode de Koch. Gaz. des Hôp. Nr. 188: Gaz. de Paris 1890, No. 49.

679. Peiper, E., Über die Wirkung des Kochschen Mittels auf gesunde oder nicht tuberkulöse Individuen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 4.
680. Pels-Leusden, Fr., Histologische Untersuchungen tuberkulöser Knochen- und Gelenkaffektionen sowie zweier Fälle von Lupus und Lupus erythematodes nach Tuberkulinbehandlung mit Berücksichtigung der Veränderungen durch Jodoforminjektionen. Aus d. pathol. Institut zu Marburg. Marburg 1891.
681. Peters. Boston med. and surg. Journ. 1894, No. 3.
682. — „ Zur TR-Behandlung. Münchener med. Wochenschr. 1897, No. 45.
683. Petersen O. W. Ueber die Wirkung des Tuberkulins Kochs auf gesunde Tiere. Wratsch 21. Petersburger med. Wochenschr. Russ. Med. Lit. No. 6, 1891.
684. — „ Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891. Erg.-Bd.
685. Petersson O. V. Om tuberculinprovet och tidigdiagnosen af lungtuberculosis. Upsala Läkarefören, förhandl. 1904, N. F. Bd. IX.
686. Petruschky J. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Band XXVIII, No. 16.
687. — „ Über die fragliche Einwirkung des Tuberkulins auf Streptokokkeninjektionen. Zeitschr. f. Hyg. u. infectionskr. 1895, pag. 450.
688. — „ Über die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 39 și 40.
689. — „ Bemerkungen zu den Versuchen des Stabsarzt Dr. Huber mit Neutuberkulin. Berliner klin. Wochenschr. 1889, pag. 259.
690. — „ Zur Kochschen Tuberkulinbehandlung. Tuberkulosekongress Berlin 1899.
691. — „ Internat. Aerztekongress zu Moskau: Ueber die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Leipzig 1900.
692. — „ Über Heilstätten u. Tuberkulosebehandlung. Leipzig 1901.
693. — „ Festschrift für Robert Koch. Jena 1903.
694. — „ Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Berliner klinische Wochenschr. 1899, No. 51 și 52, pag. 1120 și 1141.
695. — „ Zur Kaschen Tuberkulinbehandlung. Gesundh. No. 11, pag. 201.
696. — „ Die Heilung der Tuberkulose; ihre Feststellung und Nachprüfung. Leipzig 1904.
697. — „ Der gegenwärtige Stand der Tuberkulosebehandlung. Leipzig 1904.
698. — „ Kochs Tuberkulin und seine Anwendung beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1904, Heft 188.
699. — „ Kriterien und Kontrolle der Heilung der Lungentuberkulose H. Fischer, Jena 1905.
700. — „ Beobachtungen über Ehen und Nachkommenschaft Tuberkulöser die mit Tuberkulin behandelt wurden. Zeitschr. f. Tuberk. 1904, Bd. VI.
701. Pfeiffer E. Zur Tuberkulin- und Antitoxinbehandlung. Korrespondenzblatt des allgemeinen ärztlichen Verreins f. Thüringen 1897, No. 15.
702. Pfeiffer, W., Zeitschr. f. prakt. Aerzte. 1897, No. 15.

703. Pfuhl, E. Zeitschr. f. Hyg. 1891, Bd. XI. Heft 2.
704. — „ Beitrag zur Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Tuberkulinum Kochii. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, pag. 241.
705. Philip, R. W., Personal impressions of Koch's treatment at Berlin, with early notes of cases treated in the Royal Infirmary of Edinburgh. Transakt. of the med. chir. Soc. of Edinburgh 1891, N. S., Vol. X, pag. 31.
706. Philippi, H., Die Lungentuberkulose im Hochgebirge. Enhe, Stuttgart, 1906.
707. Pick, F. J., Vorläufige Mitteilungen über die Versuche mit dem Kochschen Mittel an der K. K. dermat. Klinik zu Prag. Prager med. Wochenschrift 1890, No. 52.
708. — „ Wiener med. Wochenschr. 1891, No. 5.
709. Pickert, Über den Wert der Tuberkulindiagnostik für die Lungenheilstätten. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 43.
710. — „ 2. Vers. der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin 1904 und Zeitschr. für Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. IV.
711. — Zur Tuberkulindiagnose in den Heilstätten. Zeitschr. f. Tuberkulose 1902, Bd. IV.
712. Pirquet, C. v., u. Schik, B., Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münchener med. Wochenschr. 1906, No. 2.
713. Poissenot, L., Valeur diagnostique de la tuberculine R: quelques remarques sur la réaction thermique. Thèse de Paris 1905.
714. Poncet, A., La lymphe de Koch comme réactif des tuberculeux. Lyon méd. Jan. 1891, pag. 75.
715. — „ De la lymphe de Koch comme réactif des tuberculeux chirurgicaux. Lyon méd. Février 1891, pag. 151.
716. de Ponthière, Ann. mal. oreille 1903, No. 8.
717. Popoff, P. M. Das Kochsche Heilmittel nach Versuchen an Tieren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 35.
718. Pöppelmann, Die Behandlung der Lungenschwindsucht mit Bazillenenulsion Koch. Berliner klin. Wochenschr. 1905, No. 36.
719. Porges, Alex. Das Tuberkulin bei tuberkulösen Hautaffektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1898, No. 13.
720. Poret, Conrad. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 30 u. 40.
721. — „ Über die Wirkung des Tuberkulinum Kochii bei Lupus nach den Beobachtungen an der Münchener chirurg. Klinik. Münchener med. Abhandl. 3. R. 2. München 1892.
722. Pospelaw, A. J. Einige Daten aus den Beobachtungen über Lupusbehandlung mittels Tuberkulinum Kochii. Westn. obschtsch. gíg. ssud. i. pract. med. Oht. 1891; Petersburger med. Woch.; Russ. med. Lit. 1892, No. 2.
723. Pottenger. Cultur products in the treatment of tuberculosis. Theograph. Gaz. 1902, Vol. 26.
724. — „ Specific medication in pulmonary tuberculosis. Zeitschr. f. Tuberkulose 1904, Bd. VI.

725. Preisich. *Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde.* Bd. XXXI, pag. 712.
726. Preisich u. Heim. *Über das Wesen der Tuberkulinreaktion.* *Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde.* 1902, pag. 713.
727. Prior, J. *Das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose in seine Einwirkung auf dem gesamten Organismus und den Sitz der Erkrankung.* *Münchener med. Wochenschr.* 1891, No. 3—7.
727. G. Proca. Tezã București, 1896.
728. Prudden u. Hodenpyl. *New-York med. Journ.* 1891.
729. Purjesz, S. *Über die Gefährlichkeit des Tuberkulins, mit Bemerkungen über die Aetiologie der Tuberkulose.* *Ungarisches Archiv. f. Medezin* 1892, Bd. I. Heft 3 u. 4.
730. Quincke. *Klinisches Jahrbuch.* Berlin 1891. Erg.-Bd.
731. Redingner, P. *Rôle des toxines tuberculeuses locales (étude de pathologie générale).* Thèse de Paris 1905.
732. Raimond, F. u. Ravout, P. *Sur une nouvelle tuberculine.* *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1898, pag. 587.
733. Rancke, H. v. *Über Tuberkulinwirkung im Kindesalter.* *Münchener med. Wochenschr.* 1891, No. 42. u. 43.
734. Rappin u. Fortivea et. *Recherche de la reaction de la Tuberculine dans l'urine des tuberculeux.* *Assoc. franc. pour l'avancement des sciences.* Sept. 1899.
735. Raude, Albert. *Über einige mit Tuberkulin R behandelte.* *Berliner klin. Wochenschr.* 1893, No. 7.
736. Raudi, Alessandro. *Modificazioni osservate nei bacilli tubercolari durante la cura con la linfa di Koch.* *Rif. med.* 1891, Nr. 52.
737. Raw. Nathan u. Hill, Abram John, *The treatment of tuberculosis by tuberculin.* *Lancet.* 22. Juli 1890.
738. Reinert, *Württembergisches Correspondenzblatt* 1897, Nr. 46.
739. Reinhold, H., *Klinische Erfahrungen über die Behandlung mit dem neuen Tuberkulin TR.* *Münchener med. Wochenschr.* 1898, Nr. 22.
740. Rembold, *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. XXVI, pag. 192.
741. Rennert, *Tonsilartuberkulose, ein weiterer Beitrag zur Behandlung mit Neutuberkulin.* *Deutsche med. Wochenschr.* 1906, Nr. 3.
742. Renvers, V., *Deutsche med. Wochenschr.* 1891, Nr. 18.
743. — „ *Deutsche med. Wochenschr.* 1892, Nr. 12.
744. Reuchlin, H., *Über Erfahrungen mit dem Kochschen Tuberkulin,* *Klinische Monatsbl. f. Augenheilk.* 1906, pag. 352.
745. Révilliod, *Révue méd. de la Suisse rom.* 1891, Nr. 3.
746. Rhyn, Van, *Journ. méd. de Bruxelles* 1898, Nr. 35.
747. — „ *Centralbl. f. innere Med.* 1898, pag. 545.
748. Ribbert, H., *Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren.* *Deutsche med. Wochenschr.* 1890, Nr. 52.
749. — „ *Die Wirkung des Tuberkulins und die nach Anwendung desselben*

bisher erhaltenen pathologisch-anatomischen Befunde. Deutsche med. Wochenschrift 1892 Nr. 16.

750. Riegner, O., Bericht über meine Erfahrungen mit dem Kochschen Mittel bei chirurgischer Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.

751. Riehl, G., Über histologische Veränderungen an tuberkulöser Haut nach Anwendung der Kochschen Injektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 51.

752. Riemer, Br., Ein Fall chirurgischer Tuberkulose durch Tuberkulin geheilt. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1892. Bd. XXIV, pag. 357.

753. Rindfleisch, V., Die histologischen Heilungsprozesse tuberkulöser Schleimhautgeschwüre unter Kochscher Echnadlung. Sitzungsber. der physik.-med. Ges. zu Würzburg 1891, Heft 2, pag. 20; Deutsche med. Wochenschr 1891, Bd. XVII.

754. Roberts, Leslie, Klinische Beobachtungen über die Wirkung von Tuberkulin auf Lupus. Monatsschrift f. prakt. Dermat. 1891, Bd. XIII, Nr. 5.

755. Roemer, Fr., Berliner klin. Wochenschr. 1891 Nr. 51.

756. — „ Tuberkulinreaktion durch Bakterienextrakte. Wiener klin. Wochenschr. 1891, Nr. 45.

757. — „ Beiträge z. exper. Therap. 1903, Nr. 6.

758. Roepke, Das Tuberkulin in der Behandlung der Kehlkopftuberkulose. Beitr. z. Klinik der Lungentuberkulose, 1905, Bd. IV, Heft. 1.

759. — „ Tuberkulosis 1902, pag. 104.

760. — „ 2 Vers. d. Tuberkulose-Ärzte zu Berlin 1904.

761. Rosenbach, O., Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 49.

762. — „ Vers. d. schles. Ges. f. natürl. Kultur zu Breslau 1891.

763. — „ Grundlängen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien u. Leipzig 1891.

764. — „ Einige Gesichtspunkte zur Beurteilung des Kochschen Verfahrens nebst Bemerkungen, über den Einflubss antipyretischer Massnahmen nuf das Reaktionsfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 8.

765. Rosenberger, Beobachtungen bei Behandlung von Phthisikern mit Tuberkulin. Centralbl. f. innere Medizin 1903, Nr. 13 u. 19.

766. — „ Münchener med. Wochenschr. 1903, Bd. I, pag. 872.

767. Rosenthal, O., Weitere Mitteilungen über die Behandlung mit T.

768. Rosi, Ulisse, Sugli effetti della tubercoline. Arch. ital. di Clin. med 1894, Nr. 2.

769. Rossmann, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 34.

770. Röth-Schulz, Über den diagnostischen Wert des alten Kochschen Tuberkulins. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 1906, Bd. VI, Heft 2.

771. Bruck, Carl V., Contribution to the treatment of pulmonary tuberculosis with Prof. Koch's Tuberculin. Therap. Gaz. 1893, Nr. 6.

772. — „ The results in 90 cases of pulmonary tuberculosis treated the Wingat Sanitarium nt Asherville N. C. with a comparison of results obtained with or without the use of tuberculin. Med. News 1893, Nr. 12.

773. — „ The clinical value of the culture products of the bacillus of tuberculosis. Therap. Gaz. Juni 1897, pag. 388; 1899, 1902.

774. — „ Münchener med. Wochenschr. 1899, pag. 533.

775. Ruck, Carl, v., Über Immunisierung gegen Tuberculose. Zeitschrift für Tuberculose 1906, Bd. VIII.

776. Rumpf, Vorläufiger Bericht über 60 nach der Methode von R. Koch behandelte Krankheitsfälle. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3.

777. — „ 2. Vers. d. Tuberculose-Aerzte zu Berlin 1894.

778. — „ Über Anstaltsbehandlung Lungenkranker aus der versicherten Bevölkerung. Zeitschr. f. Tuberculose Bd. III, Heft 1.

779. Ruetimeyer, L., Ein Fall von akuter Meningitis tuberculosa nach Kochscher Behandlung einer Phthisis pulmonum. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 5.

780. Rydygier, L., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren bei Tuberculose. Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 50.

781. Sacerdotti, Cesare, Sulla pretesa comparsa dei bacilli tubercolari nel sanque dei curati con la linfa di Koch. Rif. med. 1891, No. 145.

782. Sahli, Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte (Beraneksches Tuberkulin) 1906, No. 13.

783. Saksch, V., Prager med. Wochenschr. 1891, Nr. 1 u. 2.

784. Salomonsen, C. J. u. Tscherning, E. A., Bibliothek for Læger, 1891.

785. Salter, Alfred, The elimination of bacterial toxins by means of the skin, with especial reference the presence of tuberculin in the sweat of phthisical patients. Lancet, 15. Jan. 1898.

786. Samuel, Über die Prinzipien der Kochschen und der Liebreichschen Tuberculosebehandlung. Sitzungsbericht des Vereins für wissenschaftl. Heilkunde. Sitzung vom 16. III. 1891. Deutsche med. Wochenschr. 1891.

787. Sandberg, Brit. med. Journ. 1896, Vol. II, pag. 1108.

788. Sarcharjin, G. A., Über die Behandlung der Tuberculose mit Tuberkulin. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 30.

789. Saruntowski, V., Beiträge zur Tuberculose von „Wolff“ in Görbersdorf. Wiesbaden 1891.

790. Sattler, H., Über die Wirkung des Tuberkulins auf die experimentelle Tuberculose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 1 und 2.

791. — „ Über die Behandlung der verschiedenen Formen der Konjunktivaltuberculose mit Tuberkulin nebst experimentellen Untersuchungen über die Wirkung derselben. Sitzungsbericht der Heidelberger Ophthalmol.-Vers. 1891, pag. 33.

792. Sawyer, The use of specific products of tubercle bacilli in the treatment of tuberculosis. Zeitschr. für Tuberculose- und Heilstättenwesen 1905, Bd. VIII, pag. 3.

793. Schäfer, Erfahrungen über die Behandlung mit Tuberkulin im Kgl. Zuchthause Kaisheim. Münchener med. Wochenschr. 1893, Nr. 34.

794. Schaffranek, Ein Fall von Lupusheilung durch Tuberkulininjektion und gleichzeitige innerliche Verabreichung von Hydrarg. bichlor. corrosivum. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 43.
795. Schede, M., Zur Behandlung des Lupus mit Kochschen Injektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 49.
796. — „ Über die Erfolge des Kochschen Verfahrens bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose. Vortrag vom XX. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom 20. April 1891. Sep.-Ausg.
797. Scheubé, Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 36.
798. Scheuber, A., Über die therapeutische Verwendung des Tuberkulins R. Arch. für Dermat. und Syphilis 1898, Bd. XLII, pag. 215, 378.
799. Schieck, Bela, Die diagnostische Reaktionen im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1905, Bd. LXI, Heft 6.
800. Schieck, Franz, Klinische und experimentelle Studien über die Wirkung des Tuberkulins auf die Iristuberkulose. Gräfes Archiv, Bd. L, pag. 2.
801. — „ Archiv für Ophthalmologie, Bd. L, Sep.-Ausg.
802. Schies, Bay und Kurtulis, Über die Resultate von 48 mit Tuberkulin behandelten Tuberkulösen. Zeitschr. für Hyg. 1893, Bd. XV, pag. 229.
803. Schiller, Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 50.
804. Schimmelbusch, C., Mikroskopische Befunde bei Tuberkulose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute nach Anwendung des Kochschen Mittels. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 6.
805. Schlossmann, Verhandl. der Gesellschaft für Kinderheilkunde. Karlsbad 1902.
806. Schlüter, Rob., Über den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 8.
807. Schmid Adolf, Bemerkungen zur Diagnose der Lungensehwindsucht. Deutsche med. Wochenschr. 1903, No. 40.
808. Schmidt Hans, Erster Bericht über die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 1.
809. Schmorl si Geipel, Verhandl. der pathologischen Gesellschafts 1904.
810. Schnabel, Centralbl. f. die gesamte Therapie, Oktober 1897.
811. Schneidemühl, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 46.
812. Schneider J. Tuberkulose und Tuberkulin. Memorabilien 1891, Bd. XXXV, pag. 4.
813. — „ Tuberkulinversuche am pharmakologischen Institut der tierärztl. Hochschule zu München. Jahresber. der tierärztl. Hochschule zu München 1896-97, pag. 73.
814. Schneider, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 10, 11.
815. Schnitzler, Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 50.
816. Schnoeller, Theoretisches und Praktisches über Immunisierung gegen Tuberkulose nebst Statistik über 211 mit Denyssohem Tuberkulin behandelten Lungenkranken. G. F. Schmidt, Strassburg i. E. 1905.
817. Schoeler, Zweite Versammlung der Tuberkulose-Ärzte zu Berlin 1904.

818. Schrader. Jahresbericht der Heilstätte Losiau 1901.
819. — „ Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten 1903, Bd. XI, III.
820. Schrieber. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 8.
821. — „ Ref. Med. der Gegenwart 1898, No. 2.
822. — „ Tuberkulinversuche bei älteren Kindern und Neugeborenen. Deutsche med. Wochenschr. 1898, No. 51.
822. Schröder G. Ueber das neue Tuberkulin. Münchener med. Wochenschr. 1897, No. 29.
824. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose 1902, Bd. III, Heft 4.
825. — „ Jahresbericht der Heilstätte Schönberg. Stuttgart 1904.
826. — „ Zeitschr. f. Tuberkulose 1905, Bd. VI, Heft 5.
827. Schüle. Ueber die probatorische Tuberkulininjektion. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 1903, Bd. II, Heft 1, pag. 69.
828. Schüle r. Jahresbericht d. Heilstätte Waldbreitbach 1903.
829. Schultze. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 1.
830. — „ Kurze Mitteilung über das neue Kochsche Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 28.
831. Schurig, Ueber die diagnostische und therapeutische Anwendung des alten Tuberkulins in der Armee. Verh. d. Ges. deutscher Naturf. und Ärzte, Kassel 1903, Teil 2, Hälfte 2, pag. 699.
832. — „ Ueber die diagnostische Anwendung des alten Tuberkulins. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1903, Heft 10, pag. 699.
833. de Schweinitz E. A. The attenuated bacillus tuberculosis, its use in producing immunity to tuberculosis in guinea-pigs. Med. News 1894, Bd. LXV, pag. 23, (Dec).
834. de Schweinitz E. A. și Dorset Marion. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1896.
835. — „ Somme products of the tuberculosis bacillus and the treatment of experimental tuberculosis with antitoxic serum. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1897, No. 8 și 9.
836. Swimmer Ernst Die Behandlung mit Kochscher Lymphe vom dermatologischen Standpunkte aus beurtheilt. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 1.
837. Sciallero. Il Policlinico 1914, No. 66.
838. Sechi F. Di un caso di lupus eritematoso guarito con le iniezioni ipodermiche di tubercolina Koch. Rif. med. 1893, Vol IX, pag. 169.
839. Seeligmann L. Ueber einen Fall von genital- und Hauttuberkulose behandelt mit Tuberculinum R. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 30.
840. Seemann. Plyn Koch'a chorobach chirurgieznych. Gazeta Lekarska 1891, pag. 8.
841. Sehrwald Ernst. Hautnekrose nach Tuberkulin injection. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 39.
842. Seibert A. Zur Anwendung des neuen Tuberkulins. New-Yorker med. Monatschr. Juni 1897, Bd. IX, pag. 6.

843. Seiler F. Les nouvelles tuberculines du Dr. Koch. Schweizer Wochenschr. f. Chemie und Pharmakol. 1897, No. 22.
844. Semmer E. Sur la valeur diagnostique de la maléine et de la tuberculine. Archives des Sciences biol. de St. Pétersbourg 1891, Tome III pag. 2.
845. Semmola. Die Serumtherapie der Tuberkulose. Wiener med. Presse 1896, No. 3.
846. Senator. Klinisches Jahrbuch Berlin 1891, Ergänzungsband.
847. Senn N. Away with Koch's lymph. Philadelphia med. News Juni 1891, No. 23.
848. Servaes C. Bemerkungen über die Gefährlichkeit der probatorischen Tuberkulinimpfung. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 1904, Bd. II, Heft 3, pag. 243.
849. Seydel. Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren aus der chirurg. Abteilung des kgl. Garnisonlazarettes München. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 11.
850. Siegmund P. Zur Stellung des Arztes zur Tuberkulinbehandlung. Therap. Monatshefte 1891, Bd. V, pag. 8.
851. Singer Gustav. Zur Behandlung des Lupus mit Kochschen Injektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 50.
852. — „ Wiener med. Presse 1891, B. XXXI.
853. Siroc Oct. Sérothérapie, diagnostic précoce de la tuberculose. Gaz. des Hop. 2-97, No. 132.
854. Sławyk. Die bisherigen Erfahrungen mit Tuberkulin R auf der Kinderstation der Charité, Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 34.
855. Smidt. Beiträge zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion. Münchener med. Wochenschr. 1904, No. 18.
857. — „ Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1891, No. 1.
858. Sokolowsky A. Grzeczne ewroczemie warpi lezone pynem Koch'a. Gazeta Lekarska 1891, pag. 468.
859. Sømme J. Det nye tubercul. dets virkemaade og dosering. Norsk Mag. 4. R. 1898, Vol. XIII, pag. 1.
860. Sonnenburg E. Das Kochsche Heilverfahren kombiniert mit chirurgischen Eingriffen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 1, 3. — Wiener med. Blätter 1891, No. 2.
861. — „ Weitere Mitteilungen über die chirurgische Behandlung der Lungencavernen. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6.
862. Spengler. Korrespondenzbl. f. schweizer Ärzte 1897, pag. 604.
863. — „ Korrespondenzbl. f. schweizer Ärzte 1898, pag. 140.
864. — „ Tuberkulinbehandlung im Hochgebirge Davos. Richtersche Buchdr. 1900.
865. Spengler C. Vorläufige Mitteilung über eine kombinierte Tuber-

kulin-Tuberkulocidinbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 14, Sep.-Ausg.

866. — „ Resultate einer kombinierten Tuberkulin-Tuberkulocidinbehandlung. Verhandl. des XI Kongresses für innere Medizin 1892, pag. 420.

867. — „ Ueber die behandlung tuberculöser Meerschweinchen mit Originaltuberkulin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten 1897, No. 2

868. — „ Ein Beitrag zur Tuberkulinbehandlung mit TR. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 36.

869. — „ Ueber Tuberkulinbehandlung. Davos 1897.

870. — „ Zur Diagnose der geschlechtlichen Tuberkulose. Davos. 1900.

871. — „ Klassenstadieneinteilung der Lungentuberkulose und Phthise und über die Tuberkulinbehandlung. Festschrift für Robert Koch, Jena 1903.

872. — „ Ein neues immunisierendes Heil-Verfahren der Langenschwindsucht mit Persucht tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1905, No 31, 34.

873. Spiegel Albert. Erfahrungen mit dem neuen Tuberkulin TR. Münchener med. Wochenschr. 1897, No. 51.

874. Springhorpe J. W. A plea for the re-use of tuberkulin. Glasgow med. Journ. 1896, No. 5, Nov.

875. Stark H. Zur behandlung mit Tuberkulin R. Münchener med. Wochenschr. 1898, No. 17.

876. Staub Alfred. Beitrag zur Anwendung des Tuberkulins bei Lupus erythematoses und Lupus vulgaris. Archiv für Dermat. u. Syphilis 1891, No. 6.

877. Steele J. Dutton. A review of the literature of Koch's Tuberkulin R. Proceed. of the pathol. Soc. of Philad, 1893, Vol. 1, pag. 3, Januar.

878. Stempel Hermann. Ueber Versuche mit dem neuen Tuberkulin. Münchener med. Wochenschr. 1897. No. 48.

879. Stepanow. Anwendung des Tuberkulins in der Praxis. St. Petersburger Archiv für veterin. Med. 1893, Bd. II, pag. 231.

880. Stern Max. Zur Frage der „Tuberkelbazillen im Blute nach Tuberkulininjektionen“. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 23.

881. Sternberg. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung toter Tuberkelbazillen. Centralbl. für allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie 1862, No. 19.

882. Sternthal. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Braunschweig, 1897.

883. Stinzing. Münchener med. Wochenschr. 1891, pag. 167.

884. Straus. Über die Wege zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 25.

885. Strauss, und Gamaleia. Arch. de med. experim. 1891, No. 6.

886. Strauss und Teissier. Sem. med. 1893, pag. 364.

887. — „ Congr. pour l'etude de la tuberculose 1893.

888. Stroebe, H. Über die Wirkung des neuen Tuberkulins TR auf Gewebe und Tuberkelbazillen. Experimentelle Untersuchungen Jena 1898.

889. Sutherland. Journ. of Tuberkulose 1899. Juli.
990. Tangl, F. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 19. Sep.-Ausg.
891. Tauszk. Fr. Kochs Tuberkulin R. Ungarische med. Presse 1898, Bd. III, pag. 4.
892. Tavel. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1888, No. 10.
893. — „ Über das Tuberkulin. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1898, pag. 481.
894. Taylor, G. G. Stafford. Short notes on the treatment of lupus vulgaris with TR-tuberkulin. Brit. med. Journ. 1898. No. 9. Juli.
895. Terre, L. B. Recherches expérimentales sur la valeur diagnostique du sérum artificiel dans la tuberculose. Gaz des Hop. 1898, No. 82.
896. — „ Kongr. Dijon 1902. Ref. Centralbl. für Bakt. u. Paras 1903, Bd. XXXIII.
897. Thiebierge. Le traitement du lupus valgaire par les injections de lymphé de Koch. Ann. de Dermat. et de Syph., 3 Sér. 1890, Tome I, pag. 12.
898. Thiersch. Bericht über das Kochsche Mittel und Vorstellung von Kranken. Münchener med. Wochenschr. 1890, No. 21.
899. Thomas. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1891.
900. Thorner, Ed. Über die Tuberkulinbehandlung eines an Syphilis und Tuberkulose leidenden Kranken. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 25.
901. Thorner, M. The treatment of tuberculosis laryngitis with modified tuberculin. Med. News, Jan. 1898, Vol. LXII, pag. 88—90.
902. — „ Über den Gebrauch des Tuberkulins in vorgeschrittenen Fällen von Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 37.
903. Tizzoni, G. und Centanni, E. Sull' esistenza, di un principio immunizzanti contro la tuberculose nel sangue di animali sottoposti alla cura di Koch. Rif. med. 1891, Vol. VII, pag. 283.
904. — „ Über das Vorhandensein eines gegen die Tuberkulose immunisierenden Prinzips im Blute von Tieren, welche nach der Methode von Koch behandelt worden sind. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk 1892, Bd. XI, pag. 82.
905. Trendelenburg, Klinisches Jahrbuch Berlin 1891, Ergänzungsband.
906. Trojanow, A. A., Über die Behandlung der Tuberkulose nach dem R. Kochschen Verfahren. Boln. gas. Botk. 20—27. Petersburger med. Wochenschr., Russ. med. Literatur 1891, No. 7.
907. Trudeau, E. L. und Laidwin, E. R.. The need of an improved technic in the manufacture of Koch's TR-tuberculin. New York med. News 28 Aug. 1897.
908. — „ A. resume of experimental studies on the preparation and effects of antitoxic serum in tuberculosis. Transact. of the Assoc. of Amer. Phys. 1898.
1908. — „ Experimental studies on the preparation and effects of antitoxins for tuberculosis. Amer. Journ. of the med. Sc. 1898, Vol. 116, pag. 692.
910. Trudeau, E. L., Baldwin, E. R. und Kinghorn, studies on the tuberculin reaction. Journ. of med. research. 1904, Vol. 12, No. 2.
911. Trudeau und Pfeiffer, Fortschr. d. med. 1898, No. 43.

912. Truhart, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 36, 37, 38.
913. Tschistowitsch, N., Über die morphologischen Veränderungen des Blutes bei der Kochschen Flüssigkeit. Berliner med. Wochenschr. 1891, No. 34.
914. Turban, Beitr. z. Klinik der Lungentuberkulose Bd. II, Heft 3.
915. — „ Beitr. z. Klinik der tuberkulose Wiesbaden (Bergmann).
916. — „ Zit. n. Freymuth. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 43.
917. Tusa, S., Sulle alterazioni istologiche riscontrate in un caso di lupus eritematosus durante la cura di Koch. Archiv ital. di Clin. med. 1891, Vol. XXX, pag. 3.
918. Tuwim, Raph., Eine bequeme Methode der Aufbewahrung und Verdünnung des Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 49, Beilage.
919. Tyson, Philadelphia med. times 1884, Vol. 14.
920. Unna, P. G. Über die Verwendung des Tuberkulins bei der Lupusbehandlung und einige neue Mittel gegen Lupus. Monatschr. für prakt. Dermatol., 15. April 1891, Bd. XII, pag. 8.
921. — „ Über Autotuberkulinisation bei Lupus. Berliner med. Wochenschr. 1891, No. 25.
922. Ungar, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 2.
923. Unverricht, Peterburger med. Wochenschr. 1891, No. 2.
924. Varese, A. Pienna, G. La tuberculina Koch nella cura della tubercolosi. Archiv. ital. di Clin. med. 1891 Vol. XXX, pag. 5.
925. Verrenil, Gaz. de Hop. 1891.
926. Vesely, Antonín, Des effets des produits du bacillo de Koch sur la tuberculose humaine et sur la tuberculose expérimentale. Gaz. hebdomad. Tome LXIV, pag. 89.
927. — „ Über die Wirkungen verschiedener Produkte des Tuberkelbazillus auf die menschliche und experimentelle Tuberkulose. IV. bull. intern. med. Prague 1897, pag. 39—42.
928. Viquerat, A. Zur Gewinnung von Antituberkulin. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1896, Bd. XX, pag. 18, 19.
929. — „ Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1899, Bd. XXVI.
930. Virchow, R. Demonstration zum Kochschen Heilfahren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 4, 5, 6, 9; 1883 No. 5.
931. — „ Über die Wirkung des Kochschen Mittels auf innere Organe Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3.
932. — „ Demonstration in der Diskussion zu dem Vortrag des Herrn B. Fränkel: Über die Anwendung des Kochschen Mittel bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 4.
933. — „ Bericht aus dem pathol. Institut in Berlin über die Wirksamkeit des Kochschen des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klinisches Jahrbuch Berlin 1891, Ergänzungsband.
934. Vissmann, W. Wirkung toter Tuberkelbazillen dundes Tuberku-

lins auf den tierischen Organismus. Virchows Archiv 1892, No. 1; Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 28.

935. Vogl, Mitteilungen klinischer Erfahrungen mit dem Kochschen Heilverfahren im Garnisonlazarett München. Münchener med. Wochenschr. 1891, No. 9, 10, 11.

936. Waelisch, Untersuchungen über die Wirkung des Tuberkulins R auf lupöses Gewebe. Archiv. f. Dermat. u. Syph. 1898, Bd. XLIV, pag. 359.

937. Wassermann-Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906.

938. Watson-Cheyne, De la tuberculine dans ses rapports avec la chirurgie de la tuberculose. Gaz. de Paris 1891, No. 43. Lancet 1896. Tome I, pag. 13.

939. Weber, Bericht über die Impfungen mit Kochscher Lymphe im Jahre 1890. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 4.

940. — „ Klinisches Jahrbuch, Berlin 1891. Erg.-Bd.

941. Mc. Weeney, Edm. J., Histology of tubercular tissues treated by Kochs tuberculin. Dublin Journ., Juni 1891, Vol. XCI.

942. Wegener, Über die Tuberkulinsinspritzung, insbesondere die Zweckmäßigkeit derselben in den Heilstätten der Versicherungsanstalten. Zeitschr. f. Tuberk. 1904, Bd. VI, Heft 5.

943. Weigert, Les tuberculines; expérimentation, diagnostic, thérapeutique. Thèse de Lyon 1902. (Centralbl. f. Bakt. u. Paras., Bd. XXXII, pag. 670).

944. Weintraud, Die bisherigen Erfahrungen über Tuberkulin R. Fortschr. d. Med. 1898, Bd. XVI, Heft 2.

945. Weischer, Th., Zur Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen 1905, Bd. VII, pag. 131.

946. Welsch, Untersuchungen über die Anwendung des Tuberkulins R. auf lupöses Gewebe. Archiv f. Dermat. u. Syph. 1899, Bd. XLIV, pag. 359.

947. Weyl, Th., Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6.

948. Whyte, F. W., Boston med. and surg. Journ. 1897, No. 6.

949. Whittaker, J. F., Generalisation from six years use of tuberculin. Brit. med. Journ. 1897, Vol. 2, pag. 1053.

950. Wiesel, J., Beiträge zur Statistik und Klinik der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. V, Heft 4.

951. Winchester, Boston med. and surg. Journ. 1891, Vol. CXXXI, Heft 3.

952. Wörner, Über das TR-Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr. 1898, No. 30.

953. Wolbach, S. B. u. Harold, Ernst C., Experiments with tuberculins made from human and bovine tubercle bacilli. Journ. of med. research. 1904, Vol. XII, No. 3, pag. 295.

954. Wolf, Versammlungen der Tuberkulose-Ärzte.

955. Wolff-Eisner, A., Centralbl. f. Bakteriologie 1904, Bd. XXXVII.

956. Wolff, Julius, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 5).

957. — „ Mitteilung zu der Diskussion über den Vortrag des Herrn B.

Fränkel: Über Anwendung des Kochschen Verfahrens bei Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 7.

958. Wolff Julius. 2. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin 1904.

959. Wolfer. Sitzungen der Prager Aerzte-Gesellschaft.

960. Wright A. E. și Douglas Steward R. On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids, and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoculations of a tubercle vaccine.

961. Würtzen. Tuberkulosis, Vol III, pag. 2.

962. Yamagiva. Versuchrezultate über die Wirkung des Tuberkulins auf die Impftuberkulose des Meerschweinchens und Kaninchens. Virchows Archiv 1892, Nr. 2.

963. Zahn Georg. Württemberg. Korrespondenzbl. 1885, No. 17.

964. Ziegler E. Ueber die Heilwirkung des Tuberkulins. Vortrag auf dem X. Kongress für innere Medizin in Wiesbaden 1891. Ref. im Centralbl. für allgem. Pathologie u. path. Anatomie 1891, Bd. II, pag. 4. Seper.-Abd.

965. Ziemssen v. Münchener med. Wochenschr. 1890.

966. — „ Münchener med. Wochenschr. 1898, No. 1.

967. Zimmermann. Ueber den Heilwert der neuen Kochschen Tuberkulinpräparate O und R. Centralbl. für allgem. Pathol. und path. Anatomie 1898, No. 12.

968. — „ Experimentelle und anatomische Untersuchungen über die Einwirkung der neuen Kochschen Tuberkulinpräparate „O“ und „R“ auf den Verlauf künstlich erzeugter Augentuberkulose beim Kaninchen. Ophthalmol. Klinik 1899, No. 8, 9 și 10.

969. Zügler W. Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 4.

970. Zupnik L. Über die Tuberkulinreaktion. Archiv für klin. Med. 1903. Heft 1 — 3.

971. — „ Münchener Med. Wochenschr. 1903, Bd. II, pag. 1219.

II

SUPLIMENT I

972. Aradie J. L'épreuve de la tuberculine dans le diagnostic des affections tuberculeuses et non tuberculeuses. Compt rend. de la Soc de Biol. 1902 No. 34.

973. Adami J. și Martin C. F. Report on observations made upon the cattle at the experimental station at Outremont, P. Q. recognized to be tuberculous by the tuberkulin test. Ottave. Gov. Printing bureau 1900.

974. Adler Richard. Erwiderung auf die Bemerkungen zur Tuberkulinbehandlung von Doc Dr. Münzer. Prager med. Wochenschr. 1903, No. 46.

975. Anders J. M. The value of the tuberculin test in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *New-York Med. Journ.* 1900, Vol. XXI, No. 20.
976. Arloing. Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac. Paris 1902, Anclin et Houzeau.
977. Arloing a. Courmont. De l'agglutination du bacille de Koch. *Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen* Bd. I, Heft. 2.
978. — „ Sur la valeur de la séro-réaction pour le diagnostic précoce de la tuberculose. *Presse med.* Tomo VIII, pag. 73.
979. — „ Wert der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1900, No. 48.
980. Arloing S. u. Descos A. Des toxones de la tuberculine. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1911, No. 40.
981. — „ Des toxones de la tuberculine et de leur influence sur le développement de la tuberculose expérimentale. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1902, No. 2 u. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* 1902, No. 1.
982. Aufrecht. Erfolgreiche Anwendung des Tuberculins bei fiebernden Phthisikern. 77. *Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte Meran 1905.*
983. Bär A. Die Spitalsbehandlung der Lungentuberkulose. *Wiener med. Wochenschr.* 1904, No. 33—35.
984. Baker S. J. The treatment of tuberculosis. *Lancet* 1901, Okt.
985. Baldwin. *Journ. of Amer. Assoc.* 1904, No. 22.
986. Banelier. Ueber die Auswahl der Lungenkranken für die Heilstättenbehandlung. *Monatsschr. f. Unfallheilk.* 1901 No. 9.
987. Baradat. Remarks on tuberculosis and its treatment. *Boston Med. Journ.* 1901 u. *Dublin Journ.* 1901, Okt.
988. Bardeleben. Siehe Guttstadt: *Klinisches Jahrbuch 1891. Erg. Bd.*
989. Barth. Beziehungen der Tuberkulinsensibilität zum tuberkulösen Prozeß. 77. *Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Meran 1905.*
990. Bauer. 2. Jahresbericht der Heilstätte „Engelthal“ des Nürnberger Heilstättenvereins für 1901.
991. Bauermeister. Ueber die wichtigsten bekannten Tuberkuline, ihre Herstellung, ihre Unterschiede. *Archiv f. wissenschaftliche u. praktische Tierheilkunde*, 1900, No. 4—5.
992. Bäumler C. Lungenswindsucht und Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1900, No. 21.
993. — „ Die Behandlung der Tuberkulose im 19. Jahrhundert. *Berliner klinische Wochenschr.* Bd. XXXVII, No. 14.
994. Beneden. van A. Temperature et tuberculine. *Le Scapell* 1902, No. 31.
995. Benda. In der Diskussion der 2. *Versammlung der Tuberkulose-Ärzte.* Berlin 1904.
996. Bernheim Samuel. *Traité clinique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire.* Paris 1901.
997. Bernheim Samuel și Quentin de Paris. *Traitement de la tu-*

berculose par l'emploi combiné de la tuberculine et des éthers du créosot
 Presse méd. de Belg. 1903, No. 55 u. Bull. gén. de théor 1903.

998. Bertheraud. Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les
 jeunes enfants. Gaz. hebd. 1900, April; Gaz de Hop., März.

999. Billroth și Eiselsberg. Cit. nach Cornet.

1000. Blum M. Die Tuberkulinfrage einst und jetzt. Inaug.-Dissert. Würz-
 burg 1901.

1001. Bocuf, Tuberculines. Presse méd. de Belg. 1801, No. 28; Journ.
 méd. de Bruxelles 1901, No. 29.

1902. Boëgard van și Klynens d'Anvers. Diagnostic précoce
 de tuberculose pulmonaire. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen Bd. 1.

1003. Bordet. Annales de l'Institut Pasteur.

1004. Brandenburg Kurt. Die Auswahl der Kranken für die Lun-
 genheilstalten und die Frühzeitige Erkennung der Lungentuberkulose in
 der ärztlichen praxis. Berliner klin. Wochenschr. No. 138.

1005. — „ Ueber die Frühdiagnose der Lungentuberkulose und die Aus-
 wahl eer Kranken für die Lungenheilstätten. Med. Reform 1902 No. 42.

1006. — „ Erfahrungen über die Voruntersuchen zur Aufnahme in die
 Lungenheilstätte Graaowsee. Berliner klin. Wochenschr. Bd. 37, No. 16.

1007. Brieger L. Zur Behandlung der Lungentuberkulose. Berliner klin.
 Wochenschr. 1904, No. 15.

1008. Bullock E. A. report on the use of antiphthisin serum TR. Med.
 News, Vol. LXXX, No. 12.

1009. Burghardt. Die Behandlung der Lungenschwindsucht im Kran-
 kenhause und in der inneren Praxis. Berliner klin. Wochenschr. 1900, No.
 27 u. 28.

1010. Casselberg W. E. The tuberculin test. Med. News 1901. Bd.
 LXXIX, No. 15.

1011. M. Caskey G. W. Tuberculosis of bronchial glands, tuberculin. Amer.
 Med. 1903. No. 14.

1012. Cattle C. H. Attempts to find a specific remedâ for tuberculosis.
 Practitioner 1005, Vol. LXXIV, No. 4.

1013. Combemal u. Mouton. Le sérum artificiel, moyen de diag-
 nostic précoce de tuberculose polmonaire. Echo med. du Nord, Tome III,
 No. 44. Guz. hebd, Tome XLVII No. 7.

1014. Cole. Zeitschrift für Hygiene.

1015. Courtois-Nuffit. Sur le traitement de ia phthisie pulmonaire.
 Gaz. des Hop. 1900, No. 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21.

1016. Courtois-Suffit u. Levy-Sirugue. Le diagnostic précoce
 de la tuberculose pulmonaire. Gaz des Hop. 1900, No. 11.

1017. Daman. Note sur la valeur de la méthode de Maréchal dans la
 tuberculose pulmonaire. Presse med. belg. 1904, No. 49.

1018. Denison Charles. The uses of tuberculin. Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1902, Vol. XXXVIII, No. 6.
1019. — „ Ten years experience with the tuberculines. The Journ. of Tuberculosis, Bd. III, No. 2.
1020. — „ The specific therapie of tuberculosis. Med. News 1905, Vol. LXXXVI, Nā. 13.
1021. Denys J. Réponse aux objections formulées par M. M. Malvoz et van Beneden contre le traitement de la tuberculose par le bouillon filtré du bacille de Koch.
1022. — „ La tuberculine dans les tuberculeuses. Bruxelles 1902.
1023. — „ De l'action curative des bouillons filtrés du bacille tuberculeux dans la tuberculose pulmonaire. Bull. de l'acad. r. de méd. de belg. 1902. 22 März.
1024. De Renzi, Tuberculosi pulmonare. Rif. med. 1900, No. 1—5.
1025. Derscheid, Sitzung vom 1 April 1901 der Soc. royal des sciences méd. Bruxelles.
1026. Deutsch's. Feistmantel, Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903, Thieme.
1027. Dieudonné Adolff, Schützimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1900. A. Barth.
1028. Dönitz W., Welche Aussichten haben wir Infektionskrankheiten, insbesondere Tuberkulose auszurotten? Berliner klin. Wochenschr. 1900, No. 17 u. 18.
1029. Dornbach, Inaug.-Dissert. Greifswald.
1030. Dubois-Havenith, Sitzung vom 1 April 1901 der Soc. royal de sciences méd. Bruxelles.
1031. Duffield George, A plaec of au earlier diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Phys. and Surg., Vol. XXII, No. 3.
1032. Dunn W. L., Special tids to the early regonition of pulmonary tuberculosis. Amer. Med. Okt. 1903.
1033. Eichberg Joseph, The treatment of consumption at home. Med. News, Vol. LXXVII. Okt.
1034. Eisässer, Einiges über Tuberkulinbehandlung. Ärztl. Mitteilungen aus u. für Baden, Bd. LIX, No. 11.
1035. Engel, Über die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulin. Berliner klin. Wechenschr. 1902, No. 19.
1036. Ferrer P., Contributo alla patogenesis della tuberculosi polmonare e alla sua terapia specifica. Gaz. degli osped. Fasc. XXVI, No.
1037. Flich, Lawrence F. The therapeutic of tuberculosis. Ther. Gaz. 1900, No. 1.
1038. Forsmann. Erfarenheten om tuberculinet sac om diagnostic medel. Hygiea 1901, No. 1.
1039. Fränkel, Albert. Das Tuberculinum Kochii als Diagnosticum. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen. Bd. I, No. 3.

1040. Fränkel, B. Der Stand der Tuberkulosebekämpfung in Deutschland. Denkschrift, dem internationalen Tuberkulosekongress in Paris 1905 vorgelegt vom „Deutschen Centralkomitee zur Errichtung von Heilstätten für Lungankranke“. Berlin 1905, Selbstverlag.
1041. France, E. Mitteilung auf dem Londoner Tuberkulosekongress, 1901.
1042. France. Siehe Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
1043. Frey, Hermann. Zur Therapie der Tuberkulose. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 3903, No. 3.
1044. — „ Einige Bemerkungen zur Vollandschen Kritik der Tuberkulinbehandlung. Neue Therapie 1905, Nr. 1.
1045. Freymuth, Über die diagnostischen Erfahrungen mit Tuberkulin bei Lungenkranken. Allgem. med. Centralztg. 1903, Nr. 16.
1046. Fürst, Ernst, Positiver Ausfall der Tuberkulinreaktion, vorgefälscht durch hysterisches Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 14.
1047. Fuld, Ernsce, Gedanken über die Prophylaxe und Therapie der Tuberkulose. Therap. Monatsschr. Dez. 1902.
1048. Gantz, Mieczslaw, Obery stan nanki o tuberkulinie. Nowiny lek. Poznan. 1904, Nr. 6.
1049. Gerhardt, C., Die Behandlung der Tuberkulose. Therapie der Gegenwart, Bd. II, pag. 55.
1050. Gläser, Kdtzerische Briefe über Tuberkulose. Allgem. med. Ztg. 1903, Nr. 24.
1051. Greene, Chas. Symon, Pulmonary tuberculosis as an insurance problem. Amer. Med. Aug. 1901.
1052. Grundmann, Merkbuch für Tuberkulinproben. Hanover 1902.
1053. Guinard, L., Sur les injections diagnost. de tuberculine; technique, et resultats. Lyon méd, 1902, Mr. 19 u 20.
1054. — „ Les tuberculines de R. Koch, 1902, Tome II.
1055. Hagadorn, The diagnosis and treatment of incipient tuberculosis. Phys. and Surg., Vol XXIV, Nr. 1.
1056. Hager, Zur spezifischen Behandlung der Tuberkulose. Münchener med. Wochenschrift 1902, Nr. 28, 29.
1057. — „ Zur Therapie der Lungenschwindsucht. Berlin, Verlag medicin-Warenhaus.
1058. — „ Diskussion der 2. Vers. der Tuberkulose-Ärzte. Berlin 1904.
1059. Hammer, Die Heilstättenbehandlung der Tuberkulose. Münchener med. Wochenschrift, 1002, Nr. 26.
1060. — „ Diskussion der Tuberkulose-Ärzte, Berlin 1904.
1061. Harbitz, Untersuchungen über Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitungswege der Tuberkulose. Cristiania 1905.
1062. Hippel, V., Deutsche med. Wochenschr. 1897, 1905.
1063. Hocke. Ueber die Behandlung der Lungentuberkulose mit Tuberkulin. Zeitschr. f. Heilkunde 1901, Bd. XXII. pag. 8. 9.

1064. Honl, Iwan. Über die bakteriologische Diagnose der Tuberkulose. Casopis českých lékařů 1904.
1065. Houze. Soc. des sciences med. Bruxelles, Sitzung v. 1 April 1901.
1066. Jakob Paul u. Panwitz, G. Die Entstehung und Bekämpfung der Tuberkulose Leipzig 1901, Thieme.
1067. Jakob Paul u. Rosenberg, A. Die Technik der Lungeninfusion. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, No. 13.
1068. Jakobson, La fluorescence et la tuberculine réaction précoce. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904, Tome LVI, No. 15.
1069. Jaksch R. v. Gedenkrede auf Hermann Nothnagel. Prager med. Wochenschr. 1905, No. 42.
1070. Jolles. Chemie des Tuberkulins. In: „Ott, Chem. Path. d. Tuberk.“ Berlin 1903.
1071. Joseph. Cit. nach Cornet (im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann).
1072. Jourdin, C. u. Fischer. Le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire Maloine, Paris 1902.
1073. Kaminer, S. Zur Frage der Heilstättentherapie. Therapie d. Gegenwart. N. F. Bd. II, Nr. 9.
1074. — „ Über den Stand der Frage nach der diagnostischen Bedeutung der Tuberkulininjektionen. Festschrift f. Senator. Berlin 1904.
1075. Kaminer S. u. Meyer, E. Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Applicationsortes für die Reaktionshöhe bei diagnostischen Tuberkulininjektionen. Verh. des XII. Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1905.
1076. Kinghorn, H. M. Recherches in the action of tuberkulin Journ. of med. research 1900. No. 2.
1077. Kirchner M. Aufgaben und Erfolge der Tuberkulosebekämpfung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, No. 13.
1078. Klemowitz. Die Tuberkulinprobe zur Abwehr der Tuberkulose in der Armee. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, Bd. XL, No. 1.
1079. Koch, Adolf. Jahresbericht des Sanatoriums Sshönberg, 1904.
1080. Koch, Robert. Über Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 7.
1081. Köhler F. Bewertung der modernen Lungenheilstättenbehandlung. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 19.
1082. — „ Jahresbericht der Heilstätte Holsterhausen. Zeitschr. f. Tuberk. 1903, Bd. V, Nr. 1.
1083. — „ Zur Tuberkulindiagnostik nebst Bemerkungen zu Schüles Aufsatz. Beitr. z. Klinik der Tuberk. Würzburg 1904.
1084. — „ Temperatursuggestionen bei Tuberkulösen. Münchener med. Wochenschr. 1904, Nr. 48.
1085. Köppen, Die tuberkulöse Konstitution. 77. Vers. der Naturforscher u. Ärzte, Kassel 1902.

1086. Krämer, C., Die früheste Diagnose der Tuberkulose. Med. Korresp. Bl. des Württemb. ärztl. Vereins 1902, Nr. 23.

1087. — „ Prinzip. der Dauerheilung der Tuberkulose. Tübingen 1904.

1088. — „ Zür Tuberkulosebekämpfung bei den Krankenschwestern. Zeitschr. f. Krankenpflege 1904, Bd. XL.

1089. Kraus, F., Die Erkennung der Tuberkulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1904, Nr. 3.

1090. Krause, P. F., Auf welche Ursache ist der Misserfolg der Tuberkulintherapie des Jahres 1891 zurückzuführen? Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1901, Bd. XXXIII, Nr. 1.

1091. Krautstrunk, Zur Frage der Gleichheit oder Verschiedenheit der Schweinesuchestämme. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1904, Bd. XXXVII.

1092. Kurrer, Todesfall nach Tuberkulininjektion. Med. Korresp.-Bl. d. Württemb. ärztl. Landesvereins, 1904, Nr. 18.

1093. Lame, Louis, Diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire chronique. Thèse de Paris 1901.

1094. Latham, Arthur, A clinical lecture on the early diagnosis of pulmonary consumption, with especial reference to the value of tuberculin. Lancet 1901, Nr. 4087.

1095. Latham, N., The diagnosis and modern treatment of pulmonary tuberculosis. London 1905.

1096. Lenhartz, Die Krankheit der Lungentuberkulose, spezifische Behandlung. In Ebstein-Schwalbes Handbuch der prakt. Medizin 1905.

1097. Levy, Ernst und Hayo Bruns, Über die Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 9.

1098. Maragliano, E., L'antitossina tubercolare. Clin. med. Ital. 1900, No. 10—12.

1099. Marechal, Résultat de la méthode combinée de la tuberculine et du crésote dans la tuberculose pulmonaire, Presse méd. Belg. 1904, No. 28.

1100. Mariani, Juan Manuel, Traitement de la tuberculose pulmonaire par les injections de tuberculine. Presse méd. Belg. 1904, No. 15.

1101. Marmorek, Serum et vaccin antituberculeux. Arch. gén. de méd. 1903.

1102. Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Berlin 1902.

1103. Mattäi, Bedeutung des Perlsuchtuberkulins. Militärarzt, Bd. XXIX, N-rul 7.

1104. Mazzotti, Della tuberculina adoperata a scopo diagnostico. Mem. de Royal Acad. della Sc del Inst. di Bologna 1905, Vol. IX, pag. 403.

1105. Meessen, Deux cas de tuberculose pulmonaire traités par la tuberculine de Denys. Presse méd. Belg. 1901, No. 2.

1106. Meinecke, Referat „Aus dem Gebiete der Bakteriologie“. Zeitschr. für ärztliche Fortbildung 1904, No. 23.

1107. Meissen, E., Zur Heilstättenbehandlung der Tuberkulose. Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 33.

1108. Meissner, In der Diskussion über den Vortrag Aufrecht. Meran 1905.
1109. Middendorpf H. W., Die Ursache der Tuberkulose nach Prof. Dr. Koch und dessen Heilverfahren. Freies hygien. Blatt, Leipzig 1902.
1110. Mircoli, Sull' iperglobulia dei tuberculosi Gaz degli ospedali 1904 N-rul 70.
1113. Möller A., Nach welchen Bedingungen soll die Aufnahme von Lungenkranken in Heilstätten erfolgen. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. IV pag. 2.
1114. — „ Zur Auswahl geeigneter Fälle von Tuberkulose für die Heilstättenbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. I, pag. 2.
1115. — „ Die Behandlung Tuberkulöser in geschlossenen Heilanstalten. Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, Bd. IV.
1116. — „ Bekämpfung der Tuberkulose und Heilstättenwesen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, No. 14.
1117. — „ Die Behandlung der Lungenschwindsucht in Heilstätten. In Fränkels „Stand der Tuberkulosebehandlung“, Berlin 1905.
1118. Nattan-Larriez L., Étude des liquides tuberculeux par la tuberculinréaction indirecte. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904, Tome LVI, N-rul. 4.
1119. Neisser E., Zur Frühdiagnose der Tuberkulose bei der versicherungspflichtigen Bevölkerung. Klinisches Jahrbuch 1902.
1120. — „ Die Schlussabgabe in der Arbeit von Löwenstein u. Rappoport. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose Bd. III, pag. 4.
1121. Neisser, und Pollak, Tuberkulosebüchlein des Stettiner Krankenhauses. Klinisches Jahrbuch 1904.
1122. Nelson, C. D., Experieme with tuberculin. Boston med. Journal Vol. CXLII, No. 24.
1123. Neufeld, F., Spezifisches Mittel. In Fränkels „Stand der Tuberkulosebekämpfung“ 1905.
1124. Nienhaus, Jahresbericht der Baseler Heilstätte 1904.
1125. Van Niessen, Verteidigung meines Protestes gegenüber Kochs Tuberkulosierung gegenüber Spenglers Angriffen. Wiener med. Wochenschr. 1902, No. 30, 31.
1126. Nourney, Praktische Beiträge zur Tuberkulinanwendung. Deutsche Med.-Ztg. 1905, No. 19.
1127. Osler, Diskussion am Tuberkulosekongress in London 1901.
1128. Otis, Edward, Eurther notes upon the diagnostic test of tuberculin. Med. News. 1901, No. 8.
1129. Paris, La tuberculine Béranek dans la tuberculose pulmonaire.
1130. Penrose, Tuberculin obtained from bovine tubercle bacilli cofrasted with tuberculin obtained from the human tubercle bacilli, in their effects on humain patients. Journal of Tubercul. 1901, Vol. IV, No. 4.
1131. Pegurier, A., La méthode de Marechal; emploi combiné de la tuberculine et de composés créosotes dans le traitement de la tuberculose

- pulmonaire; son principe, son innocuité, ses indications. Bull. génér. de thérap. 1904, Tome XCVII, Liv. 4.
1132. Perkins, The diagnosis of incipient pulmonary tuberculosis. Boston Med. and Surg. Journal 1904, Dec.
1133. Pischinger, Jahresbericht der Heilstätte Lohr 1902/03.
1134. Ponzio, La tuberculose pulmonaire, son traitement par une nouvelle tuberculine. Paris 1900.
1135. Rottenger, A critical study of tuberculin. Therap. Gaz. Detroit 1903.
1136. Richer, The sanatorium treatment of tuberculosis. Philadelphia Med. Journal 1901.
1137. Ritter, Johann, Stellung und Aufgaben des Arztes in den Volkshelstätten für Lungenkranke. Handbuch d. sozialen Med. Bd. IV, Teil 3, Fischer, Jena.
1138. — „ Jahresbericht der Heilstätte Edmundsthal 1902.
1139. Roaertson, Tuberculosis and the use of tuberculin. Agricult. Journal of the Cape of good hope 1903, Vol. XXIII, No. 5.
1140. Römisch, Ueber Erfolge mit Tuberkulinbehandlung nach Götschchem Verfahren. Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 46, 47.
1141. Röpke, Die Anlage und Führung des Krankenjournals in der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose 1901, Bd. IV.
1142. — „ Ueber die Frühdiagnose der Lungentuberkulose in der Praxis und die Indikationen zur Heilstättenbehandlung. Ärztl. Sachverst. Ztg. 1904. Nr. 15.
1143. — „ Zur Diagnostik der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Bd. I, pag. 8.
1144. Rosenberg, Zur Serundiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 19.
1145. Rosenberger, Beobachtungen bei Behandlung von Phthisikern mit Tuberkulin. Centralbl. f. innere Med. 1903, No. 19.
1146. Rosenfeld, Ueber Tuberkulineinspritzungen. Med. Korrespondenzbl. p. Württemb. ärztl. Landesv. 1904, No. 38.
1147. Van Ruck, Silvio, The use of tuberculin in medicine. The therap. Gaz. May 1902.
1148. — „ The early diagnosis of pulmonary tuberculosis. Buffalo Med. Journal 1902-03, Vol. XLII, No. 2.
1149. Rudolf, Kombinierte Behandlung der Lungentuberkulose mit Kalk, und Tuberkulin. Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 48.
1150. Rumpf, Ernst, Ueber diagnostischen Tuberkulineinspritzungen. Ärztl. Mitteil. Baden 1901, No. 22, 1902 No. 15.
1151. — „ Über die Auswahl der in die Heilstätten entsandten Lungenkranke. Württemb. Korrespondenzbl., Bd. LXX, No. 17.
1152. — „ Jahresberichte der Heilstätte Friedrichshain.
1153. Rumpf und Guinard, Ueber die Agglutination der Tuberkelbazillen

und die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr. Bd. XXVII, No. 8.

1154. Schmidt, H., Beiträge zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion. Münchener med. Wochenschr. 1904, No. 18.

1155. Schrank, Das Tuberkulin Koch. Zeitschr. d. Allg. östter. Apothekervereins 1901, No. 27—30.

1156. Schreiber, Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.

1157. Schröder, Bemerkungen zu Weiker und Petruschky, Heilstätten- und Tuberkulinbehandlung. Deutsche Med.-Ztg 1902, No. 7.

1158. — „Über neue Medikamente und Nahrungsmittel bei der Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen 1901, Bd. III, pag. 1, 1904, Bd. VI, pag. 5.

1159. — „Zu den Streitfragen in der Pflege der Lungenschwindsüchtigen. Zeitschr. f. Krankenpflege 1904, No. 12.

1160. Schröder und Blumenfeld, Handbuch der Therapie der chronischen Lungenschwindsucht, Leipzig 1904, Barth.

1161. Stand der Tuberkulosebekämpfung in Deutschland im Frühjahr 1904. Herausgegeben von Pannwitz, als Geschäftsbericht des „Deutschen Zentralkomitees zur Errichtung von Lungenheilstätten in Deutschland.

1162. Dasselbe für 1905, herausgegeben von Nietner.

1163. Schüle, Entgegnung auf vorstehende Abhandlungen (Köppen, Kühler, Servaes). Brauer, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. II, pag. 3.

1164. De Schweinitz, Tuberculin and their use. Journal of the Amer. Med. Assoc. 1900, No. 15.

1165. Senator, Über einige ausgewählte Punkte der Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1900, No. 15, 16.

1166. Sessions-Harald, Tuberculin as a diagnostic agent. Lancet, Juli 1901.

1167. Sörgo, Jahresbericht der Heilstätte „Alland“ 1903.

1168. Spengler, Die Diagnose geschlossener Tuberkulose, der Sekundärinfektion, tuberkulose und syphilitische Ophthalmie. Davos 1900.

1169. — „Über das Kochsche TR. und Tuberkolbazillenspliter. Wiener med. Wochenschr. 1902, No. 14.

1170. — „Anatomisch nachgewiesene Tuberkulinleitung einer Miliartuberkulose der Lungen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 1905, Bd. XLVII, pag. 1.

1171. Stiemann, Sitzung vom 1 April 1901 der Soc. des Sciences med. Bruxelles.

1172. Tarchetti, Sull' iperglobulin tubercolare. Gaz. degli Osped 1904, No. 154.

1173. Theilung, Experimentelle Beiträge zur Frage der Agglutination der Tuberkelbazillen und zur Behandlung mit Neu-Tuberkulin (Bazillene-mulsion). Centralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXII, No. 1.

1174. Thildges. Des résultats obtenus par la tuberculine Denys dans a tuberculose pulmonaire. Presse med. Belg. 1903, No. 32—34.
1175. Thoner. Tuberculin und Tuberculose. Leipzig 1901, „Gesundheit“, pag. 1.
1176. Trudeau. The importznce of a recognition of the significance of early tuberculosis in its relation to treatment.
1177. — „Transact of Assoc. of Amer. Phisicians 1901.
1178. Ühthoff. Ein Beitrag zur Behandlung Augenkranker nach dem Kochschen Verfahren. Berliner klin. Wochenschr. No. 7.
1179. Vallee. Sur l'accoutumance à la tuberculine. Ann. de l'Institut. Pasteur 1904, No. 9.
1180. Vinke H. H. Tuberculosis and modern methods for its treatment. Med. News. No. 77. pag. 8.
1181. Volland. Über ein Hilfsmittel zur Beseitigung des chronischen tuberkulösen Fiebers und einige Bemerkung-n zur Tuberkulinbehandlung. Neue Therapie 1904, No. 11.
1182. Wagner. Die Tuberculose des Auges und der Erfolg der Anwendung des Kochschen Tuberkulins bei derselben. Münchener med. Wochenschr. pag. 266.
1183. Weber. On the home treatment of pulmonary tuberculosis. Post-graduate, Vol. XVI, No. 11.
1186. Weicker. Über die Heilstätten und Tuberkulinbehandlung in gegenseitiger Beziehung. Berliner klin. Wochenschr. Bd. XXXIX, No. 4.
1187. — „ Die bisher in Heilstätten erzielten Erfolge. Berliner klin. Wochenschr. 1902, No. 4.
1188. Weigert. De l'Agglutination des bacilles tuberculeux et de son application au traitement des phthisiques. Gaz des hopit 1902, No. 2.
1189. Weintraud. Die Fürsorge für die ambulant zu behandelnten Schwindsüchtigen. Zeitschr. f. Tuberculose u. Heilstättenw. 4902, Bd. IV, pag. 1.
1190. Weismayr. Die medikamentöse und symptomatische Behandlung der Lungentuberculose. Zweite Behandlung durch Bakterien, deren Produkte und Serotherapie. Wiener klin.-therap. Wochenschr. 1902, No. 18, 19.
1191. Weiss Gustav. Die diagnostische und therapeutische Anwendung des Tuberkulins. Centralbl. f. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chirurg. 1906, Bd. IX, No. 11.
1192. Williams. Diskussion am internat. Tuberkulosekongres, London 1901.
1193. Wilson. The treatment of tuberculosis by the tuberculin of Prof. Béranecq of Neuchâtel. Med. Mag. London 1904, No. 2.
1194. Wolff. In der Diskussion d. zweiten Versamml. der Tuberkulose-ärzte, Berlin 1904.
1195. Wood. The Diagnostic value of tuberculin. Jurnal of the Amer. Med. Assoc. 1902. Vol. XXXVIII, No. 16.

1196. Würtzen. Forsög med Tuberkulinbehandling ved Lungentuberkulose. Nordisk Tidskrift, for Therapi 1903.
1197. Zibulski. Auswahl der passenden Fälle von Schwindsucht für die Behandlung in Sanatorien und über die Frühdiagnose der Schwindsucht. Wratschebn. gaz. 1902, No. 40 — 42.
1198. Ziegelroth. Kann man durch Tuberkulininjektionen tuberkulös werden? Archiv f. physiol. u. diätet. Therapie 1901, pag. 3.
1199. Zupnik. Diskussion in Meran, Naturforscherversammlung 1905.
1200. Wiener med. Presse 1890, Bd. XXXI, Heft 49, pag. 1935. Verhandl. der K. K. Ges. der Ärzte in Wien.
1201. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Bd. XVI, No. 50, 1171. Demonstration der Ergebnisse der Versuche mit dem Kochschen Mittel gegen Tuberkulose in den allgemeinen Krankenhäusern in Hamburg.
1202. Ärztliche Mitteilungen für Baden, 1890, 15. Dez., Bd. XLIV, No. 23 in Wien.
1203. Vereinsblatt der Pflüzer Ärzte 1890, Dez., Bd. VI. Zum Kochschen Heilverfahren.
1204. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Bd. XVII, No. 49. Sitzung des ärztlichen Vereins zu Hamburg.
1205. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Bd. XVII, No. 9, pag. 348, No. 15, pag. 534. Sitz der Niederrhein. Ges. für Natur. und Heilkunde in Bonn vom 19 Januar und 23 Februar 1891.
1206. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Bd. XXXVIII, No. 4, pag. 107; No. 6, pag. 159; No. 7, pag. 185; No. 8, pag. 213; No. 10, pag. 271; No. 17, pag. 427; No. 18, pag. 457. Aus den Sitzungen der Berliner med. Gesellschaft.
1207. Münchener med. Wochenschr. 1891, Bd. XXXVIII, No. 6, pag. 114. Sitzung des ärztlichen Vereins in Hamburg vom 3 Februar 1891.
1208. Wiener klin. Wochenschr. 1891, Bd. IV, No. 5, pag. 91; No. 6, pag. 111; No. 12, pag. 233. Sitzungsbericht der K. K. Gesellschaft der Ärzte
1209. Schweizer Korrespondenzblatt 1891, Bd. XXI, No. 4, pag. 108. Sitzung der Gesellsch. der Ärzte in Zürich vom 20 Dezember 1890.
1210. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Bd. XXVIII, No. 32, 33 und 34. Diskussion über die mit dem Kochschen Heilmittel gewonnenen Erfahrungen.
1211. Brit. med. Journal 8. Aug. 1891. Diskussion on tuberculin in relation to surgical tuberculous diseases.
1212. Sächs. ärztl. Korrespondenzbl. 1891, L. 4. Über die in d. Dresdener Krankenanst. bei Anwendung des Kochschen Verfahrens gemachten Beobachtungen.
1213. Brit. med. Journal 8. Aug. 1891, pag. 294. A. Discussion on tuberculin in relation to surgical tuberculous diseases. Vgl. auch Watson-Cheyne, Gaz. med. de Paris 1891, No. 42, 43.

1214. Hygiea 1891, Vol. LIII, pag. 4. Sv. läkarsällsk. forh. pag. 28, Discussion om det Koch'ska medlet mor tuberkulos.

1215. Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 7. Verhandl. d. VIII. vlam. Naturf. u. med. Kongresses zu Antwerpen 1905.

III

SAPLIMENT II

Lucrările apărute asupra tuberculinei în 1907 — 1910

1216. Auclair et Paris. Constitution chimique du bacille de Koch. C. R. Acad. Sciences, 4 Febr. 1907.

1217. Armand Delille. Déviation du complément à la tuberculine. C. R. Biol, 1 Mai 1909.

1218. Arloig S. De l'inf. tbc dans ses rapports avec la réaction à la tuberculine.

1219. Bertarelli E. Imaterial del tuberculo, etc. Riv. di Ig. e di San pubbl. XVIII, 1907.

1220. Burnet E. Rés. à la t. provoqué chez la cobaye tbc. C. R. Biologie, 17 Oct. 1908.

1221. Bertarelli E. Sovra l'immun. dell'nouvo sans colla t. di Koch. La Tubercolosi.

1222. Citron. (Iulius). Ueber Tuberkulose antikörper und das Wesen der Tuberkulin reaktin. Berl. klin. Woch., 1907. p. 1135—1141.

1223. Calmette. Breton et Petit. Infl. de la t. sur la phagocytose in vitro des bacilles tuberculeux. C. R. Biol. 1507, p. 324.

1224. Calmette, Masol et Breton. Propr. lecithinophiles. du b. tbc. et de la tuberculine. Acad. Sciences, 30 Martie 1908.

1225. Calmette et Breton. Abs. de la t. par le rectum. C. R. Biologie, 1908 p. 163.

1226. Cohn S. Komplementbindende. T.-antikörper, etc. Berl. Klin. Woch., 13 Iulie 1908.

1227. Christian M. u. Rosenblat Stéphanie. T.-Antikörper. Münch. med. Woch., 21 Sept. 1908, p. 2032.

1228. Courcoux. Lesions pr. par la chloroformobacilline. C. R. Biologie, 30 Ianuer, 1909.

1229. Cantani. Ueber die antihoxische Wirkung des Iods bei Tbc. Z. für Hyg., 14 Mai 1909.

1230. Danielopolu D. Passage de la tuberculine à travers la membrane du sac de collodion, C. R. Soc. de Biologie No. 7, 1909.

1231 — „ Action de la trypsine in vitro sur la tuberculine précipitée C. R. Soc. de Biologie 1910.

1233. Etienne, Rémy et Boulanjier. Archiv de la t. sur la leucocytoza, etc. C. R. Biologie, 18 Jan. 1908.
1234. Gengou O. Zur Kenntniss der antituberculösen Sensibilisatoren. Berliner klin. Woch. 1906, pag. 1531—1532.
1235. Hamburger. Tuberkulinimmunität. Münchener med. Wochenschr. 20 Oct. 1908.
1236. Hawthorn. Réaction des cobayes tuberculeux aux inoculations de serosités, etc. C. R. Biologie, 16 Febr. 1909.
1237. Laffite-Dupont et Molinier. Rhinoréaction. R. biol. Bordeaux C. R. Soc. Biol., 7 April 1908.
1238. Liguiers. Defaillances de l'inj. de t. Bull. Soc. méd. vêt. 30 Martie 1909.
1239. Lesné et Dreyfus. Le diagnostic de la tuberculose est-il possible par l'anaphylaxie. C. R. Biol., 13 Martie 1909.
1240. Martin et Vandremmer. Bacilles tuberculeux dégraissés. Soc. Biol. 1906, p. 258.
1241. Morgenroth et Lydia Rabinovitch. Die Immunitätsreaktionen tuberculösen Gewebes, etc. Deutsche med. Woch., 2 Mai 1907.
1242. Marie et Tiffenau. Toxicité de la tuberculine chez les mammifères non tbc. C. R. Biol., 6 Febr. 1909.
1243. Manand. Action in vitro de la tuberculine sur les propr. opsoniques du sérum.
1244. Manand. Sur la résistance des cobayes tbc. à la t. C. R. Biologie 1909, 27 Martie.
1245. Nadejde Gr., Acțiunea tuberculinei asupra sistemului nervos, teză București și CR. soc. Biol. 1909.
1246. Schroeder et Mohler. U. S. Depart. of. Agric. Bulletin No. 88 Washington 1906.
1247. Simon et Hans. Recherches des anticorps tbc., etc., C. R. Biologie, 1909, 16 Febr.
1248. Slatineanu et Daniilopolu. Influence du traumatisme cérébral sur la réaction du cobaye normal aux inj. sous cut. de tuberculine C. R. Soc. de Biologie, 1908, pag. 89.
1249. Slatineanu et Daniilopolu. Sensibilisation a l'infection tuberculeuse par une injection préalable de tuberculine C. R. Soc. de Biologie, 1908, pag. 418.
1250. Slatineanu et Daniilopolu. Sérum antituberculineux et fixation du complément C. R. Soc. de Biologie, 1909, pag. 772.
1251. Slatineanu et Ionescu-Mihăiești. Persistance de la tuberculine dans l'organisme de la chèvre. C. R. Sdc. de Biologie, 1908, p. 420.
1252. Slatineanu et Daniilopolu. Réaction des lépreux à la tuberculine, (inj. sous-cut. et ophthalmoréaction) C. R. Soc. de Biologie, 1908, pag. 528.

1253. — „ Réaction de fixation dans la lèpra en employant la tuberculine comme antigène. C. R. Soc. de Biologie, 1908, pag. 530.
1254. — „ Sur la présence de fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisés à la tuberculine. C. R. Soc. de Biologie, No. 1—909.
1255. — „ Présence de fixateur dans les exudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. C. R. Soc. de Biologie, No. 11, 1909.
1256. — „ Sur la sensibilisation du cobaye à l'inoculation intracérébrale de bacilles tuberculeux par une injection préalable de tuberculine. C. R. Soc. de Biologie, No. 14, 1909.
1257. — „ Sur la réaction des lépreux à la tuberculine. (Réponse à la critique de M. Babes, du 18 Mars 1909). C. R. Soc. de Biol., No. 25, 1909.
1258. — „ Sensibilisation des animaux à la tuberculine par une injection sous-cutanée de la même substance. C. R. Soc. de Biologie No. 2, 1910.
1259. — „ Sensibilisation des animaux à la tuberculine par une inoculation intra-veineuse préalable de la même substance C. R. Soc. de Biologie, No. 2, 1916.
1260. — „ Essai de sensibilisation des animaux aux inoculations quotidiennes de tuberculine. C. R. Soc. de Biologie, 1910.
1261. Sensibilité à la tuberculine des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux dépraisés. C. R. Soc. de Biologie, 1910.
1262. Tiraboschi C. Infl. de la tuberculisation sur la sécrétion lactée Rassegna d. Bact. e. sieroterapie, t. III, f. 11 Nov. 1907 și Hyg. de la viande et du lait, Jan. 1908.
1263. Wolff M. u. Mühsam H. Komplementbindende Antistoffe, etc. Deutsche med. Wochenschr. 27 August 1908.
1264. Yamanouchi. Ueber die Anwendung der Anaphilaxie zu diagn. Zwecken, Wiener klin. Wochenschr., 15 Nov. 1908.
1265. — „ C. R. Biol., 28 Martie, 1909.

IV.

OFTALMO-REAȚIUNE

1266. Andeoud. L'ophtalmoréaction à la tuberculine chez les enfants. Rev. med. de la Suisse romande 1907, No. 8; Soc. méd. de Genève, 9. X. 1907.
1266. — „ Ibidem, No. 10.
1267. d'Amore. Ophthalmoreaktion. Rif. med. 1908, No. 5.
1268. Aubaret et Lafon. L'ophtalmoréaction. La clinique ophtal. 1907. No. 18, 25. IX. 1907, p. 270.
1268. — „ et Magne, Jour. de med. de Bordeaux, 15. VIII. 1907.

1269. Austin. and Grünbaum, Royal soc. of. med., Pathol. section, 19. XI. 1907, Proc. vol. I. No. 2, Lancet, 23. XI. p. 1519.
1270. Armando. Ophthalmoreaction. Rif. med. 1908, No No. 6.
1271. Adam. Über Schädigungen des Auges durch die Ophthalmoreaktion und die hierdurch bedingten Kontraindikationen. Med. Klinik 1908, No. 6.
1272. Ausset. Acad. de méd. Paris, 3. III. 08. 300 cas o'ophthalmoreaction à la tuberculeine. Rev. de méd, Avril 1908, No. 4. La Pédiatre prat-1907, I. XII.
1273. d'Andrade. L'ophthalmoreaction de Calmette. Gaz. dos Hosp. do Porto 1902, No. 2.
1274. Arloing. Soc. med. hop. Lyon, 3. XII. 1907.
1275. — „ Soc. de biol. 25. I. 1908. Compt. rend. t. 64, No. 3, p. 128-130.
1276. — „ et Debombourg, Etude sur l'ophthalmoreaction à la tuberculeine. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1908, No. 1, p. 98—110.
1277. Barbier. Complication de l'oculoreaction. Soc. med. des hopit, 7. XII. 07. Ref. Gaz. des hopit. 10. XII. 1907. No. 141.
1278. Bandler. und Kreibich. Dtsch. med. Wochschr. 1907, No. 40.
1279. Bazy. Soc. de chr., 31. VII. 07, Ophthalmoreaction à la tuberculeine. en chirurgie. Bull. soc. de chir., Paris, 6. VIII. 1907.
1280. Bing. H. J. Neuere Tuberkulosereaktionen Hospitalstid. 1907, No. 44. Ref. Munch. med. Wchschr. 1908, No. 7.
1281. Bing. R. Über den Wert der Pirquetschen u. der Wolff-Calmetteschen Reaktion im Kindesalter. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 11.
1282. Blümel und Clarus. Die Konjunktivalreaktion als Diagnostikum. Med. Klinik 1907, No. 50.
1283. Baginshy. Wiederaufleben der Calmetteschen und der Pirquet'schen Tuberkulinreaktion nach Tuberkulininjektion. Berl. med. Ges. 18. XII. 07, Ref. Dtsch. med. Wochschr. 1908, No. 1.
1284. Baldwin. The ophtalmo-tuberculin-diagnostic-test. New York State Journ. of amer. med. assoc. 1907, no. 24.
1285. — „ And Lake. Tuberculin-ophthalmoreaction. Journ. of amer. med. assoc. 1907, no. 24.
1286. Bonnet et Bérard, Ophthalmoreaction de Calmette dans les maladies cutanées et vénériennes. Lyon méd. 1908, No. 4, p. 189—195.
1287. Blum, Über den Wert der Ophthalmoreaktion. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 2.
1288. Béchert, Oculoreaction à l'hôpital cantonal de Lausanne. Rev. méd. de la Suisse Rom. 1908, No. 2, p. 121—130.
1289. Bourget, Rev. de la Suisse Rom. 1907, p. 888; Soc. méd. de la Suisse Rom. 31. X. 1907.
1290. Bonnet, Oculoreaction sans tuberculose; communication interauriculaire sans cyanose. Lyon méd. 1908, No. 14, p. 772—773.
1291. Brons, Über Ophthalmoreaktion. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk., Januar 1908.

1292. Benedetti, Ophthalmoreaktion. Vortrag, 19. Congress. dell' assoc. ottalmolog. italiana Parma, 1.—4. Oct. 1907; Ref. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk. Jan. 1908. — Rif. med. 1908, No. 21.
1293. Brunetière, La Presse méd. Août et Sept. 1907, No. 31. Ophthalmoraéction, son emploi en oculistique. Gaz. hebdom. des Soc. med. Bordeaux, VII. 1907. Ophthalmologie provinc. VIII. 1907.
1294. Baquet. Journ. med. de Bruxelles 1907, No. 50. (Dermatologisch).
1295. Bayard. Die Ophthalmoreaktion nach Calmette bei Kinder. Ztschr. f. ärztl. Fortbildg. 1908, No. 7.
1296. Bylina. Przegląd Lekarski 1908, No. 1.
1297. Bylina. Ruscky Wratsch 1908, No. 13.
1298. Burckharet. Ophthalmoreaktionen Schweiz. Correspondenzblatt 1908, No. 8.
1299. Bjilin. Russk. Wratsch 1908, No. 13.
1300. Buch. Gesellschaft für Natur-u. Heilkunde, Dresden 1907.
1301. Bogdanow. Russky Wratsch 1908. No. 13.
1302. Burnand. Soc. med. de Genève, 9 X. 1907. Rev. med. de la Suisse Rom. 20. X 1907.
1303. Calmette. Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par l'ophthalmoraéction à la tubercuine. Compt. rend. No. 24, Juin 1907, Acad. d. sc. 1907, 17. VI.
1304. — „ Prophylaxie de la tuberculose par la recherche de l'ophthalmoraéction à la tuberculine. La Clinique. 31. VIII. 1907.
1305. — „ Breton et Petit. Comp. rend. de la soc. de biol. LXIII. 206. No. 28.
1306. — „ Et Guérin, Soc. méd. des hôp. 23, et 30. V. 1908.
1307. — „ Sur le diagnostic précoce de la tuberculose par l'ophthalmoraéction à la tuberculine. Bull. méd. 21. 59.
1308. — „ Acad. de méd., Paris, Janv. 1908; Ref. Dtsch. med. Wchschr., Vereinsber., No. 12 p. 536.
1309. — „ Acad. de méd., Paris, 4. II. 1908.
1310. — „ L'ophthalmodiagnostic de la tuberculose et son rôle dans la défense sociale antituberculeuse. Tuberculosis vol. 7, No. 4. Bull. med. sér. 3, t. 59, No. 3, 15. I. 1908.
1311. Chaillois, Société d'Ophthalmologie de Paris, Juillet 1907.
1312. Chaffard, Soc. méd. des hôp., Paris, 22. XI. 1907.
1313. Campeanu, Revista stiintelor med., No. 9, Sept. 1907.
1314. Cassoute, Ophthalmoraéction chez les enfants et en particulier chez les nourissons. Arch. de méd. des enfants, Avril 1908.
1315. Citron, Über Tuberkuloseantikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion, Berl. klin. Wchschr. 1907, No. 36.
1316. — „ Ophthalmodiagnostikum für Tuberkulose. Med. Klinik 1908, No. 19. Berl. med. Ges. 24. VII. 1907. Berl. klin. Wchschr. 1907, No. 33 u. 36. Ref. Münch. med. Wchschr. 1907, No. 34, p. 1710.
1317. — „ Die wissenschaftliche u praktische Bedeutung der Ophthalmoreaktion.

- reaktion. Dtsch. med. Wchschr. 1908, No. 8. Verein f. inn. Med., Berlin, 20. I. 1908.
1318. Cacci, Die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose und die Ophthalmoreaktion. Allg. Wien. med. Ztg. 1908, No. 1 u. 2.
1319. Calcolani, Acad. f. Med. u. Naturw. zu Ferrara, 6. VI. 1908.
1320. Combe, Soc. méd. de la Suisse Rom., 31. X. 1907. Rev. méd. de la Suisse Rom. 20. XI. 1907.
1321. Coderque, Valor diagnostico de la oftalmoreaction par la tuberculina. Rev. de med. y cir. pract. 1908, ano 32, p. 8—13, 52—59, 7. u. 14. I. 1908.
1322. Courmont, Soc. méd. hôp., Lyon, 12. XI. 1907.
1323. Comby, Oculoréaction à la tuberculine chez les enfants. Soc. méd. des hôp. 12. VII., 19. VII., 26. VII. 1907. La Presse méd. 1907, No. 98. Semaine méd. 1907, No. 31. Bull. méd., 20. XI. 1907.
1324. — „ Soc. méd. des hôp., Paris, 24. I. 08.
1325. Collin, Über Nachteile und Gefahren der konjunktivalen Tuberkulinreaktion. Med. Klinik 1908, No. 5.
1326. Cohn, Über die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Berl. klin. Wchschr., 25. XI. 1907, No. 47.
1327. — „ Über lokale Tuberkulinunempfindlichkeit der Konjunktiva. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 17. Verein f. inn. Med., Berlin, 20. I. 1908.
1328. Cornu, Sur la cutiréaction et l'ophthalmoréaction en psychiatrie. Ann. méd. psychol. 1908, No. 2, p. 177—192.
1329. Clark, Journ. of Amer. assoc. 1908, No. 25.
1330. H. Curschmann, Zur Kritik der v. Pirquetschen Kutanreaktion und der Wolff-Eisnerschen Ophthalmoreaktion. Med. Klinik 1908, No. 3.
1331. Damask, Conjunctivitis ekzematosa nach Einträufelung von Tuberkulin. Mittl. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderkr. 1907, No. 14.
1332. — „ Über die Bedeutung der Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Wien. klin. Wchschr. 1908, No. 4.
1333. Dameno, Osservazioni sul valore diagnostico dell'oftalmoreazione alla tubercolina. Gaz. d'Osp. 1909, No. 123.
1334. Doutrépoint, Die neuen Altuberkulinreaktionen. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. Bonn, 8. XI 1907, Ref. Dtsch. med. Wchschr. No. 6. p. 263.
1335. Dufour et Brusle, Ophthalmoréaction à la tuberculine chez les enfants. Soc. med. des hop. 19. VIII. 1907, 19. VII. 22. XI. 1907.
1336. — „ Etude clinique sur l'oculoréaction à la tuberculine. Georg et Co., Genève 1908.
1337. — „ Sur un point particulier de l'oculoréaction: L'oculoréaction en série chez le même individu. Rev. med. de la Suisse Rom. 20. I. 1908, p. 43—47.
1338. Discussion Soc. med. des hop., Paris, Nov. 1907, Ref. Dtsch. med. Wchschr. 1908, No. 2, Bull. de l'Acad. ser. 3, t. 59, No. 8.

1339. Dumarest et Arloing. Journ. méd. français 1907, p. 377. Ophthalmoréaction à la tuberculine. Province med. 13. X. 1907.
1340. Darier. Ophthalmoréaction diagnostic et traitement des tuberculoses oculaires. La clinique ophthalmologique 10. XII. 1907. No. 23.
1341. Detre, Differentielle Tuberkulinreaktion. Wien. klin. 1908, No. 6.
1342. Downes, The tuberculin ophthalmic reaction. The Brit. med. Journ., 7. XII. 1907, No. 2449; Lancet, 7. XII, 1907, p. 1637.
1343. Dembinski, Ueber Calmettes Augenreaktion bei Tuberkulose. Gac. Lec., Nov. 1907, No. 46; Orig.-Art. in Ztschr. f. Tuberkulose, Bd. 12, Heft 2.
1344. Delorme, L'ophthalmoréaction à la tuberculine et l'armée, Bull. méd. 22, 7, 21, I. 1908; Acad. de méd., Paris, 11, et 18. II, 1908.
1345. Derscheid, L'ophthalmoréaction à la tuberculine en Belgique. Gaz. méd. belge, Aout 1907; Ref. Bull. méd. 21, 63.
1346. Detre, Differentielle Tuberkulinreaktion. Wien. klin. Wehschr. 1908, N-rul 6.
1347. Debelut, Ophthalmoreaction à la tuberculine. Thèse de Paris 1908.
1348. Denys, Rev. int. de la tuberculose, Octobre 1907.
1349. Desplats, Ophthalmoréaction. Journ. des sciences méd. de Lille, 10 et 27. VII. 1907.
1350. Dévé, Soc. méd. de Rouen, 14. X, 1907; Normandie méd. No. 21.
1351. Eppenstein, Ueber die Reaktion der Konjunktiva auf lokale Anwendung von Tuberkulin. Med. Klinik 1907, No. 36.
1352. Etienne, Soc. méd. hôp. Paris, 6 XII, 1907.
1353. — „ Ophthalmoreaction persistant longtemps. Compt. rend. soc. de biol. 1908, t. 44, No. 5; Semaine méd. 19. II. 1908.
1354. Exchaquet et Sillig, Soc. méd. de la Suisse Rom., 31. X, 1907; Rev. méd. de la Suisse Rom. 20. XI, 1908. L'ophthalmoreaction, étude pratique et valeur clinique; Leysin. Études de la tub., p. 7—16. Aigle 1908.
1355. Eyre, Wedd and Herz. The tuberculin ophthalmic reaction Lancet No. 4399, p. 1753, 21. XII. 1907.
1356. Eisen. Ueber die Tuberkulin-Ophthalmoreaction. Brauers Beitrag z. Klinik der Tub., Bd. 8, Heft 4.
1357. Erlanger. Ueber konjunktivale Tuberkulinreaktion (Ophthalmoreaktion) bei Augenkranken. Ztschr. f. Augenheilkunde, Bd. 19, Heft 5.
1358. Fabian și Knopf. Weitere Ergebnisse des Konjunktivalreaktion auf Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1908, No. 34.
1359. Filipow. Wratsch Gaz. 1908, No. 9.
1360. Fischer. Die Einträufelung von Tuberkulin in das Auge. Centralblatt f. prakt. Augenheilk. 1908, p. 65 — 68.
1361. Franke. Ueber Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1907, No. 48; Hamb. ärztl. Verein. Sitzg. 1. X, 1907; Ref. Med. Klinik 1907, No. 42.
1362. Ferrand și Lemaire. La Presse méd., 28, IX, 1907.

1363. — „ La Presse méd., 2. XI. 1907.
1364. Ferreira. L'ophtalmoréaction à la Tuberculine dans le diagnostic précoce de la tuberculose humaine. Tuberculosis vol. 7, No. 1.
1365. Floyd, Cleaveland and Hawes. the oftamo-tuberculin react. Journ of med. research 1908, vol. 17, No. 4.
1366. Fertl. Der Wert und die Bedeutung der Ophthamoreaktion mit besonderer Rücksichtnahme auf die militärischen Verhältnisse. Wien. klin. Wochenschr. 1908, No. 11; Wissensch. Vereinig. der Militärärzte der Garnison, Wien, 29. II, 1908; Vereinsber. Dtsch. med. Wochschr. 1908, No. 15.
1367. Fehsenfeld. Ophthamoreaktion, Sektionsergebnis und Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 26.
1368. Freud. Konjunktivale und kutane Tuberkulinreaktion. Wien. med. Wochschr. 1908, No. 22, 23.
1369. Finkelstein. Haut- und Ophthamoreaktionen bei Tuberkulose. Russk. Wratsch 1908, No. 13.
1370. Gaupp. Ueber die Ophthamoreaktion bei Tuberkulose. Dtsch. med. Wchschr. 1908, No. 7.
1371. Grasset und Rimbaud. Ophthamoreaction à la tuberculine. Province med. 13. VII. 1907; Ref. Gaz. de hop. 31 VIII. 1907.
1372. — „ La Presse méd. 10. VIII. 1907.
1373. Griffon. Soc. med. hop. Paris, 25. XI. 1907.
1374. Görlich. Ist die Konjunktivale Reaktion ungefährlich? Münch. med. Wchschr. 1908, No. 26.
1375. Gulland und Williamson. Scottish med. and surg. Journ. April 1908.
1376. Gebhard. Konjunktivalreaktion. Oryosi Hetilap 1908, No. 6.
1377. Haliprè. Soc. med. de Rouen, 8. VII. 1907. Normandie med. 1907, No. 15.
1378. Hans. Die Bedeutung der Konjunktivalreaktion, genannt Ophthamoreaktion, als Diagnostikum des praktischen Arztes 1908. Wien. klin. Wchschr. No. 32.
1379. Hirschler. Ueber den diagnostischen Wert der kutanen und konjunktivalen Tuberkulinimpfungen. Wien. med. Presse 1907, No. 39. Budapesti Orvosi Ujvag 1907, No. 44.
1380. Hegler. Ophthamoreaktion bei Tuberkulose. Nürnb. ärztl. Verein, 5. XII. 1907. Ref. Dtsch. med. Wchschr. No. 9. Vereinsberichte p. 398 u. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 13.
1381. Heinemann. Vergleichende Untersuchungen mit der Konjunktivalreaktion nach Wolff-Eisner und der Salbenreaktion nach Moro. Münch. med. Wchschr. 1908. No. 11.
1382. Harrison Butler. Ophthamoreaktion. Brit. med. Journ. 1908. No. 2468, p. 922, 923, No. 2484.
1383. Hein und John. Allergie und Tuberkulin filtratproben. Wien. klin. Wchschr. 1908, No. 8.

1384. Hammerschmidt, Ophthalmoreaction und Allergieprobe. Med. Klinik 1908, No. 23.
1385. Hörmann, Konjunktivalreaktion bei Genitaltuberkulose. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 26. Gynäkol. Ges., München, 21. V. 1908.
1386. Ioannovics und Kapsammer, Untersuchungen über die Verwertbarkeit neuerer Methoden zur Diagnose der Tuberkulose im Tierversuche. Berl. klin. Wchschr. 1907, No. 45.
1387. Irue et Maillet, Recherches oculistiques sur l'ophthalmoreaction. Rev. gén. d'ophthalm., 30. XI. 1907.
1387. Irimescu, Rev Științelor Medicale 1909.
1388. Irimescu, Revista științelor med. 1907, No. 7, 8.
1389. Krause und Hertel, Kritische Bemerkungen u. Erfahrungen über die Bewertung der Ophthalmoreaktion. Med. Klinik 1908, No. 4.
1390. Klieneberger, Kritische Bemerkungen zur klinischen Bedeutung der Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose. Münch. med. Wchschr. 1907, No. 52.
1391. — „ Die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose, eine zurzeit klinisch und praktisch nicht brauchbare Methode. Dtsch. med. Wchschr. 1908, No. 18.
1392. Kraus, Lusenberger und Russ, Wien. klin. Wchschr. 1907, No. 46 (betr. Typhus).
1393. F. Köhler, Die Ophthalmoreaktion als Diagnostikum bei Tuberkulose. Ztschr. f. Tuberkulose 1908, Bd. 12, Heft 1.
1394. — „ Über Ophthalmoreaktion. Dtsch. med. Wchschr. 1907, No. 50.
1395. Korczewski, Korczynski und Bylina, v. Pirquetsche Tuberkulinimpfung und Calmettesche Konjunktivalreaktion. Przegl. lekarski 1908, No. 1, 2.
1396. Kalt, Verschlimmerung intraokularer tuberkulöser Augenleiden durch Einträufelung von Tuberkulin in den Konjunktivalsack. Soc. d'ophthalm. de Paris, 8. X. 1907; Ref. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk., Nov. 1907.
1397. E. Krämer, Die Verwendbarkeit der Konjunktivalreaktion zur diagnose chirurgischer Tuberkulosen. Beitr. z. klin. Chir. 1908, Bd. 57, Heft 3.
1398. König, Ueber die von Pirquetsche kutane Tuberkulinimpfung und die Ophthalmoreaktion bei lupösen Erkrankungen. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1908, Bd. 89, Heft 3.
1399. Krokiewicz, Ueber die konjunktivale Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908, No. 32.
1400. Lappersonne de, L'oculoréaction présente-t-elle quelques dangers pour l'œil? Presse méd., 7. XII. 1907, No. 99; Rev. franç. de méd. et de chir. 1908, No. 2.
1401. Le Fort, Presse méd. 13, VII. 1907.
1402. Lenoble, Soc. méd. hôp. Paris, 22, XI, 1907; Presse méd. 1907, No. 96.
1403. Lemaire, Presse méd., 2, XI, 1907. Le tuberculin-test de Calmette. Compt rend. soc. biol. 1907, t. 63, No. 29, pag. 330.

1404. — „ Sur l'innocuité relative de l'oculoréaction. La clinique infantile 1. II, 1908, No. 3.
1405. Lépine. Ophthalmoréaction en psychiatrie. Soc. de biol., 27. VII, 1907, 12, X, 1907; Bull. méd. 21, 65.
1406. Lépine și Charpenel. Nouvelles recherches sur l'ophthalmoréaction chez les aliénés. Soc. de biol. 1907, No. 28.
1407. Lesieur, Chalier, Gardère et Bonnet. Soc. méd. hop. Lyon, 12. XI. 1907; Lyon méd. 1907, No. 49.
1408. Léroux et Tranoy. Quelques cas d'ophthalmoréaction à la tuberculine. Bull. méd. 1907, 21, 59.
1409. Létulle. Soc. méd. hop., Paris, 28, VI. 1907.
1410. — „ Presse méd., 3. VII, 1907.
1411. Levy Fritz. eber konjunktivale Tuberkulinreaktion. Dtsch. med. Wchschr., 16. I, 1908, No. 3; Verein f. inn. Med. Berlin, 16. XII, 1907.
1412. Levy S. Beiträge zu den neueren Untersuchungsmethoden zur Erkennung der Tuberkulose. Berl. klin. Wochschr. 1908, No. 5.
1413. Lenhartz. Erfahrungen mit der Calmetteschen Ophthalmoreaktion. Hamb. ärztl. Verein; Ref. Münch. med. Wchschr. 1907. No. 48.
1414. Leber. Klinisches und Experimentelles zur Serodiagnostik der Augenerkrankungen. Ber. üb. die 34. Vers. der ophthalm. Ges. zu Heidelberg. p. 48. Wiesbaden 1908.
1415. Luric. Russki Wratsch 1908, No. 2.
1416. Lemerre. Valeur comparée de la cutiréaction et de l'oculoréaction. Soc. de pédiatrie, 15. X, 1907; Bull. méd. 21, 82.
1417. Long S. H. The ophthalmoreaction of Calmette. Brit. med. Journ. 28, X, II, 1907, p. 1826.
1418. Lesné. Semaine méd. 1907, No. 50.
1419. Lederer. Zur kutanen und konjunktivalen Tuberkulinreaktion. Klin. therap. Wchschr. 1908, No. 26.
1420. Lipc, Wedd and Hertz. Lancet, No. 4599.
1421. Lüdke. Klinische und experimentelle Beiträge zur Konjunktivalreaktion. Centralbl. f. inn. Med. 1908, No. 27, 28.
1422. Lignières. Le diagnostic de la tuberculose des animaux, notamment des bovidés, par l'emploi simultané de l'ophthalmo et de la cutidermoreaction. Rev. de méd. vétér. 1907, t. 81. No. 22. Compt. rend. Acad. sc. 1907, t. 145 No. 22.
1423. Machard. Soc. méd. de la Suisse Rom. 31, X. 1907. Rev. méd. de la Suisse-Rom. 20 XI, 1907.
1424. Mantoux. Ophthalmoréaction chez deux cents non malades. Rev. de la tub. 1908, sér. 2, t. 5 No. 1.
1425. — Ophthalmoreaction chez deux cents sujets sains. Congrès de med. de Paris, Oct, 1907. Presse méd. 1907, No. 85. Bull. méd. 21, 84.
1426. Marique. Ophthalmoréaction. Journ. de Bruxelles 1908, No. 30.
1427. Meissen. Tuberkulinproben und Tuberkulinkuren. Rhein.-westf.

- Ges. f. inn. Med. u. Nervenheilk. 21. VI, 1908, Ref. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 34, p. 1806.
1428. v. Marenholtz. Über die konjunktivale Tuberkulinreaktion. Inaug.-Diss. Leipzig 1908.
1429. Marenti. Tuberkulinaugenreaktion. Rif. med. 1907, No. 46.
1430. Marie et Bourillet. Ophthalmoreaction chez les aliénés. Soc. de biol. 27 VII, 1907. Bull. méd. 21, 65.
1431. Massary et Weil. Soc. med. hop. Paris, 29, XI 1907.
1432. Méry, Armand Delille, Giry. Soc. méd. hop. Paris, 28 XI, 1907.
1433. Métraux. L'ophthalmoréaction à la tuberculine en Suisse. Rev. med. de la Suisse Rom., 20.VIII. 1907.
1434. Mongour et Lande, Ophthalmoréaction à la tuberculine chez les enfants. Bull. méd., 4. IX. 1907. 21, 69.
1435. — „ Et Brandeis, Bull. méd. 1907, p. 867.
1436. Montagnon, Ophthalmoréaction à la tuberculine. Province méd., 20, VII. 1907.
1437. Morax, Soc. méd. hop., Paris, 29. XI. 1907; Ref. Gaz. des hop., 3. XII. 1907, No. 38.
1438. Möller, Verein f. inn. Med., Berlin, 8. II. 1908.
1439. Morelli, Über kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Wien.-klin. Wchschr. 1908, No. 3.
1440. — „ Tuberkulinreaktion nach Calmette und v. Pirquet. Orvosi Hetilap 1908, No. 4.
1441. Mainini. Haut- und Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Münch. med. Wchschr. 1907, Ne. 52.
1442. Mac Lennan, Observations on the ophthalmoreaction on tuberculin. The Brit. med. Journ., 7. XII. 1907, No. 2449, p. 1642—1644.
1443. Mackey. The Boston med. and surg. Journ. 1908, No. 11.
1444. Mitulescu. Beiträge zum Studium der Ophthalmoreaktion. Wien. klin. Wchschr. 1908. No. 20.
1445. Miklaschewsky. Komplikationen von seiten des Auges bei der Calmetteschen Ophthalmoreaktion. Russk. Wratsch 1908, No. 14.
1446. Megias, Über Ophthalmoreaktion. El Siglo Medico, 13. u. 20. VI. 1908.
1447. Netter, Soc. méd. hop., Paris, 22. XI. 1907.
1448. Necker und Paschkis, Die diagnostische Verwertbarkeit der Konjunktivalreaktion in der Urologie. Wien. klin. Wchschr. No. 10, 5. III. 1908.
1449. Nicolas et Gauthier, Cutiréaction et ophthalmoréaction dans diverses dermatoses d'origine tuberculeuse ou non. Lyon méd. 1907, No. 52; Ann. de dermatol. et de syph. 1907, t. 8, No. 12.
1450. Naegeli-Akerblom und Vernier, Ophthalmoreaktion und Tuberkulose. Therap. Monatsh. 1908, Heft. 7.

1451. Necker und Paschkis, Die diagnostische Verwertbarkeit der Konjunktivalreaktion in der Urologie. Wien. klin. Wochschr. 1908, No. 10.
1452. Nastase, La valeur des nouveaux procédés expérimentaux pour le diagnostiquer la tuberculose chez les enfants. Spitalul 1907, No. 14, 15.
1463. Nobécourt et Mantoux, Ophthalmoréaction et cutiréaction dans la tuberculose expérimentale du lapin. Compt. rend. soc. biol. 1907, t. 63, No. 30.
1454. Olmer et Marcel Ferrand, Presse méd., 18. IX. 1907.
1455. Parkes Weber. Brit. med. Journ. 15 II 1908.
1456. Petruschky. Arztl. Verein Danzig. 7, XI 1907; Ref. Disch. med. Wchschr, 1907, No. 52. Vereinsberichte.
1457. Palasne de Champagneux. Quelques considérations sur l'ophthalmoréaction. Arch. de méd. navale 1908, No. 2.
1458. Plehn. Die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin als diagnostisches Hilfsmittel, Dtsch. med. Wochschr. 1908, No. 8.
1459. Predteczensky. Praktyczesky Wratsch 1908, No. 1, 2; siehe auch Moskauer dermat. u. venerol. Ges. Praktycz. Wratsch 1907, No. 51.
1460. Painblan. Soc. de méd. du Nord, Nov. 1907.
1461. Polland. Die Gefahren der Ophthalmoreaktion. Wien. klin. Wchschr. 1908, No. 28.
1462. Petit L., Le diagnostic de la tuberculose par l'ophthalmoréaction. Étude clinique et expér. Masson et Co., Paris 1907.
1463. Poulard, L'ophthalmoréaction dans le diagnostic de la tuberculose. Progrès méd. 1907, p. 909.
1464. Prouff. Diagnostic précoce de la tuberculose par l'ophthalmoréaction. Gaz. des hop., 31. VIII. 1907, p. 1061, 1062.
1465. Pryor. The early diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Med. Record 1908, vol. 73, No. 1.
1466. Parker, Calmette reaction. Journ. of Amer. med. assoc. 1908, No. 26.
1467. Purjesz, Besitzt die Ophthalmoreaktion Calmettes den Wert einer spezifischen Reaktion? Wien. med. Wchschr. 1908, No. 32—34.
1468. Polak Daniels, Einige bezwaren der ophtalmo reactich von Calmette. Nederl. tijdschr. 1908, Heft. 1, No. 2.
1469. V. Pirquet, Zur Diskussion über die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 9.
1470. Painblan, L'ophthalmoréaction. Provinciale, Août. 1907.
1471. — „ et Petit, La Presse méd., 18. VII. 1907.
1472. Pes. Vortrag auf dem 19. Congr. della assoc. ottalmolog. italiano Parma, 1—4. X. 1907; Ref. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk., Januar 1908.
1473. Rosenbach, Beitrag zur Konjunktivalreaktion. Berl. Klin. Wchschr. 1908, No. 18.
1474. Rosenberg, Zur Ophthalmoreaktion. Berl. klin. Wchschr. 1908, N-rul 4.

1475. Railliet. Deux nouveaux procédés de diagnostic expérimental de la tuberculose. Rev. de la tub. 1907, sér. 2, t. 4, No. 4.
1476. Rzetkowski, Warsch. med. Ges. 17. IX. 1907; Gaz. lek. Nov. 1907:
1477. Raviart. Ophthalmoréaction en psychiatrie. Compt. rend. soc. biol. 1907, t. 68, No. 34, p. 506 — 508.
1478. Reichmann. Der Wert der Konjunktivalreaktion speziell bei der Hauttuberculose. Med. Klinik.
1479. Reinecke, Ein Beitrag zur kutanen und konjunktivalen Tuberkulinreaktion beim Rinde. Berl. tierärztl. Wehschr. 1908, No. 18 u. 19.
1480. Röpke, Die Ergebnisse gleichzeitig angestellter kutaner, konjunktivaler und subkutaner Tuberkulinreaktionen bei vorgeschrittenen, initialen und suspekten Formen der Lungentuberculose-Brauers Beitr. z. Klinik d. Tub. 1908.
1481. Rosenfeld, Wratschebnaja Gaz. 1907, No. 50.
1482. Römer, Konjunktivale Reaktion. Med. Verein Greifswald, 29. II. 1908. Vereinsber. Dtsch. med. Wehschr. 1908, No. 26.
1483. Rimbaud, Ophthalmoréaction à la tuberculine. Bull. méd. 1907, 21, 71.
1484. Renon, Semaine méd. 1907, No. 50. Soc. méd. hôp., Paris, 6, XII. 1907.
1485. — „ L'ophthalmoréaction et la tuberculinothérapie. Soc. d'études scientif. sur la tub. Mars 1908. Bull. méd. 22. 31.
1486. Sabrazès, L'ophthalmoréaction à la tuberculine. Fol. haematol. 1907, No. 6.
1486. — „ Et Duperie, Gaz. hebdom. des hôp. de Bordeaux, 21, VII. 1907.
1487. Schenk, Ueber die diagnostische Bedeutung der Konjunktivalreaktion bei Tuberculose. Dtsch. med. Wehschr. 1908, No. 3.
1488. — „ Und Seiffert, Die diagnostische Bedeutung der Ophthalmoreaktion bei Tuberculose. Münch. med. Wehschr. 1907, No. 46.
1489. Schubert, Ges. f. Natur- u. Heilkunde Dresden. Münch. med. Wehschr. 1907, p. 2504.
1490. Schmidt, Untersuchungen über die Ophthalmoreaktion. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 2.
1491. Schröder und Kaufmann, Ueber den Wert der Ophthalmoreaktion bei Tuberculose. als diagnostisches Hilfsmittel. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 2.
1492. Sicard et Descomps, Sous-cutic-et ophthalmo-réaction chez l'adulte. Soc. méd. hôp., Paris, 28. VI. 1907.
1493. — „ Soc. méd. hôp., Paris, 29. XI. 1907.
1494. Sillig, L'ophthalmoréaction de Calmette. Sanatoriums de Leysin. Études sur la tub., Aigle 1908, p. 17—24.
1495. Simonin, Soc. méd. hôp., Paris, 22 XI. 1907. Semaine méd. 1907, No. 48.

1496. Souques, Soc. méd. hop., Paris, 24. I. 1908.
1497. — „ et Carvadias, Soc. méd. hop., Paris, 29. XI. 1907.
1498. Soulió. Contribution à l'étude de l'ophtalmoréaction. Bull. med. 1907, 21, 63.
1499. Stadelmann. Verein. f. inn. Med. Berlin. 6. I. 1908; mit Wolff-Eisner, Ref. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 2. p. 98. Verein f. inn. Med. Berlin, 16. XII. 1907, Ref. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 53, p. 2647.
1500. — „ und Wolff-Eisner. Über kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Dtsch. med. Wehschr. 1908, No. 5—7.
1501. Stephenson. The Calmette serum reaction in ophthalmology. Brit. med. Journ. Oct. 1907, No. 2442. The Ophthalmoscope 1907, p. 686.
1502. Siegenbeck van Heukelom. Over der ophtalmo-reactie van Calmette, toegepast bij kinderen. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Jg. 1908; t. H. Heft, No. 2.
1503. Smithies and Walker, Calmette's ophthalmic reaction to tuberculin. Journ. of the Amer. med. assoc. 1908, vol. 50. No. 4.
1504. Sakoraphos. L'ophtalmoréaction à la tuberculine est-elle spécifique? Compt. rend. soc. biol. 1908, t. 64, No. 9, auch Internat. Centralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung 1908, No. 7.
1505. Schiele. Russk. Wratsch 1908, No. 13.
1506. — „ Wehschr. f. Therapie u. Hyg. des Auges, 5. XII. 1907, No. 10 1907.
1506. Siegrist. Zur Frage nach dem Wert und den Gefahren der Ophthalmoreaktion. Therap. Monatsh. 1908, No. 4.
1507. Schulz-Zehden. Die Stellung des Augenarztes zur Ophthalmoreaktion Therap. Monatsh. 1908, No. 4.
1508. — „ Zur Wirkung der Tuberkulineinträufelung auf gesunde und kranke Augen bei Phthisikern. Berlin opathal. Ges. 20. II. 1908, Dtsch. med. Wehschr. 1908, No. 15, Vereinsber.
1509. Stoll. Über Ophthalmoreaktion. Schweiz. Korrespl. 1908, No. 2, p. 51—54.
1510. Stanley Green. The ophthalmic tuberculin reaction. Lancet. 14. XII. 1907, p. 1724.
1511. Seligmann. Arztl. Verein Hamburg, 28. IV. 1908, Ref. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 18.
1512. Satterlee. Journ. of Amer. med. assoc. 1908, No. 26.
1513. Sequeria. 76 Jahresvers. Brit. med. assoc. Sheffield, Juli 1908. Münch. med. Wehschr. 1908, No. 37.
1514. Salvolini, Rif. med. 1907, No. 42.
1515. Stülp. Eine Warnung vor der Ophthalmoreaktion. Klin. Mtsbl. f. Augenheitk, März 1908.
1516. Serafini. Med. Akad. zu Turin, 15. XI. 1907.

1517. Slatineanu, La tuberculine comme moyen de diagnostic dans la tuberculose. Rev. științelor med. 1907, No. 7, 8.
1518. Slatineanu, C. R. de la Soc. de Biologie 1907.
1519. Slatineanu. Réveil de l'oculoréaction par une injection de tuberculine Rev. științelor med. 1907.
1519. Slatineanu, et Danielopolu, Réaction thermique et ophthalmoreaction à la tuberculine chez les lépreux. Comptes. rendus de la Société de Biologie, 1908.
1520. Skorczewski, Tuberkulinimpfungen nach v. Pirquet u. Calmette. Przegląd Lek. 1908, No. 1.
1521. Sokolowski, Ueber die Ophthalmoreaktion bei Tuberkulösen. Ztschr. f. Tuberkulose Bd. 12, H. 2.
1522. Treupel, Kurz Bemerkung zur Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Münch. med. Wschr. 1908, No. 2.
1523. Trousseau, Die ophthalmologische Klinik XII, No. 2. Dangers de l'ophthalmoreaction, Journ. de méd. et de chir. prat., 10. I. 1908.
1524. Thies, Norsk Mag. for Lægevid. 1908, No. 1.
1525. Truc et Maillet, Recherches oculistiques sur l'ophthalmoréaction. Rev. gén. d'ophthalm. 1907, No. 11, p. 481—487.
1526. Teichmann, Über die angeblichen Gefahren der Konjunktivalreaktion. Med. Klinik 1908, No. 26.
1527. Vargas und Moragas, Ophthalmoreaktion bei Kindern. La medicina de los Niños. April 1908.
1528. Verdes-Montenegro, Sur l'ophthalmoréaction. Rev. Ibero-americana de Ciencias, medica, No. 3, Madrid 1908.
1529. Vallée y Aldabalde, Acad. méd.-quir. Espanola, 8. II. 1908; Rev. de med. y cir. práct. 1908, 28. III.
1530. Vallée, Acad. des sciences 1907, 3. et 17. VI; Compt. rend. 1907, t. 144, No. 24.
1531. — „ Oculoréaction et non-accoutumance à la tuberculine. Compt. rend. Acad. sc. 1908, t. 146, No. 3.
1532. Waldstein, Augenärztliche Beobachtungen über die Ophthalmoreaktion mit Tuberkulin. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk. 1908, No. 2, p. 285-291.
1533. — „ Augenärztliche Bemerkungen zur Ophthalmoreaktion mit Tuberkulin. Prag. med. Wchschr. 1908, No. 9.
1534. Wallenfang, Die v. Pirquetsche kutan Tuberkulinprobe und die Calmettesche Ophthalmoreaktion. Ärztl. Verein Düsseldorf, 10. II. 1908, Vereinsber.; Dtsch. med. Wchschr. No. 25, 18. VI. 1908.
1535. Wehmer, Neuere Ansichten und Errungenschaften auf dem Gebiet der Tuberkulose. Reichs-Med. Anzeiger 1908, No. 15.
1536. Wiens und Günther, Untersuchungen über die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Münch. med. Wchschr. 1907, No. 52.
1537. — „ Über Ophthalmoreaktion. Münch. med. Wchschr. 1908, No. 4.

1538. Wolf, Max, Verein f. inn. Med., 20. I. 1908. Kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulin-injection. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 6.
1539. Webster and Killpatrick, Notes on 121 cases tested with Calmette's Tuberculin. Brit. med. Journ. No. 2449, p. 1654.
1540. Wildbolz, Die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion am Tiere. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 11.
1541. Wolff-Eisner. Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose, Brauers Beitr. z. Klinik d. Tub. Bd. 9, Heft. I. Würzburg 1908.
1542. — „ Berlin med. Ges. 15. C. 1907, Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 22, p. 700.
1543. — „ Verein f. inn. Med. 16. XII. 1907. —
1544. — „ und Toichmann. Über die prognostische Bedeutung der Kutun- und Konjunktivalreaktion. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 2.
1545. — „ Die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Ztschr. f. Tuberkulose 1908, Bd. 12 H. 1.
1546. — „ Über Ophthalmoreaktion (richtiger Konjunktivalreaktion). Münch. med. Wchschr. 1908, No. 2.
1547. — „ Kontraindikationen der Ophthalmoreaktion in der Ophthalmologie. Berl. ophthalm. Ges. 16. I. 1908, Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 8.
1548. — „ Bemerkungen zu v. Pirquet. Kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wchschr. 1908, No. 9.
1549. — „ Die differenzierenden Kutantuberkulinreaktion. Wien. klin. Wchschr. 1908, No. 5.
1550. — „ Gefahren der Ophthalmoreaktion und ihre Vermeidung. Wien klin. Wchschr. 1908. No. 33.
1551. Wölffel. Die konjunktivale Tuberkulinreaktion beim Rinde. Berl. tierärztl. Wchschr. 1908, No. 21.

V

SUPLIMENT

Literatura oftalmo-reacțiunei de la 1909, 1 Sept.; literatura întreagă a cuti-reacțiunei, intra-dermo-reacțiunei; etc.

1552. Abrami et Burnet. R. c. à la tuberculine, etc. C. R. Biologie, 22 Iunie și 13 Iulie 1907.
1553. Arloing F. Réaction cutanée a la tuberculine. C. R. Biologie, 22 și 29 Iunie 1907.
1554. — „ R. cut. à la t. C. R. Biologie. 1907.
1555. — „ Nouvelles considérations sur la mécanisme et la valeur spécifique de l'a-r à la t. Biologie, 1908.
1556. Armand Delille. Deviation du complément et cutireaction. C. R. Biol., 1 Mai 1909.

1557. Burnet Et. Réaction cutanée de v. Pirquet. C. R. Biologie, 1907.
1558. Bandler și Kreibisch. Pirquetsche r. Deutsche med. Woch., 8 Oct. 1907.
1559. Badescu S. Intradermoreacție la bovidee. Archiva veterinară, 1909, Martie-Aprilie.
1560. Bang. Das Gellügelstuberkin, etc. Cbl. f. bakt. Orig. 3. Sept. 1909.
1561. Badralexi. Teză asupra oftalmoreacției, București, 1908.
1562. Bulinger. Ueber die Morosche R. Münchener med. Wochenschr. 29 Iunie 1909.
1563. Calmette et Guérin. Sur la valeur spécifique de l'O-diagnostic par la t. C. R. Biol, 23 Mai 1908.
1564. Cannata S. Valore diagnostico della Cuttireaazione tubercolinica. Gaz. d. Osp. e d. Clin. 1907.
1565. Dufour. Cutiréaction à la tuberculine chez les enfants par la methode de v. Pirquet. Bull. Soc. méd. hop., 1907, 14 Iunie.
1566. — „ Ibid. 1907, 28 Iunie.
1567. Daniel. Einige bezwaren tegen de ophthalmoreactie van Calmeth. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, 1908.
1567. Danielopolu D. Sensibilisation de la conjonctive aux instillations répétées de tuberculine. C. R. Soc. de Biologie, 1909.
1568. — „ Ophthalmoreaction aux albumoses chez les tuberculeux. C. R. Soc. de biologie, 1910.
1569. Engel și Baur. Pirquetsche T. r. Berl. klin. Woch., 16 Sept. 1907.
1570. Feer. C. R. in Kindesalter.
1571. Foth. T.-probe nach Moussu et Mantoux. Berl. tierärztl. Woch., 7 October 1907.
1572. Gewin. Pirquets cutane tub. reactie bij Kindern. Nederl. tydschr. v. Geneesk, 1908.
1573. Heim și John. Cutiréaction, Wiener klin. Woch., 6 și 20 Febr. 1908.
1574. Henkelom. Over die ophthalmoreactie, etc. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, 1908.
1575. Irimescu S. Valeur pronostique de l'ophthalmoréaction. Rev. Științelor medicale, 1909.
1576. Köhl. Konj. u. Kut. T. R. beim Kind. Berl. tierärztl. Woch., 4 Febr. 1909.
1577. Klimmer și Kiessig. O. R. beim Kind. Monatshefte für Tierheilkunde t. XX, f. 3, p. 97—132.
1578. Letulle M. L'OR. à la tuberculine. Bull. soc. méd. hop. 28 Iunie; Soc. de Biol. 22 Iunie; Presse méd. 3 I. Iie 1907.
1579. Lignières. Sur un nouveau mode de réaction de la peau à la t., etc. Bull. soc. méd. vét., 1907 p. 514.
1580. — „ Bull. soc. méd. vét. 1907, p. 517.
1581. Lemaire C. R. et O R., C. R. Biologie p. 299 și 330. 1907.
1582. Ligniers. Cbl. für Bakt. Orig. t. XLVI, 1908.

1583. — „ Bull. soc. centr. méd. vét. 30 April, 1909.
1584. — „ Bull. Soc. centr. méd. vét., Mai, 1909.
1585. Moussu. Cutiréaction. Bull. Soc. centr. méd. vét., 1907, p. 373.
1586. Moro. CR mit tuberkulinsalbe. Münch. med. Woch., 7 Ianuarie și 4 Februarie 1907.
1587. Medowikoff. Réaction de v. Pirquet. Roussky Wratsch, 1907, p. 612 — 615.
1588. Meyer Kurt. Komplementbindungsmethode, etc. Deutsche med. Woch., 14 Mai 1908.
1589. Mantoux Ch. Intradermoréaction. Ac. Sciences, 1908.
1590. Moussu et Mantoux. Ac. Sc. 10 August și 14 Sept. 1908 și Bull. soc. méd. vét. 15 Oct. 1908.
1591. Misbach F. Teză. București 1909.
1592. Moussu. Intradermoréaction. Bull. Soc. méd. vét., 1908, 80 Dec.
1593. Marmoreck. Diagnostic de la tbc. par la méthode de la deviation du complément. Presse méd., 2 și 6 Ianuarie 1909.
1594. Moussu. Intradermoréaction. Bull. soc. méd. vét. 30 Martie, 1900.
1595. Matsche. OR bei Kindertuberkulose. Berl. tierärztl. Wochenschr., No. 28, 1909.
1596. Mantoux Sur la tuberculine pour intra-dermoréaction. C. R., Biologie, 3 Iulie, 1909.
1597. Mantoux et Lemaire. Intra-dermoréaction. C. R. Biologie, 31 Iulie, 1909.
1598. Nicolle Ch. R. à la tub. dans la lépre. C. R. Ac. Sciences, p. 364, 12 August 1907.
1599. Nobécourt et Mantoux. OR et CR. C. R. Biologie 1907.
1600. Oppenheim M. Pirquetsche Reaktion. Wiener klin. Wochenschr. 31 — 32, 1907.
1601. von Pisquet. Tuberkulindiagnose durch kutane Impfung. Berl. med. Gesellschaft, 8 Mai 1907.
1602. — „ Réaction cutanée à la t. Berl. med. Gesellschaft, 15 Mai, 1907. Discuția Baginski și Wolff-Eimer.
1603. — „ Kutane T.-reaktion. Wiener klin. Wochenschr., 19 Sept. 1907.
1604. — „ Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Mazern. Deutsche med. Wochenschrift, 23 Iulie, 1908.
1605. Pannizza. Intradermoreazione tubercolosi bovine. La clinica veterinaria, Iunie, 1909.
1606. Pollaci. La reazione locale della tubercolina saggiate su talune mucosa. Lospedale die Palermo 3 April, 1909.
1607. Richter. OR, CR, Vaginalreaction, etc. Z. für Inf.-Krankheiten.
1608. — „ Ibid. p. 243.
1609. Sicard et Descomps. A propos de rapports de la tuberculose avec la rhumatisme chronique progresif. Bull. Soc. méd. Hop., 14 Iunie, 1907.
1610. Sicard et Descomps. Ibid., 28 Iunie 1907.

1611. Slatincanu. Cutiréaction de von Pirquet chez l'homme, C. P. Biologie, 27 Iulie 1907.
1612. Siegert. Die kutane T, 2 ct. Deutsche und Woch. 24 Sept. 1908.
1613. Sabragès et Lafon. Le début de l'kev. OR pag. heb. des Sc. méd. Bordeaux 11 Oct. 1908.
1614. Stănculeanu și Mihail. Anatomia patologică a OR. C. R. Soc. Biol., 1909, p. 796 și Rev. Științelor med. 1909.
1615. Uriarte. (Buenos-Aires). Cuti et ophthalmoreaction. La Semaine medicale, 1907.
1616. Vallee H. Sur un nouveau procédé de diagnostic exp. de la tbc. C. R. Acad. Sciences, 3 Iunie 1907.
1617. Vallee H. Idem, 17 Iunie 1907.
1618. Vallee H. Cutireaction etc. Biol. 6 Iulie, 1907.
1619. Vanderheyden. Cutireaction, etc. Ann. med. vet. (Belgique). Nov. 1907.
1620. Vallee Deglaise et Herbet. Sur l'intradermo-reaction à la t. Bull. Soc. méd. Vet. 30 Martie 1909.
1621. Vallee et Fernandez. R. locale sous-cutanée à la t. et sur une nouvelle t. Bull. soc. vet., Iulie 1909.
1622. Wildboly. Kutane und conjunctivale T—R am Tiere Berl. klin. Woch., 16 Martie 1908.
1623. Ziesché. Die kutane Impfung mit. T., etc. Berl. klin. Woch., 22 Iunie 1908.

VI.

Intrebuințarea tuberculinei ca mijloc de diagnostic
la animale.

1624. Arloing. Rec. de med. 1891.
- 1625 Ders. Lyon. Journ. 1891.
1626. — „ Rev. vét. 1891.
1627. Aronson. Berlin, klin. Wochenschr. 1898, pag. 484.
1628. — „ Verein für innere Medizin. Berlin 1902.
1629. Babeș, A. und V. Congres de la tub. 1891.
1630. Bang. Berl. tierärztli. Wochenschr. 1891, No. 15 u. 15.
1631. — „ Tidskr. für Vet. Bd. XXI.
1632. — „ Revue d'Hygiène. Mai 1895.

1633. — „ Zeitschr. für Tiermedizin. Bd. XXII.
1634. Bärman n und Halberstä d. Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 7.
1635. von Behring. Berl. klin. Wochenschr. 1899, pag. 537.
1636. von Behring, Römer, Ruppel. Beitr. zur exper. Ther. Bd. V.
1637. von Bockum-Dolfs. Tiermed, Rundschau Bd. V, pag. 13.
1638. Broden. Arch. de med. exper. et d'anat. Pathol. 1893. Tome XI.
1639. Buch. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
1640. Buch-Lüben. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1897.
1641. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1897.
1642. Bulloch si Macleod. Journ. of Hyg. 1904. Vol. IV. pag. 1.
1643. Carrière, Compt. rend. de la Soc. de Biol, 1901, pag. 11.
1644. Chauveau, Leblanc, Méguin, Nocard, Straus, Strasbot und Weber, Bull. de l'Acad. de Méd. 1891, Tome XXXV.
1645. Dammann Müssemeiler, Hannover-Verlag von Schrader 1905.
1646. Dönitz, Klin. Jahrb., Bd. VII.
1647. — „ Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. IV.
1648. Dolvos, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891. No. 4.
1649. Denys, Ref. Centralbl. für Bakteriol., Bd. XXXI.
1650. Eber, Centralbl. für Bakteriol., Bd. XI.
1651. — „ Zeitschr. für Tiermedizin, Bd. XVIII.
1652. — „ Zeitschr. für Tiermedizin, Bd. XXI, Heft 1 u. 2.
1653. — „ Naturforscherversammlung Braunschweig 1897.
1654. — „ Tuberkulinprobe und Tuberkulosebekämpfung beim Rind. Berlin 1898.
1655. — „ Veterinärkongress Budapest 1905.
1656. Eichhorn, Ref. Hyg. Rundschau 1892, Bd. IV.
1657. Feistmantel, Centralbl. für Bakteriol., Bd. XXXVI.
1658. Fenner, Monatshefte für prakt. Tierheilkunde, Bd. III.
1659. Föser, Zeitschr. für Tiermedizin, Bd. XIX.
1660. Frafnkel, Hyg. Rundschau 1894. Bd. XVII.
1661. Fröhner, Monatsheft für prakt. Tierheilkunde. Bd. V, Heft 2.
1662. — „ ibidem, Bd. V, Heft 5.
1663. Gensert, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1791.
1664. De Giava, Centralblatt für Bakteriol., Bd. XXX.
1665. Giofredi, Centralblatt für Bakteriol., Bd. XXX.
1666. Glussert, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
1667. Grawitz, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 19.
1668. Gutman, Monatshefte für prakt. Tierheilkunde, Bd. VI. pag. 10.
1669. — „ Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891, No. 2.
1670. Hafner und Lydtin, Bad. tierärztl. Mitteilungen 1891.
1671. Hahn, Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 30.

1672. — „ Münch. med. Wochenschr. 1897, No. 48.
 1673. Hahn, Roger, Bertrant, Lyon. Journ. 1892.
 1674. Hammerschlag. Centralbl. für innere Medizin 1891.
 1675. Heine. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
 1676. Helmann. Ref. Hyg. Rundschau, Bd. III.
 1677. Héricourt und Richet. Sem. med. 1891.
 1678. Hess. Landwirtschaftl. Jahrb. der Schweiz 1894, Jahrg. VIII.
 1679. Hink. Bad. tierärztl. Mitteilungen 1891.
 1680. Hueppe und Scholl. Berl. klin. Wochenschr. 1891, No. 4 et 8.
 1681. Hunter. Brit. med. Journ. 1891, 25 Juli 1891.
 1682. Hutyra. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
 1683. — „ Zeitschr. für Tiermedizin, Bd. IV.
 1684. — „ Monatsheft für prakt. Tierheilkunde 1891.
 1685. Jensen. Maanedskr. for Dryol. Bd. IV.
 1686. Jrimescu. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, No. 13.
 1687. Junger s. Schmidtke. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1688. Kanda. Zeitschr. für Hygiene, Bd. XLVII.
 1689. Kasperek. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
 1690. Kiekhöfer. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892, No. 15.
 1691. Kitt. Wochenschr. für Tierheilkunde und Viehzucht 1891.
 1692. Klebs. Centralbl. für Bakteriöl. Bd. XX.
 1693. — „ Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 49 und 1901, No. 4—17
 1694. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 45.
 1695. Koch, R. Berl. klin. Wochenschr. 1890, No. 46.
 1696. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 3.
 1697. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 43.
 1698. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1897, No. 14.
 1699. — „ Deutsche med. Wochenschr. 1891.
 1700. Kolberg. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1701. Kreisling. Centralbl. für Bakteriöl. Bd. XXX.
 1702. Krickels. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
 1703. Krickels-Düren. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892,
 1704. Kühne. Zeitschr. für Biol. Bd. XXIX und XXX.
 1705. Kunke. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1706. Landmann. Hyg. Rundschau 1898, Bd. VIII.
 1707. — „ Hyg. Rundschau 1900, Bd. VIII.
 1708. — „ Centralbl. für Bakteriöl., Bd. XXII.
 1709. Fapp. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1710. Van Leeuwen, Holl. Zeitschr., Bd. XVIII.
 1711. Lindquist, Tidskr. for Vet. 1891.
 1712. Von Linge'sheim, Deutsche med. Wochenschr. 1898, No. 37.

1713. Lothes, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891, No. 13.
 1714. Lydtin, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
 1715. — „ Bad. tierärztl. Mitteilungen 1891.
 1716. Malkmus, Monatsh. für prakt. Tierheilkunde, Bd. III.
 1717. Malm, Om Tuberkulin Fabricius Christiania 1894.
 1718. Maragliano. Berl. klin. Wochenschr. 1898, No. 18.
 1719. Neufeld, Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 15.
 1720. Nishimura, Archiv für Hyg., Bd. XXI, Heft 1.
 1721. Nocard, Gaz. méd. de Paris 1891.
 1722. — „ Ann. d'Hyg. publ. 1891, Tome XXVI.
 1723. — „ Sem. méd. 1891.
 1724. — „ Ann. de l'Institut Pasteur 1892.
 1725. — „ Ann. d'Hyg. publ. 1881.
 1726. — „ Montargis 1896.
 1727. — „ Deutsche Zeitschr. für Tiermedizin 1895, Bd. XXII,
 1728. Noack, Sächs. Berichte 1892.
 1729. Otto, Klin. Jahrb., Bd. XIII.
 1730. Pennsylvan. Kommission, Amer. Vet. Rev., Bd. XV.
 1731. Pisquet, Naturforscherversammlung 1904.
 1732. Pohl-Pineus, Deutsche med. Wochenschr. 1884.
 1733. Proskauer und Beck, Zeitschr. für Hyg., Bd. XVIII.
 1734. Ramond und Ravaut, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898
 1735. Röckl-Schütz, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891, No. 6.
 1736. Röckl-Schütz-Lydtin, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundh.-
 Amt, Bd. VIII.
 1737. Römer, Beitr. zur exper. Therapie, Bd. VI.
 1738. — „ Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. IV.
 1739. Rönholm, Tidkr. for Vet. 1891.
 1740. Ruch Von, Münch. med. Wochenschr. 1899.
 1741. Ruppel, Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. XXVI.
 1742. — „ Beitr. zur exper. Therapie, Bd. IV.
 1743. Schindelka, Berlin tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1744. Schmidt, Maanedskr. for Dryol. 1891.
 1745. Schumann-Greiz, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
 1746. Schwarz, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891.
 1747. De Schweinitz und Dorset, Centralbl. für Bakteriöl., Bd. XXI.
 1748. — „ und Dorset, Centralbl. für Bakteriöl., Bd. XXIII.
 1749. — „ und Dorset, Centralbl. für Bakteriöl., Bd. XXXIII.
 1750. Selmer, Maanedskr. for Dryol. 1891.
 1751. Siedamgrotzky-Johne, Sächs. Berichte 1891.
 1752. Siedamgrotzky, Sächs. Berichte 1892.

1753. — „ Zeitschr. für Tiermedizin, Bd. XIX.
1754. Sticker, Archir. für animale Nahrungsmittelkunde 1890/91 No. 4.
1755. Ujhelyi, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892.
1746. Vallée, Ann. de l'Institut Pasteur 1904, Tome IX.
1757. Viseur, Lyon. Journ 1892.
1758. Voges, Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Jena
1897.
1759. Woyl, Deutsche med. Wochenschr. 1891.

