

CV 1228

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Lucrare făcută în Institutul de Patologie și Bacteriologie (Dir. Prof. Babeș) și în clinica III-a Medicală (Dir. Prof. I. Nanu-Muscel).

4746

No. 1243

FIXAREA COMPLEMENTULUI

OA

METODĂ DE DIAGNOSTIC

(Reacțiile Bordet-Gengou, Wassermann, simplificări, modificări).

TEZA

PENTRU

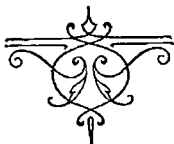
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

Prezentată și susținută la 23 Iunie 1912

DE

TITU VASILIU

Din Institutul de Patologie și Bacteriologie
Șeful laboratorului clinice a III-a Medicală



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „COOPERATIVA”

8—STRADA BELVEDERE—8

1912



* 4 4 0 0 0 3 0 5 2 *

Biblioteca UMFST

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Lucrare făcută în Institutul de Patologie și Bacteriologic (Dir. Prof. Babes) și în clinica III-a Medicală (Dir. Prof. I. Nancu-Muscel).

No. 1243

FIXAREA COMPLEMENTULUI

CA

METODĂ DE DIAGNOSTIC

(Reacțiile Bordet-Gengou, Wassermann, simplificate și modificate).



TEZA

PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

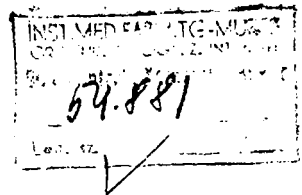
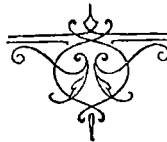
Prezentată și susținută la 23 Iunie 1912

DE

TITU VASILIU

Din Institutul de Patologie și Bacteriologie
Șeful laboratorului clinice a III-a Medicală

23 MAY 2015



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „COOPERATIVA”

6 — STRADA BELVEDERE — 6

1912

FACULTATEA DE MEDICINA DIN BUCUREȘTI

Decan: D-I Profesor Dr. T. IONNESCU

PROFESORI

Clinica II-a chirurgicală	D-I	Dr.	Angelescu C.
Chimia medicală	”	”	Atanasescu N.
Anatomia patologică	”	”	Babeș V.
Bacteriologia și patologia experimentală			
Clinica II medicală	”	”	Buciliu Șt. Chr.
Medicina experimentală	”	”	Canitacuzino I.
Medicina operatorie	”	”	Demosthene Ath.
Clinica și teoria obstetricală	”	”	Drăghiescu D.
Clinica boalelor căilor urinare	”	”	Herescu P.
Anatomia topografică	”	”	Ionescu Th.
Clinica I chirurgicală			
Farmacologia și clinica terapeutică	”	”	Maldărescu N.
Clinica boalelor nervoase	”	”	Marinescu G.
Fizica medicală	”	”	Miculcescu C.
Medicina legală	”	”	Minovici M.
Clinica III-a medicală	”	”	Nanu-Muscel I.
Istoria normală și Embriologia	”	”	Obregia Al. (supl)
Fiziologia umană	”	”	Paulescu N.
Clinica dermatologică și sifilitică	”	”	Petrini-Galatz M
Patologia generală	”	”	Proca Gh.
Anatomia descriptivă	”	”	Petrini Paul
Patol. chir., bandaje și apar. de fracturi	”	”	Râmniceanu Gr.
Zoologia medicală	”	”	Sihleanu St.
Igiena și poliția sanitară	”	”	Sion V.
Clinica I-a medicală	”	”	Stoicescu G.
Clinica mentală	”	”	Obregia Al.
Terapeutică experimentală	”	”	Theohari A.
Clinica infantilă	”	”	Thomescu N.
Patologia medicală	”	”	Thomescu I. Th.
Botanica medicală	”	”	Vlădescu M.

AGREGAȚI

Clinica boalelor oto-rino-laringologice	D-I	Dr.	Felix Eugen
Farmacia chimică și galenică	”	”	Georgescu M.
Anatomia topografică	”	”	Gerota D.
Chimia analitică	”	”	Minovici Șt.
Analiza alimentelor și băuturilor	”	”	Poltzer A.
Oftalmologia și clinica oftalmologică	”	”	Stanculeanu G.

JURIUL DE PROMOTIUNE

<i>Președinte :</i>	D-I	Profesor	Dr. V. Babeș
<i>Membrii</i> }	”	”	Thomescu N. C.
	”	”	Marinescu G.
	”	”	Theohari A.
<i>Suplinitor</i>	”	”	Nanu-Muscel I.
	”	Docent	Parhon C.

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

PREFAȚA



Nu odată medicul se simte dator să dovedească, că și medicina — arta de a vindeca — nu a rămas pe loc, deși oamenii tot mor încă, chiar dacă lecurile doctorului nu-i grăbește sfârșitul. Nervozitatea modernă, nu-i mulțumită cu viteza progresului în toate manifestările activității omenеști, și ziua care nu aduce o minune, este o zi rea, tocmai pentru că nu alină nevoia de «nou» și extraordinar. În medicină descoperirile — se înțelege afară de acelea «cotidiene», — nu impresionează, și atâta timp, cât înlăturarea bătrâneței, sau înlocuirea organelor obosite și bolnave, prin aparate trainice spre exemplu, nu vor fi fapte îndeplinite, nu se va convinge nimeni, de progresul real al medicinei.

Realitatea este că dacă nu avem lucruri fabuloase, știința aceasta nu a stat locului, și nici odată o armată mai numeroasă, nu a mers mai hotărâtă și mai răbdătoare spre cetățuia adevărului. Și dacă întorcându-ți capul pe drumul lung din urmă, vezi înșirate ici colo zidiri de piatră, pe cari sunt scrise cu litere mari, câte un nume mare, să nu se uite că acești uriași de piatră sunt așezați pe un nisip gros, anonim, ce-a fost atâtea

IV

vieți de muncă modestă, fără de care uriașii, ar fi fost mai puțin somptuoși; și dacă cu toată această muncă „vains el peu sages médecins, vous ne pouvez guérir“ atâtea boale, în curând o să vindecați multe dintr'însele, pentru că drumul bun se știe pe unde este.

Triumful va fi mâine, pentru că bieții doctori ai lui Molière, au deschis porțile largi ale turnului lor, și au pătruns înăuntru rând pe rând, și treptat cu mersul înainte a tuturor științelor pozitive, după anatomiști, fiziologiști, apoi biologiști experimentatori, bacteriologi, fizicieni, chimiști, aducând știința lor și aplicând-o la boale, pentru ca să găsească lucruri nouă și adevărate, dacă nu ca să vindece totdeauna, dar cel puțin să afle cum lucrează organele, ce sunt boalele, cum se produc boalele. Ca să îndrepti un lucru, trebuie neaparat să știi de ce-i făcut, și cum s'a strical. Atâta timp cât nu o să știm o boală ce cauză sigură are, și cum se produc simptomele ce cad sub simțurile noastre, nu o să putem decât «presupune», că un suferind are acea boală, și cu atât mai greu și mai puțin rațional va fi tratamentul.

Să cunoști boala, să fixezi diagnosticul—cu un termen propriu,—este astăzi a face mai mult de jumătate și totalul mijloacelor actuale de investigație este progresul mare și netăgăduit al medicinei. rezultat al tuturor științelor ce au venit în ajutorul observației pure; s'ar putea spune că chinina de sute de ani, avea efect asupra febrei palustre: astăzi știm — găsind parazitul — că bolnavul are această boală, și nu se poate confunda cu altceva. Din nefericire, nu stau lucrurile cum s'a sperat la început, și nu în toate boalele se cunoaște cauza, și nu în toate boalele în care se cunoaște bine microbul ce le produce, el poate fi imediat și ușor găsit, iar alte ori nici

foarte greu. Metoda directă bacteriologică insuficientă, a fost complectată cu metode indirecte,— sprijin puternic clinice. Căutarea aglutininelor a venit în ajutorul diagnosticului în multe boale, iar în urmă metoda fixării complementului, dă posibilitatea găsirii «anticorpilor» specifici unei boale, atunci când nu găsim microbul. O lumină nouă, au aruncat autorii, asupra unor lucruri puțin cunoscute până atunci, și mai mult ipotetice, cum sunt acești „anticorpi” specifici.

Metoda, grație aplicării lui Wassermann, este universală și zilnic întebuițată, și de aceea rezumarea rezultatelor obținute este necesară. Am crezut de folos expunerea metodelor așa cum se practică și în boalele unde se practică astăzi, arătând și modificările diverse ce s'au făcut metodei originale, dând în același timp indicații destul de numeroase bibliografice, pentru acei ce vor dori să cerceteze într'o direcție oarecare. Practicând această metodă de trei ani, în diverse direcțiuni, am dat pe lângă modul propriu de a lucra al meu, considerații personale asupra mai multor punctelor și scurte rezumate din cercetările proprii îndreptate în câteva direcții, precum: în rinosclerom și turbare (cu Prof. Babeș), în malarie (cu Prof. Nanu-Muscel), insistând asupra metodelor simple, ce ar putea fi întrebuițate cu mijloace restrânse, între cari și o metodă nouă aplicată de mine în sifilis, precum și câteva cercetări asupra serurilor autofixatoare.

Găsesc o ocazie să exprim sentimentele mele de recunoștință și respect șefilor mei Domnii Profesori Babeș și Nanu-Muscel, pe cari de cinci ani de zile nu i-am părăsit, mulțumindu-le pentru ceia ce sunt.



TABLA DE MATERIE

	<u>Pag.</u>
<i>Prefața</i>	
I. <i>Principiul fixării coplementului</i>	1
Antigene, Anticorpi. — Termostabilitatea alexinei. Fixarea alexinei.	
II. <i>Reacția de fixare a complementului în boale microbiene cu microbul cunoscut și cultivabil.</i>	7
Prepararea elementelor. — Titrarea elementelor. — Efectuarea reacției. — Rezultatele obținute în: Fe- bră tifoidă; Meningită; Tuberculoză; Gonococie; Sreptococi; Holeră; Disenterie; Rinosclerom; Dif- terie; Pesta porcină; Cărbune.	
III. <i>Reacția Wassermann în sifilis</i>	33
Prepararea antigenelor. — Efectuarea reacției. — Mecanismul reacției Wassermann.	
IV. <i>Simplificările reacției Wassermann</i>	42
Margareta Stern; Bauer; Noguchi; Foix, Tschernogubow; Tschernogubow 2; Von Dungern; Hecht; Hecht în febră tifoidă; Metoda nouă.	
V. <i>Reacții de precipitare și coloristice înlocuind reacția Wassermann</i>	57
Progres; Klausner; Noguchi; Fernet Sscherschewsky; Schürmann; Metode fizicale și fizicochimice: Meiostagminreaction Epiphaninreaction.	
VI. <i>Specificitatea reacției Wassermann</i>	60
VII. <i>Reacții de fixare în turbare.</i>	73
VIII. <i>Reacții în lepră, tuberculoză, malarie, micoze, echinococoză și alte diverse încercări.</i>	79
<i>Concluzii.</i>	79
<i>Bibliografie.</i>	83





I.

Principiul fixării complementului.

Cercetările lui *Bordet* asupra hemolizinelor au condus pe acest autor împreună cu *Gengou* la înjghebarea unei reacțiuni, menită să devie mai târziu una din metodele cele mai fructuoase din serologia modernă, în cercetări nouă.

Se știe că o toxină microbiană introdusă în organism, fie prin injecții subcutanate fie intravenoase cu un cuvânt în mod artificial, sau produsă de un microb ce a pătruns prin o leziune a pielii sau a mucoaselor, și determinând o boală caracteristică, ca de pildă difteria sau tetanosul, produce în organismul acela, dezvoltarea—ca reacțiune a organismului și pentru apărarea lui,—substanțe *antitoxice*, cari au menirea să anihileze toxinele existente.

Acelaș lucru se întâmplă când introducem în corpul unui animal prin injecții repetate cantități de *bacterii însăși* și tot așa în boale cu bacterii ce nu lasă toxina să iasă afară din corpul bacterian, cum e bacilul tuberculozei, bacilul tific, streptococul, etc., în corpul animalelor inoculate sau al omului bolnav, după câțva timp dela injecții sau dăinuire a boalei, se produc substanțe antibacteriene, ce tind să prindă chiar corpul bacterian, câte odată să-l distrugă, să-l «lizeze». Cu

un cuvânt general, toate substanțele cari introduse în organism au putința să formeze în acele organisme substanțe particulare ce au o acțiune și deci o afinitate pentru ele se numesc *antigene*, precum substanțele formate în organismul infectat sau inoculat cari au absolută afinitate cu antigenele introduse, se numesc *anticorpi*.

După concepția lui *Nicollé* sunt două feluri de anticorpi: litici și coagulanți. Anticorpi litici ca bacteriolizinele, hemolizinele sunt anticorpi anafilactici sau sensibilizanți iar cei coagulanți ca aglutinele sunt imunizanți. Anticorpii sunt totdeauna substanțe nefigurate.

Antigenele pot fi toxine, bacteriene, albumine simple chiar, precum și corpuri figurate, ca bacterii, globule roșii, globule albe, spermatozoizi, etc., anticorpii sunt antitoxinele, precipitinele, aglutininele, bacteriolizinele, citotoxinele, etc., și totdeauna substanțe nefigurate.

Se cunosc de mult hemolizinele cari fie că se găsesc dela sine în serul unui animal pentru globulele roșii ale unui alt animal: *hemolizine naturale*, fie că sunt provocate prin injecțiuni prealabile cu globule roșii dela un animal ca un altul: *hemolizine imune*, au proprietatea de a distruge anume globule roșii, punând hemoglobina în libertate.

Serurile cu astfel de proprietăți, sunt seruri hemolitice.

Atât *Darembert* pentru hemolizinele naturale cât și *Bordet* pentru cele imune, au constatat că încălzind aceste seruri la 50° sau 60°, pierd proprietatea lor litică, hemolizantă: se inactivează și *Ehrlich* cu *Morgenroth* au putut proba că aceste hemolizine sunt substanțe compuse din două componente, după cum credea și *Bordet*.

Aceste două componente sunt: 1) Unul *termostabil* în serurile imune, și numit de *Ehrlich* *Amboceptor*, de *Bordet*

sensibilizatrice, Zwischenkörper, Immunkörper, și care după încălzirea serului la 56° , $1/2$ oră persistă încă.

2) Altul *termolstabil* numit de Ehrlich *Complement* de Bordet *Alexină*, se distruge prin încălzire, lăsând serul fără putere de a hemoliza, însă cu posibilitatea de a se *reactiva*, când i se va adăuga o cantitate mică de alt ser neîncălzit, ser care conține alexină.

Serurile normal hemolitice, odată inactivate nu se mai reactivează.

Punând în contact 1 cmc. din o soluție destul de diluată, câte o lată: $1/1000$ — $1/50000$ de ser hemolitic cu 1 cmc. cub de emulsie 5% de globule roșii dela animalul cu care am preparat serul hemolitic întrebuițat, și lăsând o $1/2$ oră la termostat, globulele roșii sunt în totul distruse, lichidul se face transparent = este *lecat* cum spune *Büchner*. S'a produs hemoliza globulelor în proporția în care am întrebuițat serul hemolitic: $1/1000$ — $1/2000$, etc.

Se poate de altfel întrebuița și metode mai precise pentru determinarea cantitativă a hemolizei, dozând hemoglobina după $1/3$ ceas de acționare a hemolizinei, cum au făcut d-ra *Stern* și *Ressling*.

Tot ca și hemolizinele sunt și celelalte substanțe din serurile imune. Prin injecții de bacterii se obțin bacteriolizine, având tendința să distrugă însuși corpul bacterian cum se întâmplă în fenomenul lui *Pfeiffer*. Intrebarea a fost dacă toate aceste substanțe din serurile imune îndreptate în mod variat în contra unei bacterii sau a unei globule roșii, sau altei celule, compunându-se din cele două părți de cari am vorbit, au amândouă aceste părți *specifice*, adică deosibite pentru fiecare ser, formate în urma introducerii unuia din corpurile figurate amintite.

Ehrlich credea în modul acesta. Pentru el și alexina și

amboceptorul erau diferite, dela un ser imun la altul, însă *Bordet* prin o sumă de experiențe, a putut dovedi că numai substanța termostabilă, amboceptorul sau senzibilizatricea este specifică, iar alexina sau complementul este o substanță ce se găsește în toate serurile normale, capabile ori când să activeze *orice* ser încălzit.

Așa dar alexina, va putea tot așa de bine activa un ser bacteriolitic, ca și pe unul hemolitic.

Punând la un loc o cantitate de bacili tifici, cu alta de ser antitific încălzit, plus câteva picături de ser de cobai neîncălzit și lăsând câtva timp la termostat și după aceasta adăogând un sistem hemolitic inactivat adică o soluție de ser hemolitic de epure pentru globule de oaie încălzit, cu o emulsie de globule roșii de oaie, hemoliza nu se face, pentru că alexina era distrusă în sistemul hemolitic, iar alexina din serul de cobai pe care l-am pus în tub, s'a fixat de grupul bacili tifici + ser antitific, și nu poate fi utilizată de sistemul hemolitic care nu așteaptă decât alexină, pentru ca hemoliza să se producă; dacă serul nu ar fi fost antitific, atunci alexina nu s'ar fi fixat de grupul întâi, și rămânând liberă ar fi fost întrebuințată de sistemul hemolitic, și s'ar fi produs hemoliza.

Acest fenomen de legare a complementului s'a numit *fixarea complementului*. Cu această reacțiune se demonstrează foarte bine că complementul este unul și același pentru toate serurile, și cu această reacție se poate dovedi: a) dacă un antigen oarecare, un microb de exemplu este în adevăr acela pe care-l bănuim că a produs boala, așa dar se face indentificarea antigenului; b) dacă serul cercetat conține anticorpi specifici unei boale oarecare, cu alte cuvinte dacă bolnavul a fost infectat cu microbul ce produce acea boală. Cultivând din fecalele unui bolnav bacili, ce au multe din calitățile bacilului holerei, se poate face indentificarea microbului cultivat

prin metoda fixării complementului astfel: se ia o emulsie sau un extract de bacili cultivați, și punându-l în tuburi împreună cu un ser antiholeric obținut prin injecții de bacili holerici unui animal de laborator, acest ser prealabil încălzit. Se adaugă alexina prin punerea câtorva picături de un ser ca cel de cobai dovedit că conține multă alexină și în cantitate constată aproape. Se lasă 1 oră la 37 grade, și apoi se adaugă sistemul hemolitic inactivat: ser epure hemolitic pentru globulele de oaie. Se lasă alte 2 ceasuri la termostat, și apoi se observă dacă s'a făcut sau nu hemoliza. Dacă s'a făcut însemnează că complementul nu a putut fi utilizat de sistemul prim: bacili presupuși holerici + ser sigur antiholeric, și deci bacilul nu era acel al holerei, de oare ce nu a dat împreună cu serul sigur holer o *legătură* care să prindă complementul și să-l fixeze, care să nu-l lase liber ca să-l utilizeze sistemul al doilea ser de epure globule de oaie, dând hemoliza.

Numai când serul este cel conrespunzător antigenului, adică numai când există posibilitatea grupului: antigen-anticorp, atunci se fixează alexina.

Același lucru când vom să vedem dacă serul unui bolnav conține de exemplu anticorpi tifici sau holerici sau altă boală, cu deosebirea că acuma vom întrebuița un antigen sigur cunoscut, X-ul fiind anticorpii. Bănuim că sunt anticorpi tifici sau holerici, se ia bacili tifici, sau bacili holerici.

Aceasta este în trăsături generale *principiul reacției de fixare a complementului*, pe care, o vom expune ca tehnică mai departe, neintrând niciodată prea mult în amănunțime și controverse teoretice, fiind încă multe lucruri nelămurite perfect, și asupra cauzelor intime neavând încă decât ipoteze. Mă voi mulțumi să dau metodele cele mai întrebuițate,

și acolo unde singur am lucrat voi expune observațiile și rezultatele obținute.

Această metodă trebuie în primul rând deosebită de metoda *precipitinelor*. Precipitinele sunt substanțe cari se desvoltă în serul unui animal când i se injectează soluții de albumine streine; punând în contact apoi serul unui asemenea animal, de exemplul serul unui epure căruia i s'a injectat cantități de albumine de om din organe sau chiar serul sanguin de om, cu cantități extrem de mici de ser de om, se produce o precipitare caracteristică, tocmai din cauza substanțelor *precipitogene* sau *precipitinelor* din serul de epure, formate prin injecțiuni de albumină streină.

Această metodă de diferențiere prin precipitare a devenit o metodă curentă în medicina legală, și trebuie deosebită de metoda fixării complementului, — metodă care se poate întrebuința și ea pentru diferențiere a albuminelor. Antigenul în cazul acesta este *serul* de om sau o soluție de albumină de om etc., *anticorpii* sunt în *antiser*, adică serul epurei căruia i-am injectat treptat treptat ser de om. Se adaugă complement și după o ședere de 1 oră la termostat, sistemul hemolitic, și se cercetează dacă s'a făcut sau nu hemoliză, după alte 2 ore.

Această metodă întrebuințată de *Gengou*, după *Sachs*, *Browning*, *Friedberger*, *Lieffmann*, *Moreschi*, s'a dovedit că nu este dependentă de precipitarea provocată de precipitogen, ci că sunt două substanțe independente și deosebite în serul imun precipitine și anticorpi fixatori.

Wassermann și *Bruck* au avut ideea de a întrebuința în reacțiunile cu bacterii, extracte de bacterii, cari conțin substanțe bacteriene, în locul bacteriilor însuși. În modul acesta s'a putut demonstra prezența de antigene dizolvate și în unele exudate în diverse boale.

Una din metodele cele mai întrebuițate în timpul din urmă mai ales în clinică, este metoda stabilită de *Wassermann*, *Neisser* și *Bruck*, în determinarea infecțiunii sifilitice, prin metoda fixării complementului, printr'un sistem crezut de ei la început analog sistemului : bacterii-ser imun, sau albumină-anticorpi albuminoși, (antiser) anume : extract de ficat sifilitic-ser bolnav sifilitic.

Vom reveni pe larg în a doua parte a lucrării asupra acestei reacțiuni. Cu această metodă se deschide însă drumul reacțiunilor mult mai variate, dar care în acelaș timp se depărtează puțin de la specificitatea strictă.

Care ar fi fenomenul intim al fixării complementului, nu se cunoaște și nu sunt decât ipoteze. Că ar fi o modificare fizico-chimică a moleculei prin venirea altei substanțe sau cum conchide *Seligmann* că ar fi nu starea moleculară schimbată, ci momentul însuși al schimbării stărei moleculare, tot nu se explică lucrul de căpetenie : specificitatea reacțiunii de fixare, ce trebuie să rezide în fenomene care nu se cunosc.

Specificitatea reacțiunii este perfect documentată de *Rickmann*, *Bauer*, *Wassermann*, *Schütze*, etc.

II.

Reacția de fixare a complementului în boale microbiene cu microbul cunoscut și cultivabil.

În aceste boale a produs *Bordet* și *Gengou* întâi fixarea complementului și printre cei întâi *Widal* și *Lessourd* a aplicat metoda în febră tifoidă. Având bacteria în tuburi de cultură, controlată, avem un antigen asupra căruia nu ne putem îndoi; bacterii foarte asemănătoare de această bacterie vor servi ca antigene de control pentru specificitate, deși vom

vedea până unde putem merge cu diferențierea speciilor microbiene prin această reacțiune.

Partea practică a reacțiunii este de a găsi prin metodă anticorpi specifici unui microb, într'un ser al unui bolnav, bănuît după simptomele clinice de a avea o infecție cu acel microb; într'un cuvânt pentru diagnosticul boalelor microbiene la om. Descrierea este făcută în această vedere.

Pentru obținerea unei reacțiuni este nevoie de :

1. Antigenul specific microbial.
2. Serul bolnavului bănuît.
3. Alexină sau complement.
4. Ser hemolitic, în general se întrebuințază serul de epure pentru globule de oaie.
5. Globule de oaie.

a) Prepararea substanțelor (reactivilor).

Trecem rând pe rând prepararea acestor substanțe :

1. *Antigenul Bordet și Gengou*, prepară antigenul microbial făcând emulsiuni de bacterii. Culturi pe agar de 24 or., făcute mai bine încă decât în tuburi ordinare, în placile lui Kolle; se toarnă în fiecare tub 5 cmc.³ ser fiziologic, și cu un ac de platină se rade cultura de pe suprafața agarului, (În o placă Kolle se pune 30 cmc.³ ser fiziologic). Emulsia bacteriană se decantează într'o sticlă. Se bate bine sau se agită un zguduitor electric câteva minute, și apoi se lasă să se depună porțiunile mai mari la fundul tubului și antigenul este gata de întrebuințat.

Wusermann și Bruck întrebuințează totdeauna un *extract de bacterii* și anume un extract apos, constituind astfel ceia ce s'a numit: *agresine artificiale* în locul emulsiunii lui Bordet. Culturile făcute în plăcile lui Kolle, se emulsionează ca și în cazul precedent cu 5-10 cmc. apă dis-

tilată. Această emulsie se pune la aparatul de zguduit timp de 24 de ore, iar după aceasta se adaugă pentru fiecare centimetru cub de lichid, cate 0.1 cmc. dintr'o soluție 5%, acid fenic și totul se pune la centrifugă; pentru unele bacterii ca de exemplu meningococii, este de ajuns atât; pentru alții ca de exemplu holera găinilor, pesta porcină, e nevoie să încălzim emulsia, trei ore la 48°. *Leuchs*, însă încălzește totdeauna după ce a făcut emulsia de pe plăci, timp de 24 ore la 60° și apoi o zguduie două zile, apoi pune acid fenic tot în proporția de sus și lasă să se centrifugheze iar cea ce rămâne deasupra sedimentului este antigenul de întrebuințat.

Această practică din urmă am întrebuințat-o totdeauna când am făcut fixări atât cu bacilul tific și paratific, cât și cu bacilul rinoscleromului, cu b., Friedlaender și alți mucogeni, obținând totdeauna rezultate satisfăcătoare. *Citron* recomandă ca după câțva timp, când antigenul depune un sediment să nu se scuture ci să se iea cu pipeta tot ce este deasupra. Personal nu am observat decât rare ori depozite, când centrifugarea la început a fost bine făcută. Cu antigenele bacteriene am avut totdeauna puțin de lucru, fiind mai ușor de manipulat. De asemenea cum nu se pot face decât cantități mici, iarăși slăbirea de care vorbește *Citron* în primele 8 zile, nu am putut-o constata. Se conservă la ghețar (Ghețarul mai mult întrebuințat este un dulap cu gheață, absolut cu acel întrebuințat pentru trebuințele casnice, făcând destul de bua serviciu, dacă se ține totdeauna cu gheață).

Extractul acesta se prepară la fel pentru toate bacteriile.

2. *Serul de examinat* se obține prin puncțiunea venei de la bolnavul examinat. De obicei se puncționează vena mediană cefalică sau mediană bazilică, după ce s'a aplicat mai sus o bandă de cauciuc strânsă prin o pensă hemostatică, și

— e de prisos să spun—s'a uns regiunea cu vena aleasă cu tinctură de iod, absolut deajuns pentru asepsie. Acele ce le întrebuițez sunt ace sau de oțel ce se dau în cutia siringilor sau, de platină de preferință de 4 cm. lungi și cu un lumen ceva mai larg. Acele se învelesc în hârtie și se pun la pupinel la sterilizat, încât scos cu precauțiune nu mai trebuie ars lucru ce strică acele de oțel. Acul trebuie pus totdeauna paralel cu vena și nu *perpendicular*, pentru că vena este de multe ori mobilă sub piele. Se poate lua sânge și cu o ventuză curată, precum și un aparat mai ingenios procurat și de Casa Schaerer, Berna, aplicabil tot pe piele, ca și ventusa simplă, de preferință pe mamelă.

Tuburile în care se lasă să curgă sângele, sunt asemenea sterilizate și cu dop de vată sau de plută. Se ia sânge 3—4 ore după masă, în care interval sângele este chilos și cu proprietăți antihemolitice. Tubul cu sânge se lasă de preferință aplecat, ca suprafața de coagulare să fie mai mare; când a început coagularea, se desprinde cheagul cu o pipetă sau ac sterilizat, de pe pereții tubului, se așteaptă din nou până se lasă serul din coagul și atunci se pipetează serul; când trebuie lucrat repede se poate centrifuga. Trebuie observat ca serul pipetat să nu conție cea *mai mică urmă* de globule roșii. Acest ser fără globule se încălzește la 56° grade.

Pentru această operație se recomandă în tratate o etuvă a lui *D'Arsonval*, o *bae marie*, cu regulator pentru gaz aerian; în lipsa ei — pentru că putem să ne lipsim — se întrebuițează etuva de parafină regulată pentru 56° grade, având grija ca termometrul să fie sprijinit chiar pe fundul cutiei, exact acolo unde va fi și fundul eprubetei cu ser, se ține $\frac{1}{2}$ oră. Se poate inactiva — deși cu mai multă greutate — într'o cană de tablă cu apă, deasupra unui bec; în cană stă termometru la nivelul fundului eprubetei; este greu de ținut

temperatura constantă, dar stând lângă ea, putem să ne facem serviciul.

Încălzind mai cu seamă peste 60°, serul capătă proprietăți anticomplementare.

În același mod se procedează și la încălzirea exudatelor sau transudatelor, cu deosebirea că trebuiesc diluate cu ser fiziologic, altfel formând precipitate abundente.

Lichidul cefalorachidian, poate fi întrebuințat neîncălzit, neconținând nici albumine nici complement. (Ciucă).

3. *Complementul* este serul însuși de cobai. S'au cercetat toate serurile și s'a găsit că serul care conține cantitatea cea mai mare și aproape constantă de alexină, este cel de cobai. Asemenea după cercetările lui Bordet rezultă că este una și aceeași în toate serurile, și cum am amintit, tocmai pentru a dovedi acest lucru a imaginat B. metoda a două sisteme deosebite cu două antigene și două seruri specifice, fără complement, încât punând un sistem întâiu plus complement, și lăsându-i timpul să se îixeze complementul de sistemul —antigen — anticorp pus în tub, când vine al doilea sistem de exemplu ser hemolitic globule roșii, acest sistem nu mai găsește complementul necesar pentru ca hemoliza să se facă.

Este una și aceeași alexină pentru toate serurile imune și naturale. *Ehrlich* crede că sunt mai multe complemente iar *Metschnikoff* două: o macro—și o microcitază.

Serul de cobai trebuie să fie preparat două sau trei zile înainte, ținut la gheață, și învelit în hârtie spre a fi putut fi apărat de lumină chiar; l-am întrebuințat și a 5-a zi; serul căruia i s'a pus NaCl cum arată *Friedberger* în proporție de 0.85 gr. pentru 10 c.m.c. de ser de cobai, ține și mai multe săptămâni. Un aparat numit «Frigo» al lui *Morgenroth* poate conserva alexina ori cât. Aparatul este prea mare și prea costisitor

pentru slujba care o face, cu atât mai mult cu cât nu putem avea cantități colosal de mari.

S'a încercat să se conserve alexina prin hârtie de filtru, însă e dovedit că acestea pierd puterea lor și devin neîntrebuințabile.

Pentru a putea obține sângele de cobai, procedez în modul următor: cobaiul se leagă de o masă mică, o simplă tablă de $^{30}/_{15}$ cm., cu 2 șanțuri paralele pentru membre, și o bară pentru gură (Lautenschläger, Lentz, etc.). Aparatul lui *Lattapie*, e foarte întrebuințat la noi deși este destul de scump neaducând servicii superioare. Se poate la nevoie lega numai botul, și ține în mâna de servitor. Se unge cu tinctură de iod fața anterioară a gâtului după ce i s'a smuls părul, și se incizează începând de la 1 c.m.c., sub maxilarul inferior, până aproape de stern se dă mușchii la o parte până se vede, carotida cu pneumogastricul, se desprinde cu sonda amândouă aceste cordoane și se trece un fir dublu de ață sterilizată sau ținută în acid fenic, se face o dublă legătură foarte aproape, se taie capetele ațelor și apoi se taie artera între ele; bontul central pulsează. Se apucă cu o pensă fină ținută cu mâna, stânga pneumogastricul și cu dreapta armată cu un foarfece mic se taie vârful bontului, îndreptându-l în acelaș timp cu stânga în epubeta pe care o ține ajutorul bine așa ca sângele să nu curgă pe lături. Dacă cobaiul se păstrează, ceea ce e bine să se facă, se scoate numai 8—10 cm. de sânge; ținând cu stânga trunchiul, cu dreapta când avem destul sânge, se aplică o pensă hemostatică, iar în urmă se leagă bontul, se coase plaga, și dacă cobaiul e mic relativ cu sângele scos, se poate face o injecție cu ser fiziologic de 10—20 c. m. în peritoneu.

Se lasă să se coaguleze, desprinzând chiagul de pe eprubetă, la nevoie se centrifighează, și avem serul de întrebuințat.

Sunt și alte procedee de scos sânge : unul este puncțiunea cordului, care se face fără ca cobaiul să moară, și alta mai complicată și mai dificilă, și care poate să piardă mai mult timp, dar care dă impresia de multă asepsie, este cu *tubul pipeta* sau tubul cu pinten. Se face la suflai în fundul eprubetei un pinten cu o deschizătură potrivită, care se introduce în carotidă. Inconvenientul este că dacă pintenul e prea subțire se coagulează sângele în el și nu se mai poate scoate iar dacă e suficient de larg intră greu în arteră, care-i destul de rezistentă. Nu-l întrebuițez de mult, și nu am să-mi imput nimic, metoda dintâi fiind destul de aseptice, pe lângă rapiditatea ce o prezintă.

Mulți întrebuițează serul de cobai în doze de 0.05 sau 0.1 așa cum se găsește, însă cred că e mai bine și a-l delua prealabil în proporție ee 1 la 10 adică 1 cm. c., ser cobai și 9 cm. c., ser fiziologic, greșelile fiind mai mici când lucrăm și când voim să facem analize mai precise.

Hemolozina este serul unui animal preparat pentru globulele roșii ale unui alt animal.

Bordet și Gengou, Wassermann, Bruck, Meier, Stern, etc., întrebuițează un sistem hemolitic eterolog, adică atât hemolizina cât și globulele roșii sunt diferite de om. Contrari lui *Noguchi*, care întrebuițează hemolizina de epure pentru globule roșii de om.

Hemolizine se găsesc și în serul tuturor animalelor în cantitate mai mică sau mai mare după specie. Serul oricărui animal este într'un grad oarecare hemolitic pentru globule altui animal, *Landois*, făcând transfuzii pe la 1875 cunoștea acest lucru. Aceste hemolizine sunt naturale. Injectând unui animal globule roșii de la unul la altul, în serul aceluia animal după câțva timp se exagerează acea putere hemotitică, încât cantități mici $\frac{1}{1000}$ c. m. c. este suficient să distrugă glo-

bulele roșii din cari s'a injectat. Aceste sunt hemolizinele imune sau *artificiale*, și cari au și alte proprietăți deosebite și ale celor naturale precum de exemplu cea amintită de a se putea reactiva.

Stern arată că pu'erea hemolitică a serului normal este variabilă. *Nicolau* studiind aceste hemolizine naturale, găsește că serul câinelui are cea mai mare cantitate de hemolizine naturale pentru oaie ajungând până $\frac{1}{50}$.

Sângele omului are de asemenea destule hemolizine naturale pentru globulele de oaie, fapt care a făcut posibile modificările lui *Hecht* și *Tschernogubow*.

Pentru a prepara un ser hemolitic de epure pentru oaie puternic, trebuie să injectăm unui epure globule de oaie. Epurele să fie mare și-i totdeauna bine să avem 2—3 epuri injectați, ca atunci când unul moare să nu pierdem mult timp până injectăm din nou alții.

Eu am obținut rezultate bune injectând intravenos la prima dată 2 cm., după cinci zile 1 c.m.c. și după alte cinci zile alt centimetru cub de globule bine spălate de ser. Injecțiile trebuie făcute încet și cu precauție ca să nu se introducă aer, expunându-ne să moară epurele din cauza unei embolii. Sunt și fenomene de anafilaxie la a 3-a și a 4 injecție, de aceea e bine ca la a 3-a injecție să se facă injecțiile împărțite în două, trei ori, la intervale, cu toate că aceste fenomene nu sânt decât destul de rari.

Injecțiile intraperitoneale, pe care le-am întrebuințat în timpul din urmă sânt iarăși bune, dând titluri destul de ridicate; 5 c. m. c. la fiecare injecție este de ajuns, și făcând 4-5 injecții la intervale de 7 zile avem titlul dorit; când voim să grăbim obținerea serului, injectăm de 4 ori la 4 zile în interval, câte 2 c. m. c.

După ultima injecție lăsăm să treacă 4 zile și scoatem

sânge, în acelaș mod cum am scos cobaiului. Aici mai mult ca la cobai se simte nevoia de a aplica metoda expusă cu taiatul carotidei, pentru că atunci când voim să luăm tot sângele. sunt trebuincioase mai multe eprubete, și e greu să scoatem pintenul și să introducem pintenul altei eprubete în acelaș loc. Lăsăm să se depuie, centrifugăm și serul pipetat este hemolizina pură; se adaugă pentru fiecare centimetru cub de ser hem. 0.1 din o soluție 5 % acid fenic, și-l păstrăm la gheață. Se poate usca și atunci se conservă la infinit, iar la nevoie se dublează cu apă caldă în proporție de 1 gr. pulbere, la 10 gr. ser fiziologic, având astfel serul inițial, din care apoi facem diluțiile după titlul știut sau indicat. Casa Merck și altele, expediază și ser hemolitic preparat sub controlul deferișilor specialiști, seruri perfect întrebuințabile.

5) *Globulele roșii de oaie*, se pot aduce dela abator, trimetând un borcan cu perle de sticlă sterilizat pentru ca defibrinarea să se facă imediat; mai practic, este să se ție la îndămână o oaie, și atunci cu un ac mai larg (m'am servit bine în afară de cele de platină foarte scumpe și chiar greu de găsit, de canule *cu lumenul potrivit* cum sunt în aparatul lui Potain sau Dieulafoy, aproape pe jumătate mai mic decât cel întrebuințat pentru pleură, având și avantajul că e lung și se ține bine în mână rămânând atât vârful cât și partea pe unde curge sângele, sterilizate. Odată sângele luat în borcanul cu perle și defibrinat, se centrifugează, iar serul de deasupra se pipetează cu o pipetă îndoită de preferință și se pune în locul lui ser fiziologic 9 % se amestecă cu globulele roșii, se centrifughează din nou, și tot așa de trei ori, când pipetând, la fund avem globulele roșii spalate. Din aceste globule luăm 0.5 cmc. și punându-le 10 cmc. seobține emulsia de în trebuințat.

S'a recomandat de *Launoy* și *Ar. Delille*, un mijloc de a

conserva globulele roșii prin formol. Sângele defibrinat se spală, după ce am pipetat întâia oară serul sanghiu, cu ser fizologic ce conține formol de comerț în proporție de $\frac{1}{500}$, de două ori și se lasă la ghețar apoi cu această soluție deasupra, iar la nevoie se pipetează lichidul și se face emulsia. S'a constatat că o cantitate de formol întrebuințat nu împiedică de loc reacțiunea. Am întrebuințat de vre-un an acest mod de a spăla globulele roșii și în adevăr am putut totdeauna conserva mai mult de o săptămână globulele roșii, deși nu așa de mult cum spune autorul; e un avantaj însă a răi scoaterea sângelui, atât pentru timp, cât și pentru oaie.

Când sângele capătă o culoare brunată, devenind ma omogen, nu mai e bun de întrebuințat.

b) *Titrrarea reactiviilor.*

Reacția de fixare a complementului este o reacție cantitativă, și nimic nu poate fi mai necesar, decât o cântărire dinainte a acțiunei fecărui din reactivii întrebuințați. Se știe că atât antigenul, cât și serul bolnavului au proprietatea de a fixa complementul singure, fiecare în parte. Un antigen fixează totdeauna într'o cantitate ceva mai mare, de multe ori și în cantități mici; va trebui dar văzut cari sunt cantitățile ce fixează alexina singure împiedcând hemoliza. Odată stabilite dozele fixătoare de sine, trebuie al *doilea titraj* al cantităților minime de reactivi ce împreună cu serul specific produc fixarea complementului.

1) *Antigenul*, fie el făcut după procedeul lui Bordet și Gengou adică emulsii bacteriene, fie după Wassermann adică extracte, trebuiește titrat în același mod.

Asupra modului de manipulație, pentru a nu repeta lucrurile se va vedea pe larg când vom vorbi de fixarea în sine, pentru că este la fel cu deosibire că la titrarea antige-

nului nu întrebuițăm decât antigenul în mai multe tuburi fără seruri; se face tabloul bine întocmit tot după modelul dat și se începe prin a se turna serul fiziologic, continuând cu antigenul și în urmă complementul; se lasă 1 oră la thermostat, și apoi se pune sistemul hemolitic: iepure-oaie (modul de întrebuițare a sistemului hemolitic și alexină se va vedea tot în cap.: Efectuarea reacțiunei).

Incepem cu cantități destul de mari de exemplu începem cu 1 cm.c., și continuăm cu 0.5, 0.3, 0.1.

De obicei un antigen bun este atunci când în doze mari ca 1 cmc. nu fixează singur complementul; dacă însă 0.1 chiar fixează atunci antigenul trebuie diluat sau făcut altul, când se întrebuițează proporții mai mari de ser fiziologic pentru emulsionarea culturilor.

Odată știută doza care nu fixează, se poate face gradații mici între limitele date de primul titraj, ca de exemplu găsind că 0.3 cm. nu fixează, iar 0.5 fixează, se poate face apoi tuburi cu 0.4, 0.35, 0.45, etc. Odată stabilit acest lucru se face al doilea titraj: *de specificitate*.

Se ia serul specific, fie de exemplu serul unui bolnav de tifos, dacă se lucrează cu bacili tifici sau cu seruri imune căpătate prin inoculări la animale, de bacili respectivi. Pentru tifos este ușor de obținut, cum se obține și pentru dezinfecție, tuberculoză, holeră și celelalte. Aici este vorba de lucruri încercate, și deci de metoda de diagnostic, și nu de cercetări originale, pentru care uumai după ce această tehnică se cunoaște bine, se fac modificări în titraj după cum ingeniozitatea cercetătorului dictează.

În partea diagnostică, titrajul de specificitate se va face fle cu serurile bolnavilor siguri de această boală, și unde s'au constatat altă dată anticorpi, sau cu seruri imune făcute sau cumparate la Merck sau, *M. Lucius la Hochst*. Se pune în

tuburi proporții diferite de antigene începând cu jumătatea dozei care nu a fixat. Dacă 0.4 nu mai fixează, se pune 0.2, 0.1, 0.05. antigen în tuburi. Se toarnă apoi din serul sigur specific, serul ce conține anticorpi, în doze pe jumătate decât cele ce produc fixări sigure, apoi se toarnă complementul; se lasă la termostat o oră și se adaugă sistemul hemolitic, iar după două ore se citește rezultatul. Se pune alte tuburi cu antigen și cu globule roșii singure pentru a se cerceta și proprietățile *hemolitice* ale antigenului. Antigenul are de multe ori asemenea proprietăți și trebuie cunoscut.

Pentru a nu se pierde mult timp, se poate face aceste amândouă titraje o singură dată cu posibilitatea câteodată de a nu obține rezultate definitive; totuși făcând antigenul după prescripțiile date se ajunge la rezultate în majoritatea cazurilor.

Procedez în modul următor: O primă serie de 6 tuburi cu antigenul de titrat *singur*: 1 cmc., 0.5, 0.4, 0.3, 0.3, 0.1; altă serie de 6 tuburi cu antigen plus ser sigur specific în trei tuburi, antigen: 0.3, 0.2, 0.1 cu câte 0.1 ser sigur, iar celelalte 3 cu 0.4, 0.3, 0.2 ser specific sigur; altă serie de 6 tuburi cu ser normal în locul celui specific, dela un bolnav care n'a avut nici dată boala microbiană în specie. Alte 6 tuburi cu antigenul singur cu globulele roșii, fără complement pentru stabilirea puterii hemolitice. Astfel se poate face convincția că serurile singure nu sunt anticomplementare, și nici antigenul în anumite doze nu-i nici antecomplementar și nici hemolitic. Avem dar pentru o cercetare făcută în modul acesta 18 tuburi. Rare ori ca din aceste tuburi să nu putem trage concluziile necesare cu ceia ce privește valoarea cantitativă a antigenului nostru cât și a serului cu anticorpi.

Faptul că antigenul singur are proprietatea de a fixa com-

plementul, nu sdruncină adevărul de specificitatea reacțiunii, cum se știe că sunt atâtea alte substanțe, cari singure au puterea de a fixa complementul cum d. ex. *Landtsteiner* a aratat pentru Coloide, *Wassermann* și Citron pentru lipoide *Wilde* pentru aleuronat *Wendelstadt* pentru glicogen mie-lină, etc. Aceste fixări sunt cum spune Citron, pe baza fizi-cală pe când fixarea produsă de grupul antigen anticorp este biologică. Cred că este numai un mod aparent de explicație pentru că în esență tot la proprietăți fisico-chimice se reduce și fixarea produsă și de grupul specific antigen-anticorp. Inșă aceste proprietăți ce le numim biologice și sunt specifice iau naștere din *unirea acestor două elemente*, anticorp-antigen ce au legătură între ele de cauză la efect, și deci fixarea ori care ar fi procesul intim, e produsă prin acțiunea unui ele-ment asupra celuilalt.

In acest mod s'a făcut titrarea antigenului și știindu-se că scade puterea fixatoare sau *mai rar* crește, antigenul fiind influențat de temperatură, lumină, atmosferă, etc., mai cu seamă crescându-i puterea anticomplementară, fără ca această creștere să fie în legătură cu adevărata putere fixatoare spe-cifică.

Nu trebuie să se puie bază astăzi pe o titrare făcută eri, de aceia se va vedea cum la *fiecare reacție* trebuie pus un tub cel puțin de control, cu cantitatea dublă de antigen de cât cea întrebuițată, pentru ca nu cumva fixarea eventuală dintre vre-un ser și antigen să fie datorită *antigenului* singur și nu grupului specific antigen-anticorp.

Serul de întrebuițat fie normal de control, fie fie sigur specific natural sau imun, trebuie — cum s'a văzut — încercat și el totdeauna *singur* în cantitate dublă decât cea întrebui-țată, fie la titrarea antigenului fie la reacția definitivă.

Că și serul poate fi anticomplementar, se întâmplă de multe

ori, și toate cercetătorii au observat lucrul. Explicația dată de Citron anume că în seruri ar fi urme de antigen, care provoacă fixarea, cred că e de exclus, pentru că seruri cari provin dela oameni cu totul sănătoși fixează câteodată, și pentru că după cum am observat aproape toate serurile fie normale, fie specifice unor infecțiuni, după ce stau câțva timp încep să fixeze singure. așa de puternic, încât nu mai pot fi întrebuințate în reacțiuni ca controluri, cu toată diluarea ce o facem. Această facultate de a fixa, este dar strâns legată cu compoziția intimă a serurilor, ceea ce e și un argument pentru procesul fizical ce se produce și în reacțiunea de fixare produsă chiar de grupul antigen-anticorp, lucru despre care voi reveni mai pe larg când voi trata în scurt despre mecanismul intim al reacțiunei de fixare. Asupra acestui inconvenient, am făcut în timpul din urmă mai multe încercări de a-l înlătura, însă experiențele nu au reușit pe deplin (vezi cap. turbare).

Titrarea hemolizinei este ușoară, încât este cea dintâiu dintre toate substanțele acestea reactivi, cari prezintă mai multă constanță și uniformitate. Odată produsă în sângele iepurelui se scoate și să centrifugează serul și se încălzește la 56° : ca să i se stabilească puterea se fac diluțiuni diverse cunoscute și exacte, și se pune în contact cu globulele roșii și complement.

Se face întâiu o soluție de 1 la 100 luând cu o pipetă de 1 cmc., împărțit în o sută, 0.1 ser hemolitic și punându-l în 10 sau dacă se poate mai exact 9,9 cmc. ser fiziologic $9\frac{9}{100}$.

Sol. I	0.1 ser hemolitic	+ 99 ser fiziologic	1 : 100	I
Sol. II	1 cmc. din sol. I	+ 4 » »	1 : 500	II
Sol. III	1 cm. din sol. II	+ 1 » »	1 : 1000	III
Sol. IV	0.5 cm. din sol. I	+ 9.3 » »	1 : 2000	IV

Odată făcută în linii mari, se ia din fiecare din aceste soluții I, II, III, IV câte un centimetru cub și se pune în câte un cub notat în care se adaugă 0.1 complement proaspăt și câte 2 cmc. ser fiziologic, și plus câte 1 cmc. de globule roșii emulsionate în ser fiziologic 9 ‰, în proporție de 5 ‰.

Mai bine, pentru a fi în condiții identice cu acele cu cari se face reacția, se pune în tuburi câte 2 cm. din serul fiziologic se pune 0.1 complement, se lasă o oră la termostat și se pune apoi câte $\frac{1}{2}$ cm. din I, II, III, și IV plus $\frac{1}{2}$ cmc. de emulsie globule roșii 5 ‰. Se pune la termostat și se lasă 2 ore, după care se cetește rezultatul, și zicem că titlul e acela al soluției care produce încă o hemoliză completă 1 : 1000, 1 : 1500. Pentru a se vedea mai precis se fac în urmă gradații mai apropiate între limitele obținute.

Serul hemoeitic se păstrează la gheață sau se usucă, pierde din titlul hemolitic mai cu seamă în primul timp, de aceea se mai titrează din când în când. Pentru reacțiuni se întrebuințează de două ori doza hemolitică, adică dacă produce hemoliza 1 : 2000, se întrebuințează în diluție de 1 : 1000. În timpul din urmă sunt de acord mai toți autorii să întrebuințeze de trei și patru ori doza hemolitică.

Efectuate aceste titrări, nu rămâne decât reacția de făcut.

c) Efectuarea reacțiunei.

Se prepară:

Reactivii amintiți : antigen, hemolizină, globule roșii, instrumente : o cutie în care sunt pipete multe de 1 cmc. împărțite în 100 părți și în 10; pipete de 10 cm. ce au fiecare centimetru împărțit în 10 părți. Pipetele să aibă vată la extremitatea pe unde sugă, să fie spalate cu grijă, uscate puse în cutie, în care se sterilizează la pupinel. Coșuri cu eprubete

sterilizate așezate cu gura în jos cu sau fără dupuri de vată (preferabil eprubete mai scurte, 10 cm. fără vată), dacă e posibil de aceeași mărime, nu prea largi dar nici strâmte, în cât amestecul care nu se face *nici odată cu policele* ca la reacțiuni chimice, ci se face ușor prin zguduire ; ser fiziologic 9‰ sterilizat în baloane cu dop de vată.

Se așează tuburile în stelaje și se numerotează cu cifre cu un creion ce scrie pe sticlă.

Se face tabloul exact pentru reacțiunile ce se vor executa dând și serurilor de examinat un număr de ordine pentru a evita orice confuzie.

În fiecare tub se face așa ca suma totală de lichid să fie aceeași și numai cantitățile reactivilor să difere. După procedarea lui Bordet și Gengou cât și a școalei lui Wassermann la început, se obișnuia înainte să se ridice la 5 cmc. În laboratorul lui Wassermann, s'a înjumătățit toate cantitățile, și totalul se face 2.5 cm. și în modul acesta se face destulă economie de material, nemodificându-se nimic din principiul reacțiunei, nici ca sensibilitate nici ca specificitate și nici în cantitate. Fiecare reacțiune va fi în același timp o comparație cu seruri normale și seruri sigure specifice.

Pentru mai multă specificitate și înțelegere, dau tabloul unei reacțiuni al unui ser de bolnav cu simptome de tifos. Avem serul cules cum s'a spus, și inactivat cu îngrijire ; avem două antigene : un extract de bacili tifici și un extract de bacili coli (sau alt microb) ; hemolizina în diluția dublu-hemolitică după titrarea făcută și o emulsie de 5% de globule de oaie. Nu mai vorbesc de alte sisteme hemolitice singurul întrebuițat acum pretutindeni este de epure oaie.

Se toarnă întâiu serul 9‰. Apoi antigenul, în urmă serurile de control și cel de examinat, apoi alexina diluată : 1 cmc. la 9 cmc. ser 9‰.

T.	g ‰	Anti- gen	Seruri	Ale- xină	Hemo- lizină	Glob. micl	Rezultat
1	0.6	0.2 A.	0.2 ¹	0.5	0.5	0.5	Hemoliză nulă = 0
2	0.6	0.2 B.	0.2 ¹	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
3	0.6	—	0.4 ¹	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
4	0.8	—	0.2 ¹	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
5	0.6	0.2 A.	0.2 ²	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
6	0.6	0.2 B.	0.2 ²	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
7	0.8	—	0.2 ²	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
8	0.6	—	0.4 ²	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
9	0.6	0.2 A.	0.2 ³	0.5	0.5	0.5	Hemoliză nulă = 0
10	0.6	0.2 B.	0.2 ³	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = 0
11	0.8	—	0.2 ³	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
12	0.6	—	0.4 ³	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
13	0.8	0.2 A.	—	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
14	0.6	0.4 A.	—	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
15	0.6	0.2 B.	—	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
16	0.8	0.4 B.	—	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
17	1 emc.	—	—	0.5	0.5	0.5	Hemoliză compl. = H
18	2 emc.	—	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
19	1.6	0.4 A.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
20	1.8	0.2 A.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
21	1.9	0.1 A.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
22	1.6	0.4 B.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
23	1.8	0.2 B.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
24	1.9	0.1 B.	—	—	—	0.5	Hemoliză nulă = 0
25	1.5	—	—	0.5	—	0.5	Hemoliză nulă = 0

Presupunem că am titrat antigenul pentru autofixare și pentru autohemoliză și am găsit că *Extractul tifc*: nu fixează 0.4 și *extractul coli* nu fixează 0.6, nefăcând singure hemoliza.

Modul de a titra se va vedea în acest tablou dela tubul 19 în jos, care făcut odată înainte de reacție, nu e nevoie să se repete decât după un timp mai mare, 2 săptămâni de exemplu și nu la fiecare dată, pe când până la tubul 19, se face sonstant pentru fiecare diagnostic. Știm iarși că hemo-

lizina are un titlu de 1 : 1000 ; se întrebuințează $\frac{1}{500}$, $\frac{1}{250}$ antigenul tific este notat A.; antigenul coli notat B.

Serul de examinat : 1 ; serul normal (al unui om de exemplu care n'a avut niciodată febră tifoidă, sau ceva ce s'ar putea crede că a fost febră tifoidă). cu 2 ; serul unui bolnav, al cărei reacție altă dată a dat *fixare*, și el a avut simptome în acelaș timp, sau serul unui animal de experiențe cu 3.

După ce s'a pus antigenele, serul și complementul se pune stelajul la termostat și se lasă o oră ; după aceasta se pune câte o jumătate de centimetru cub de soluție 1 : 500 hemolizina și câte jumătate centimetru emulsie 5% globule roșii și iar se pun la termostat tuburile pentru două ore, când se citește rezultatul, iar după asta se lasă la ghețar 4—5 ore chiar și 12, când e bine să se citească din nou rezultatul.

Așa cum e dat rezultatul în tabloul de mai sus, este rezultatul *pozitiv*, adică serul a fost al unui bolnav de tifos, pentru că în tubul 1, unde era antigen tific + serul bănuir nu s'a făcut hemoliza, pe când în tubul 2, între antigen străin și acelaș ser, complementul a fost lăsat liber să facă hemoliza, și în acelaș timp nici antigenul în doza întrebuințată (tub 13 și 14) cât și *dublă* nu a fixat antigenul, nici nu a produs hemoliza singur tub 19, 20, 21, asemenea tub 3 arată că și serul bănuir în cantitate dublă nu a fixat. Controlul este făcut prin tuburile : 5, 6, 7, 8 cari arată că serul normal nu fixează complementul, iar 9, 10, 11, și 12 că serul sigur tific care a dat *fixarea* cu antigenul tific, nu a fixat cu cel *colic*, și totdeauna aceste seruri nu-s autofixatoare (tub 3, tub 8). în acest mod rezultatul este sigur datorit *grupului antigen tific-anticorpi tifici*.

În acelaș mod se lucrează și pentru identificarea unui antigen, ca de pildă obținând, prin cultura din fecalele unui bolnav, sau prin punctia splinei, sau din alte secrețiuni un

bacil care are multe din proprietățile bacilului febrei tifoide, se face din el un extract și făcând ca și în tabloul alăturat de fixare, însă de astă dată numai cu seruri normale și sigure tifice, iar ca control se adaugă în locul extractului de bacili coli, un extract de *bacili siguri tifici* cunoscuți dinainte.

Cercetarea anticorpilor cât și a antigenului au diverse aplicări și vom vorbi la capitolul ce tratează de rezultatele obținute.

d) *Rezultatele obținute în diferite boli.*

Această reacțiune a dat rezultate bune și s'a aplicat imediat tuturor boalelor. Metoda face un pas înainte înștiința imunității, dând încă un mijloc de cercetat pentru afirmarea patogenității unui microb cultivat dintr'un organism, fie el cunoscut până atunci, fie atunci descoperit. Cât pentru diagnosticul boalelor infecțioase metoda nu a luat o dezvoltare practică prea întinsă, pe de o parte din cauza dificultății de tehnică pentru cercetările curente dintr'un serviciu de clinică, cât și al timpului care se pune față de timpul cerut de o aglutinare sau de un examen direct, și mai cu seamă pentru motivul că anticorpii nu apar totdeauna destui în serul bolnavilor sau chiar când apar, nu se găsesc în primele zile ale boalei.

Pentru diagnosticul clinic al boalelor, această metodă este mai întrebuințată în febră tifoidă efectuată de *Widal* și *Lesourd*, în meningita cerebrospinală de *Cohen* iar *Foix* și *Mallein* au găsit reacția pozitivă cu serul scarlatinoșilor în prezența unui extract de streptococi cultivați din gâtul unui scarlatinos. *Bordet* și *Gengou*, găsesc reacții pozitive între bacilul descoperit de ei și serul copiilor bolnavi de tuse convulsivă.

Tot rezultate pozitive în tifoza a găsit și *Leuchs* și *Hirschfeld*.

Volpino și *Clav* au putut face prin evaporarea unei ape ce conținea bacilul tific, un antigen, care a dat fixare în prezența unui ser imun tific; deci căutarea antigenului tific, în ape suspecte prin metoda fizărei complementului.

Lüdke, reluând cercetările cu febra tifoidă și analizând și lucrările în acest sens asupra reacției de fixare în acea boală, ajunge la concluzia că în serul bolnavilor de febră tifoidă sunt anticorpi tifici, cari se pun în evidență, însă nouă reacție trebuie făcută cu multă precauțiune, titrarea mai cu seamă a hemolizinelor și a complementului, se impune; cât privește punerea în evidență a antigenului atât din sânge cât și din apă (*Volpino*) sunt greu de realizat din cauza numărului mic de microbi ce există.

Ca valoare practică diagnostică în tifos este mai puțin important prin faptul că nu toate cazurile dau reacția pozitivă, mai cu seamă la începutul boalei. Relație între fixarea complementului și între aglutinare nu este nici una; aglutinarea apare mai curând în genere. Rare ori reacția de fixare a fost pozitivă când *Widal* a fost negativ, și ca și în r. *Widal* această reacție s'a menținut odată 6 ani (*Zupnic*). Se constată și aici o reacție de grup (*Leuchs*, *Spät*. etc.)

Și prepararea antigenului are mare valoare; s'a încercat prepararea prin încălzire la 60 (*Leuchs*) la 81—90 (*Raskin*, *Keutzler*, extracte eterice.

Căutarea antigenului în sângele tificilor dela început pare puțin probabil să dea rezultate pentru că un antigen din culturi pure după afirmările lui *Moreschi*, și dă rar fixări, cu atât mai greu un antigen din sângele tificilor, unde sunt bacili rari. Totuși *Wassermann*, *Bruck* și *Lüdke* au putut găsi antigenul tific, în sângele a 3 tifici, cazuri în cari și pe agar sângele a dat culturi abundente.

În meningită cerebrospinală *Citron* a putut fixa cu lichii-

dul cefalo rachidian, iar Kutscher face chiar diferențierea între meningococi și pseudomeningococi.

Albaran, Müller, Oppenheim, Bruck, obțin fixări cu serul bolnavilor de artrite gonococice și extracte de gonococi. Asemenea *Schwartz* și *Mc. Neil* au rezultate pozitive.

Personal am făcut încercarea de a diagnostică febra tifoidă prin această reacție în zece cazuri, fără a putea obține reacții aproape complete, decât în opt cazuri; în două din zece, rezultatele au fost negative. Antigenul era un extract bacterian încălzit la 60° grade, iar bolnavii erau confirmați aproape toți cu aglutinarea, pe lângă simptomele caracteristice de febră tifoidă.

În adevăr, e cunoscut că chiar aglutinarea nu dă totdeauna rezultate pozitive în al doilea septenar, și de multe ori este tardivă, alte ori apărând foarte târziu, sau chiar în convalescență. Acelaș neajuns și cu metoda aceasta, decât că e și mai pronunțat încă, deci metoda nu are mare valoare practică în diagnosticul febrei tifoide, dat fiind și greutatea mai mari de execuție ca pentru aglutinare. De aceea am căutat să aplic metoda simplificată a lui Hecht pentru sifilis, în fel ră tifoidă. Serul bolnavului bănuît, cu antigenul tific și globule de oaie; material mai puțin, și o reacție care ca timp nu ar lua mai mult decât o reacție de aglutinare. Am executat această metodă, întrebuițând pentru control mai multe tuburi cu mai multe — două — diluțiuni de globule roșii; în toate cele zece cazuri am obținut reacția pozitivă, mult mai completă decât cu metoda originală; nu am avut ocazie să constat o reacție pozitivă acolo unde Widal era încă negativ, cum a găsit Lessourd pentru că am ales la început cazuri confirmate. Rezultatele sunt încurajatoare și în epoca epidemiei le voi continua.

În colera *Gioseffi* a putut face diagnosticul prin metoda aceasta.

Schü'ze n'a putut diferenția însă prin această metodă vibronii holerici de cei asemănători. *Citron* și *Leuchs* fixează în pesta porcină cu seruri imune; asemeni și cu pneumoenterita porcină.

În tuberculoză, s'a început cercetările cu lucrările lui *Wassermann* și *Bruck*, cari au putut găsi prin ajutorul reacției acestea, în serul animalelor tuberculoase tratate cu tuberculină, o substanță ce dădea fixarea în prezența tuberculinei, și pe cari au denumit-o *antituberculină*. Antigenul era tuberculina veche brută. Ei au găsit această substanță și în extractele mai multor organe tuberculoase. *Lü'cke* a confirmat lucrarea pe când *Morgenroth* și *Rabinowitsch* spun că n'au găsit substanțe fixatoare în serul tuberculoșilor.

După afirmările lui *Wassermann* și *Lü'cke*, cari au confirmat existența subt. fixatoare în serul bolnavilor tratați cu tuberculină în prezența tuberculinei ca antigen, s'ar putea întrebuița și reacția oc de fix, când nu a reacționat bolnavul la tuberculină; însă după cercetările acelor mai mulți nu există relație între fenomenele clinice de reacție la tuberculină și existența în sânge a antituberculinei. Tratamentul cu tuberculină după *Lü'cke*, ar provoca producerea de antituberculină în serul bolnavilor. Nu există relații între gravitatea infecției și prezența antituberculinei (*Lü'cke*).

S'a putut constata prezența acestei substanțe chiar în serul tuberculoșilor netratați cu tuberculină (*Lü'cke*, *Frugoni*, *De'l'le*, *Danielopol*).

Pentru serviciile clinice această metodă nu prezintă interes din cauza dificultăților pe de o parte, cât și prin faptul că aceste substanțe ajung târziu în sânge și că procentul de pozitivitate este mic.

În exudatele tuberculoase s'a căutat și s'a găsit o substanță fixatoare în prezența tuberculinei *Danielopol* și *Slătineanu*.

Bordet dela început a lucrat cu emulsie de bacili de tuberculoză, aviară, și a fixat complementul cu serul animalelor infectate

Jochmann constată la 11 din 165 de tuberculoși din toate stările reacții pozitive; în tuberculoza miliară *Chon* și *Meier* nu au putut în 3 cazuri să fixeze cu tuberculină și serul bolnavilor.

Ca și la tifos, se poate căuta și prezența antigenului în exudate sau în ser, însă cu aceleași probabilități din cauza rarității substanțelor bacteriene.

Marmorek caută antigenul tuberculos în urină.

Autorii ca *Nicolle* și *Pozerschi* au căutat nu numai să fixeze complementul prin toxina difterică ca antigen și anti-toxina din serul animalelor injectate ca anticorp, dar chiar să încerce un mijloc de titrare a puterii antitoxice a serului antidifteric. Metoda nu e practică.

Hallé-Weill au încercat să întrebuițeze o metoda în diferențierea anginelor de natură difterică de cele pseudomembrinoase, prin indentificarea antigenului. Face o emulsie din mucozități luată din gâtul bolnavului, pe care-l pune în prezența serului antidifteric *Pasteur*. Dacă se fixa complementul însemna că erau bacii difterici, de și lucru este chiar principal atacabil, de oare ce antigenul nu este făcut de toxină; totuși s'ar putea admite ca bacili conțin și toxine ce ar putea da fixare. Totuși antigenul acesta de mucozități nu mai este acel antigen bacterian pur ca o emulsie sau extract.

Rezultatele obținute de acești doi autori, după ei ar fi fost satisfăcătoare.

Reacționie făcute în boli verminoase și micoze ar face

parte tot din grupa aceasta a antigenilor pure și specifice :

Bory obține fixare în oosporoză ;

Paccanaio în distomiază cu serul oilor și extract de distomum.

Asupra reacției în chistile hidatice se va vorbi în partea a doua într'un capitol aparte, deși principial ar părea că face parte tot din grupa acestor studii specifice în antigen, fiind un extract de lichid unde sunt capete de tenie. Totuși lichidul este ceva mai mult, decât un extract de paraziți.

Wladimiroff în morvă a avut rezultate pozitive cu serul cailor morvoși, controlând diagnosticul cu aglutinarea deși agl. a fost pozitivă dar mai de multeori decât reacția de fixare.

Schulze, a putut deosebi prin această metodă de fixare diferite tulpini de dizenterici, însă fără aplicații clinici importante.

Incercări în paratifici și în actinomicoză.

Afară de boalele amintite în care s'au căutat anticorpi în serul bolnavilor față de diverși anticorpi, sunt și alte boale și unele chiar a căror microbi nu e cunoscut, altele unde deși cunoscut nu e acceptat, nefiind dovedit în mod neîndoios. S'a văzut că în scarlatină s'a căutat fixarea față a streptococ, care după părerea tuturor nu-s microbii producători ai scarlatinei, ci nu-s decât asociați, lucru pe care d. Profesor Babeș l-a arătat de mai multe ori și în alte boale.

Reacția de fixare în Rinosclerom. O boală curioasă localizată la nas, planșeu și laringe, sub forma unei tumori, și în care se găsește aproape constant un microb descris de *Frisch* și acceptat de toți autorii, însă fără să fie recunoscut de toți drept cauză a tumorii, este așa numitul *Rinosclerom*.

Acum câteva luni cu ocazia unor cazuri aflate în București cât și pentru nevoia de a revedea capitolul său din *Handbuch der Pathogenen Microorganismen Kollé și Wa.*

ssermann, Prof. *Babeş* mi a încredinţat partea fixărei complementului pe care am lucrat-o împreună cu domnia sa.

Reacţia am făcut-o între serul a doi bolnavi şi bacilul rinoscleromului, iar ca control, antigene de bacili ai lui Friedländer, şi alţi mucogeni.

Iată textual partea ce interesează după comunicarea făcută de noi la Societatea de biologie din Bucureşti, şi publicată în *Compt R de la Société de Biolog din Paris*: «Le tableau ci dessous montrera les résultats. Tandis que ni le bacille de Friedländer comme antigène, ni le serum normal, ni les sérums des syphilitiques ne peuvent remplacer l'antigène et les anticorps scléromateux, toute fois nous hésitons a nous associer aux conclusions des auteurs ci mentionnés.

Sans doute la réaction positive nous démontre que le bacille a pénétré dans l'organisme et qu' il a donné lieu a la production d'anticorps circulants dans le sang, mais cette réaction positive n'est pas une preuve suffisante dela spécificité du bacille de Frisch dans le rhinosclérome.

Il serait possible que le bacille favorisé par des circonstances que nous ne connaissons pas, pénètre seconderement dans les tumeurs produites par un autre bacille, puis que, par suite de la pullulation dans la tumeur il produit des anticorps».

Antigenul întrebuinţat de noi era preparat atât prin simpla emulsie de bacili ai lui Frisch, ai lui Friedlander şi alţi mucogeni (cultivaţi în diverse rânduri de Prof. *Babeş*, mai cu seamă din secreţiile bronşice dela autopsii practicate de domnia sa) cât şi extracte apoase făcute în modul indicat la tehnică.

Extractele au fost întrebuinţate în doză de 0.2 şi 0.1 iar emulsiile 0.4, 0.2 şi 0.1. Serurile 0.1 şi 0.1.

Serurile ce au intrat în reacţiune au fost serul a doi bol-

navi de rinosclerom, puse rând pe rând în prezența antigenului de rinosclerom, de Friedländer și mucogeni; apoi ca control serul sifilitic cu toate aceste antegene, și tot așa și serul normal. Am obținut fixări complete a complementului, prin serul bolnavilor de rinosclerom și *extract cât și emulsie de bacili ai lui Frișch, și niciodată fixarea între celelalte combinațiuni*: serul acestor bolnavi în prezența antigenului sifilitic (R. Wassermann) a dat asemeni hemoliză completă.

Reacțiunile sunt complet demonstrative de prezența anticorpilor specifici, totuși rezerva pe care o face d-l Profesor Babeș, în a conchide asupra rolului etiologic stricte a bacilului lui Frișch în rinosclerom, dovedește nu lipsa de specificitate a reacției, dar greutatea de a deduce că un bacii ce dă reacții pozitive este sigur cauza boalei generale sau locale dintr'un mement, prin faptul că această reacție dă ideea infecției spune că organismul a fost infectat și *cu acest microb*, dar nu spune ca orice tumoră, și orice producție într'un loc ca răsare a organismului, precum și orice fenomen: febră, etc. trebuie să fie un product sau efect al acelei infecțiuni generale, dovedită în sânge prin reacție și în adevăr existentă.

Vom avea ocazie, vorbind mai târziu de sifilis, cât și de lepră, să reluăm aceste considerații. Termin acest capitol rezumând principalele deducții:

1) Antigenele sunt sigure și pure în aceste reacțiuni și serul bolnavilor dacă nu dă reacțiuni imediat după infecție metoda pierzând *ca valoare practică* rămâne ca pincipiu perfect exactă;

2) Dacă metoda aceasta nu poate prin ea însuși să facă legătura de la cauză la efect între un microb și o afecțiune a unui bolnav, al cărui ser fixează perfect în prezența acelui microb, rămâne însă sigur că acel ser fixează cu microbul pentru că mai înainte sau concomitent sau mai târziu, orga-

nismul fie în parte, fie în total a fost invadat și *de acel microb* iar în sângele lui s'a format anticorpi pentru acel microb, lăsând posibilitatea ca acel bolnav să aibă afecțiuni și fenomene în acelaș timp, provocate și de alte cauze.

3. Fixarea este în toate aceste reacțiunei strict specifică.

III.

Reacția de fixare în sifilis (Wassermann).

După descoperirea și aplicarea reacției de fixare a complementului în boalele microbiene atât de *Bordet* și *Gengou* cât și de alți autori, *Wassermann* cu *Neisser* și *Bruck* în 1906 dau la lumină o aplicație pe aceleași principii a metodei lui *Bordet*, pentru diagnosticul sifilisului, metodă care a avut norocul să se răspândească pretutindeni, devenind cunoscută tuturor, și la îndemâna tuturor, deși tehnica la început părea atât de complicată, încât nu s'ar putea efectua decât în laboratoarele mari. Dacă metoda lui *Bordet* și *Gengou*, în boalele în cari microbii sânt cultivați, antigenul fiind în afară de îndoială strict specific, și reacția se petrece numai cu unul și acelaș microb și totuși metoda rămâne o metodă indirectă. cu atât mai mult aici unde antigenul — unul din elementele ce ar trebui cunoscut perfect — este obținut tot indirect, presupunând că lucrăm cu extracte de ficat cu spirocheți, metoda este expusă mai multor critice.

Wassermann, când a imaginat metoda fixării complementului în sifilis a avut credința că face o simplă înlocuire a antigenului microbial, apos prin extractul din ficatul unui făt eredo sifilitic, unde sunt cantități enorme de spirocheți.

Mai târziu s'a văzut că și extractele de organe normale dau fixarea alexinei cu serul sifiliticilor. Totuși metoda cu modificările principale, cu restricțiunile ce i se fac, așa cum

se va vedea în cap «specificitatea reacției» a rămas și este universal aplicată.

Voi da deosebirile de preparație a reactiivlor întrebuințați în reacția Wassermann.

Prepararea antigenului. Antigenul în reacția Wassermann se prepară după indicațiile școalei lui Wassermann, numai din ficat de făt sifilitic, în care s'a găsit spirocheți la un examen prealabil. Numai acest antigen se poate întrebuința după acești autori, deși după foarte mulți alții și celelalte extracte din organe normale dau aceleași rezultate.

Extractul din ficat sifilitic se face sau apos cum îl făcea la început Wassermann, sau alcoolic cum îl face acuma.

Extractul apos se face cântărindu se o porțiune de ficat, de obicei 20 gr., este de ajuns, care se pune într'un mojar sterilizat și se taie în bucățele foarte mici, și se amestecă fie cu nisip de mare sterilizat asemenea, fie în lipsa acestuia sfărământurile unei eprubete sterilizate; cu ajutorul pistilului, se face o magnă fină, turnându-se peste ea apoi 72 cm. c. ser 9^o/_o și 8 cm. c. acid fenic 5^o/_o; se pune la zguduit 24 ore, și în urmă se lasă să se depue la fund porțiunile mari, iar lichidul ce rămâne deasupra este antigenul. Se decantează lichidul și se păstrează la gheață.

Acest antigen, de multe ori pierde puterea fixatoare, sau se face hemolitic sau fixator, cu un cuvânt își modifică calitățile. Deși la început Wassermann credea că puterea fixatoare era în raport cu numărul spirocheților din ficat, Lesser și alții dovedesc că nu este nici o relațiune, lucrul de care m'am convins. De multe ori ficatul deși conține spirocheți, nu are putere fixatoare. *Levaditi* și cu *Marie*, după ce reduc în pastă ficatul prin aparate de zdrobire «broyeur» electric o usucă și o sdrobește, transformând-o în pulbere fină, care se păstrează nedefinit; pentru efectuarea unei reacțiuni se ia 1 gr. de

pulvere și se dizolvă în 4 cmc. ser fiziologic și se obține antigenul de întrebuițat.

Braun și *Weil* întrebuițează extracte de organe de om, normale, însă în doze de 3—4 ori mai mari. Extractele normale apoase se prepară în acelaș mod ca și acele specifice, și chiar acei ce nu le întrebuițează în reacție, le întrebuițează ca control, deși acest lucru nu are mult interes, de oarece fixează și ele destul de constant; *Citron* și *Blumenthal* au obținut bune rezultate, pe lângă foarte numeroși alții. Astăzi sunt aproape general părăsite extractele apoase. *Extractele alcoolice* se prepară în modul următor: se ia porțiuni din ficatul sifilitic, sau dintr'un alt organ normal ca inimă de om, inimă de cobai, inimă de bou, se taie ca și sus cât mai mic posibil, și se adaugă de 10 ori greutatea luată, de alcool absolut, și se lasă 24 de ore să se scuture împreună cu perle de sticlă, și apoi se ia cu pipeta alcoolul ce conține antigenul și se păstrează așa cum este; când vom să-l întrebuițăm, luăm un cmc. de acest alcool și punem în 4 cm. de ser fiziologic și obținem un lichid opalescent, cu care ne servim în reacție. Așa îl prepară *Michaelis*, și așa este și antigenul care-l vinde casa Merck și «Sächssische Serum werche» dela Dresda.

De acest fel de antigen, m'am servit de multe ori, însă nici acesta nu este constant, nu totdeauna se obțin fixări destul de puternice, și după câțva timp fixează singure, în cât devin neîntrebuițabile. Același lucru se întâmplă și cu acele venite din străinătate.

Porges, *Meier*, extrag organul cu alcool prin sguuire. 5 părți alcool la 1 parte organ, filtrează alcoolul ce conține antigenul și evaporază la 40°, până când alcoolul capătă consistența, unui sirop, pe care-l emulsionoază cu ser fiziologic 1: 100.

Personal am evaporat asemenea și am făcut emulsia după

aspect până era opalescentă, fără să fie prea densă, am titrat și am stabilit titlul autofixator și cantitateace fixează cu serul specific. Nici acest antigen nu este stabil și după câțva timp se depun flocoane; atunci trebuie agitat, și antigenul recapătă câte odată puterea dinainte. Cele mai bune rezultate le-am obținut cu extractele etero-apoase preparate după indicațiile lui Lesser. Acest antigen se prepară luând 10 gr. de ficat sifilitic, sau inimă de om, sau de cobai, și după ce au fost spălate bine de sânge—fiind dinainte curățate de grăsime,— se taie mărunț cu foarfecele într'un mojar sterilizat, și se freacă cu nisip de mare sau fărâməturi de eprubetă sterilizată. Se toarnă eter deasupra, 10–15 cmc., cantitatea neavând mare importanță, și se freacă bine; se toarnă apoi într'un balon sau sticlă cu gâtul larg, sterilizată și cu perle de sticlă la fund, eterul cu toată magma de organ, și se pune la agitator unde se lasă 24 de ore. După acest timp se lasă să se depuie magma, iar eterul se filtrează într'o altă sticlă cu perle, care se pune apoi într'o baie cu apă caldă, ce se menține la 40°, evaporându-se astfel eterul, până când nu mai miroase a eter; antigenul atunci se depune pe perlele dela fundul sticlei ca un sirop gros. În urmă se toarnă ser fiziologic 40 gr. (cam 1 : 4 proporția față de greutatea de organ ce am pus'o la început la frecat), se sgudue din nou la aparat 24 ore, și emulsia ce am căpătat-o, opalescentă este antigenul de întebuinațat.

Este cel mai constant antigen din toate pe care în acești trei ani de când practic zilnic aceste reacții fie pentru necesitățile diagnosticului bolnavilor din serviciu, fie în cercetările pe care le-am făcut.

Oricare din aceste antigene odată făcute vor fi titrate, operație care trebuie făcută cu multă atenție. Și aici este locul să remarc, cum tocmai această titrare a antigenului este

tratată cu mult mai multă ușurință decât merită. Așa de exemplu se insistă când se vorbește despre titrarea antigenului, despre stabilirea dozei fixatoare. Un antigen de cele mai multe ori în cantități ceva mai mari fixează singur complementul, lucru care s'a văzut; admițând că se pune într'o reacție premergătoare diferite calități de antigene: 0.1, 0.3, 0.5, 0.8 ct., cu ser fiziologic și complement, se lasă la termostat, și se pune în urmă sistemul hemolitic, inactivat și se constată că 0.5 antigen extract apos, alcoolic a împiedecat hemoliza, pe când 0.4 nu împiedecă de loc. Urmează că jumătate din doza care nu mai fixează, adică 0.2 se poate fi întrebuințată. Și autorii rămân aici mai cu seamă autorii cătorva tratate mici practice cum e Armand Delille și Joltrain. Totuși titrarea antigenului nu s'a sfârșit, ci nu s'a făcut de cât o parte secundară, deși atât de importantă și ea. S'a stabilit doza care împiedecă, dar nu s'a stabilit doza care fixează caracteristic cu serul sigur sifilitic. Sunt antigene cari împiedecă hemoliza în cantități mici relativ, și cari totuși cu serul sigur sifilitic nu produc fixarea complementului de loc sau incomplect. Un antigen va fi cu atât mai bun cu cât în doze destul de mari ca 0.6, 0.8 nu împiedecă hemoliza, și în doze foarte mici, chiar 0.05, alte ori 0.01 sunt capabile să fixeze împreună cu serul sifilitic, complementul. De aceia se impune titrarea în sensul specificității, după cum am arătat și la antigenul bacterian. Se vor face diferite proporții sub doza bună de întrebuințat — jumătatea celei fixatoare — cu seruri sigure ce au fixat altă dată sau mai multe seruri dela sifilitici cu manifestări secundare sigure; se face cu mai multe, pentru că după cum se va vedea, procentul cel mai ridicat de pozitivitate este 90 — 95 %, dar nu absolut toate serurile sifilitice fixează.

Serul bolnavului se recoltează și se prepară la fel cum am

arătat pentru reacția Bordet Gengou. E bine să se lase totdeauna o cantitate de ser când se decantează pentru inactivare, pe cheagul lui, pentru a se face concomitent, cu titlul de control, reacția Hecht.

Alexina absolut la fel; sistemul hemolitic asemenea va fi ca în reacția Wassermann, epure-oaie.

Titrarea alexinei. Atât Bordet și Gengou, cât și școala lui Wassermann dela Berlin, nu titrează alexina, considerându-se că are putere destul de constantă, atunci când este proaspătă, de aceea însă prescripțiunea servă ca alexină să fie din ziua aceia sau de 24 ore. Am văzut modul de a fi păstrată timp mai îndelungat adăugindu-i-se sare.

Sunt autori însă cari recomandă titrarea și a alexinei, tocmai pentru ca elementul principal în această reacție este alexina, și nu este indiferent dacă este mai mult sau mai puțină. Sunt cazuri când serul cu antigenul pot fixa o cantitate mică de alexină, dar dacă cantitatea de alexină întrebuințată întrece pe cea fixată, rămâne de ajuns ca să producă hemoliza, și deci să acopere reacția. De aici poate chiar lipsa de sensibilitate a reacțiunii și necesitatea de a o modifica, pentru ai da sensibilitatea, cum vom vedea imediat.

Titrajul alexinei totuși se omite considerând că 0.1 este justă cantitatea care e de ajuns de a produce o bună hemoliză, și în cazul când numai o parte ar fi fixată, restul e insuficient să producă o hemoliză apreciabilă. Titrajul alexinei aduce cu sine sau efectuarea unei operațiuni premergătoare, sau înmulțirea tuburilor în reacție, ceea ce aduce o risipă a serului de examinat, care poate fi puțin câteodată.

Se pune dar înainte de efectuarea reacției, hemolizina în soluția de întrebuințat, găsită prin titrarea efectuată a hemolizinei, mai multe proporții de alexină · 0.05, 0,004, 0,003,

0.0025, 0.002, nediluată sau din o soluție 1 : 10 cm. 0.3 0.6, 0.4, 0.2 și se lasă o jumătate de oră pentru a se vedea unde se face hemoliza, și se va întrebuința numai acea doză, care a produs după o jumătate de oră hemoliza completă.

Efectuarea reacțiunei. Odată titrate atât antigenul cât și alexina se poate începe reacția. Antigenul ține câteva săptămâni, încât putem să ne biziim pe el, cu atât mai mult cu cât la fiecare serie de reacții făcute într'o zi, se pun tuburi ce controlează antigenul și dă indicațiunii asupra lui. E bine ca să avem pregătite din ajun globulele roșii de oaie spalate, operație ce un servitor o învață îndată, precum iarăși e bine ca atunci când avem servitor obișnuit, să decanteze serul de examinat, să-l elichezeze, să supavegheze ca etuva de parafină sau D'Arsonvalul, sau ori ce altă bae marie, să aibă dimineața just temperatura, așa ca inactivatul să se facă sub ochii proprii, fiind o chestiune foarte delicată.

Timpurile sunt ca și la reacția Bordet, însă le repetăm în scurt :

Se pune cantitatea ce completează cei 2.5 cmc., lichid apoi antigenul, serurile și în sfârșit alexina, termostat și după o oră hemolizina și globulele roșii. Dau un tablou după care efectuez reacțiile așa cum se efectuează și în laboratorul prof. Wassermann, comunicată verbal nouă de prof. Babeș după vizita d-sale la Berlin.

Este totdeauna bine să se întrebuințeze un antigen de făt sifilitic și altul de inimă de om, bou sau cobai Când fixează cu amândouă, dăm un rezultat pozitiv; când fixează cu antigenul sifilitic dând pozitiv mediu, și când fixează numai cu extractul normal, dubios.

Hemolizina am întrebuințat de 4 ori mai concentrată. Tub. 4, 5, 6 sunt cu ser sigur sifilitic, ca control; 7, 8, 9 cu ser sigur normal ca control; 10, 11, controlul cantității duble de

T.	9 ‰	Antigen	Seruri	Alexină 1 : 10	Hemolină 1/2 00	Globule mici 5 ‰	Rezultat
1	0.8 cmc.	0.1 A.	Serul X 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză nulă
2	0.8 cmc.	0.1 B.	Serul X 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză nulă
3	0.8 cmc.	—	Serul X 0.2	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
4	0.8 cmc.	0.1 A.	S. sifilitic 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză nulă
5	0.8 cmc.	0.1 B.	S. sifilitic 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză nulă
6	0.8 cmc.	—	Ser. sif. 0.2	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
7	0.8 cmc.	0.1 A.	S. Norm. 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
8	0.8 cmc.	0.1 B.	Norm. 0.1	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
9	0.8 cmc.	—	S. Norm. 0.2	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
10	0.8 cmc.	0.2 A.	—	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
11	0.8 cmc.	0.2 B.	—	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
12	1 cmc.	—	—	0.5 cmc.	0.5 cmc.	0.5 cmc.	Hemoliză complectă
13	2 cmc.	—	—	—	—	0.5 cmc.	Hemoliză nulă

După titrarea antigenelor se știe că 0.1
fixează bine cu serul sifilitic; 0.2 nu fixează
singur; Hemolizina are o putere de 1/800.

antigen, 12 p. controlul hemolizinei; 13 p. controlul serului fiziologic. *Rezultatul e pozitiv.*

După ce s'a pus sistemul hemolitic se lasă o oră și jumătate la termostat. se citește și se notează în tablou rezultatele prin cruci, notând cu o singură cruce, o fixare necomplectă, adică unde e un depozit bun la fundul eprubetei de globule dar și lichidul de deasupra are dizolvat hemoglobină; două cruci când lichidul este abea colorat în roșu, și trei când lichidul de deasupra e absolut incolor. Se pun la ghețar, și dacă se poate, peste 4—5 ceasuri se citește și se dă rezultatul.

Mecanismul reacțiunei Wassermann, este partea cea mai controversată sau mai bine partea de ipoteză a reacțiunei; trebuie considerate numai faptele și rezultatele obținute, lăsând explicația «das Wesen der reaktion» deoparte, până când alte fapte vor putea să o explice.

În scurt afară de ipoteza emisă de Wassermann și expusă mai în urmă, că în serul sifiliticilor ar exista pe lângă anticorpi sifilitici și toxine ce se unesc cu lecitinele din antigen, sau cu taxolipoidale (vezi «specificitatea reacției»), sau oricare altă ipoteză asupra elementelor antigen-anticorp, este vorba de mecanismul prin care aceste două substanțe fac devierea, fixarea complementului: prin o «ancorare» «verankerung» cum se vorbește în teoria lui Ehrlich, sau prin distrugere a complementului și deci făcându-l inapt de a lucra. Lieffmann după diferite experiențe ajunge să demonstre că e vorba de două părți ce formează complementul: una din ele numai este distrusă prin combinația antigenului cu serul.

Cei mai mulți în timpul din urmă cred că e vorba de un fenomen de *adsorpție* produs de grupul antigen-ser; ceiace face reacția în sifilis, ar fi substanțe provenite din dezasimilarea elementului celular care ar da serului sifiliticilor o precipitabilitate, așa fel încât serul, în prezența diferiților lipozi co-

loidali din antigen să precipite, săpunurile și acizi grași. Aceste substanțe sunt în cantitate mai mare ca în stare normală, iar precipitatele acestea aluc cu sine adsorpția complementului și deci distrugerea lui.

Este o analogie perfectă între fixarea complementului de grupul antigen microbial-anticorp și între fixarea din reacția Wassermann? Cu toată aparența nu există. Acolo legătura dela microb la serul propriu este așa de strânsă și strict specifică, pe când reacția Wassermann nu tot așa, atât din partea antigenului cât și din partea serului, încât aici reacția pare să dă dreptate autorilor ce cred că e vorba de un proces chimic sau fizico-chimic. Cred asemenea că fixarea e datorită unui astfel de fenomen fizico-chimic între extractele alcoolice sau eterice, chiar amestecurile de lipoide puse și între substanțele din serul sifiliticilor provocate în mare majoritate a cazurilor de sifilis, iar câteodată de transformări lente provocate și în alte boale: lepră, scarlatină, framboesia.

IV.

Simplificările metodei Wassermann.

Atât din cauza dificultăților metodei ce o face inaccesibilă ori căruia serviciu de spital sau practician cât și din cauza procesului relativ mic de reacțiuni pozitive, atunci când simptomele clinice sunt pe deplin caracteristice de sifilis secundar sau terțiar, a făcut pe diferiți autori să caute să o modifice, pe de o parte făcând reacția mai sensibilă, iar pe de altă parte să simplifice tehnica.

Primul punct slab al metodei din punct de vedere cantitativ, este faptul că pe lângă hemolizina care se adaogă, în specie hemolizina de epure pentru globule roșii de oaie, se mai găsește și în serul uman o cantitate de luat în seamă

care se adaogă, putând produce hemoliza acolo unde există totuși substanțe fixatoare specifice în serul de examinat. În serul neinactivat se găsește și complement suficient pentru a hemoliza un centimetru cub dintr'o diluție oare care de globule. Din aceste proprietăți naturale ale serului uman pentru globulele roșii de oaie mai cu seamă, vor rezulta modificările pe care le vom trece în revistă oprindu-ne mai mult la acele ce au avut mai multă aplicație și care au dat rezultatele cele mai puțin controversate și pe care personal le-am întrebuițat mai mult, cu rezultate de asemeni satisfăcătoare.

Metoda Margaretei Stern. Această autoare întrebuițează complementul serului de examinat și adaogă hemolizină artificială. Cum spuneam la titrarea complementului acest element este cel mai important în deosebi din punctul de vedere al cantității, pentru că un exces din acest reactiv poate produce hemoliză deși există anticorpi fixatori. Prin metoda aceasta «perfecționată», Margareta Stern obține rezultate pozitive mult mai numeroase, dar i se contestă de unii autori tocmai specificitatea, pe care o are metoda originală, dând rezultate pozitive acolo unde sifilisul ar fi exclus prin toate investigațiile făcute. Metoda a avut și partizani; e sigur că de multe ori alexina în serul neinactivat al omului este foarte puțină sau lipsește cu desăvârșire și reacția nu se poate face în cazurile acestea.

Metoda lui Bauer. Bauer obsearvă că se poate întrebuița hemolizina naturală foarte bine din serul uman inactivat pentru globulele roșii de oaie, ce-l face să aplice acest lucru în practică, constituind avantajul de a împiedica adiația de care vorbeam, a hemolizinei artificiale contra-oaie, peste cea naturală. În modul acesta pretinde autorul înlătură lipsa de exactitate cantitativă a hemolizinei cât și a alexinei, cea ce tocmai

nu se face în procedeul Stern unde se întrebuițează alexina naturală și netritată.

Se întrebuițează 4 tuburi :

Tubul 1. Conținând 0,2 ser. de examinat inactivat plus 0,2 antigen și un c.m. cub de alexină (ser de cobai) 1 : 10.

Tubul 2. Ser de examinat plus alexină.

Tubul 3. Ser normal antigen și complement.

Tubul 4. Ser fără antigen și fără complement.

Se lasă o jumătate de oră la termostat și se adaugă câte un cmc. globule roșii de oaie 5%. După 15—45 de minute se examinează tuburile : dacă în tuburile 2, 3 și 4 este hemoliză complectă iar în tubul 1 hemoliza este nulă, avem o reacție *pozitivă* : dacă în tubul 2 nu există hemoliză înseamnă că reacția nu s'a putut face, serul de examinat neconținând seruri proaspete, Bauer găsește rezultate cu totul la fel ca în reacția Wassermann originală.

Hinrichs și v. Behring confirmă rezultatele lui Bauer.

Această metodă nu a găsit răsunet prea mare, totuși a fost întrebuițată de mulți autori ; în literatura românească figurează foarte des ca nume, împreună cu *Hecht* deși metodele lor sunt deosebite.

Metoda lui Noguchi. N. observând adiția hemolizinei artificiale peste cea naturală, pe de o parte, cât și inconvenientul din procedeul lui Bauer unde reacția nu se poate face totdeauna din cauza lipsei complete de amboceptori hemolitici de oaie, s'a determinat să introducă în practică o reacție cu un sistem hemolitic *homolog*, și anume un sistem anti uman. Cantitatea mai mare de cât cea necesară de amboceptori hemolitici, face posibilă hemoliza chiar cu cantități mai mici de complement și de aceia Noguchi a căutat să evite întrebuițarea unei doze mai mari de cât cea necesară pentru hemolizarea cantității de globule puse.

Autorul prepară epuri cu globule roșii de om, spălate în acelaș mod ca și globulele de oaie, luate prin puncția unei vene, obținând astfel un ser de epure hemolitic pentru globulele roșii de om. După experiențele lui Noguchi, 4 unități de amboceptori normali anti-oaie împiedică 1 unitate de anti-corpi sifilitici de a fixa. N. nu mai încălzește serul bolnavului, pentru că tot după constatările lui, complementul este în cantitate neglijabilă; complementul întrebuințat de el este tot serul de cobai proaspăt. Ca tehnică procedează în modul următor :

Antigenul este preparat din inimă de om sau bou, triturate și puse să se extragă cu alcool 95% în cantitate de 10 ori mai mare, timp de 6 zile la 57°. După ce se filtrează alcoolul, se evaporează într'o cameră cu curent de aer cald, până rămâne o pastă peste care se toarnă 400 cmc. de eter se amestecă și se sguode bine, lăsându-se apoi să se depue sau se filtrează eterul care în urmă se evaporează din nou până la a opta parte din volum ; se adaugă 300 cmc. de aceton și se lasă să se depue precipitatul, care constituie antigenul ; acetonul este întrebuințat de Noguchi pentru a dizolva acizi grași și săpunurilor care au influență dăunătoare asupra hemolizei. Autorul impregnează pătrățele de hârtie de filtru ceva mai groasă (Schleich și Schull) și le titrează. Laboratorul lui Noguchi expediază pătrățele dozate gata. Complementul întrebuințat în cantitate de 0.04. Serul hemolitic anti-om se prepară injectând în peritoneul epurilor de 5—6 ori câte 5, 10, 15, cmc. de globule de om defibrinate ca și cele de oaie, la intervale de câte 5 zile și scoțându-i sângele după opt zile de la ultima injecție. Din acest ser hemolitic care se poate întrebuința și lichid, Noguchi prepară de asemenea pătrățelele cu o putere cunoscută pentru fiecare cm p. și pot fi cumpărate gata.

Sângele de examinat se scoate din deget, având nevoie de o cantitate mică; se lasă să se coaguleze și serul se absoarbe cu o pipetă capilară; fără a fi inactivat, se întrebuițează în reacții. Globulele roșii de om pot fi întrebuițate sau de la același bolnav, dacă în momentul când s'a luat serul se bate chiagul și se întrebuițează globulele, sau făcându-se o emulsie de 0,7 la mte de globule roșii de la un alt om. Se pune un c.m. c., de globulele spălate la 140 c.m. c., de ser fiziologic. Sângele uman se ia în cazul acesta într'un borcan cu perle și se difibrinează întocmai ca sângele de oaie. Pentru acest lucru este preferabil să se aleagă bolnavii de uremie sau în general asistolicii cărora venesecția le face un bine.

Modul de a dispune reacția este următorul :

Tubul I. Conține un pătrățel de antigen adică 0,05 antigen și o picătură de ser de examinat plus un c. m. c. de emulsie de globule roșii de om; după o oră se pune un pătrățel de hemolizină.

Tubul II. Conține antigen, complement, globule roșii și după o oră hemolizină.

Tubul III. Complement, globule și hemolizină.

În rezumat în Tubul I este antigen și cu ser, în tubul II antigen singur în tubul III ser singur. Aceleaș trei tuburi se întrebuițează ca control cu un ser *sigur sifilitic* și alte trei tuburi cu un *ser normal*. În modul cum lucrează autorii se poate ca și în reacția Wassermann vedea dacă antigenul singur împiedică sau nu hemoliza de asemeni dacă serul omului de examinat face acelaș lucru fără antigen. precum se poate vedea ca specificitate cum se comportă serul sifilitic și cel normal în prezența antigenului întrebuițat în reacție. În acest fel se poate aduce metodei lui Noguchi, aceeași obiecție în ce privește complementul: în serul neinactivat comple-

mentul nu este neglijabil, dovadă că practicând metoda Hecht cât și Stern, se vede că în cea mai mare parte a cazurilor complementul găsit în 0, 1 ser de om este de ajuns pentru necesitatea hemolizei. Rezultatele obținute de autor cât și cele obținute de Fox, precum și de Joltrain, care a lucrat precis după de indicațiile lui Noguchi și chiar cu materialul trimis de Noguchi, ar fi satisfăcătoare, oferind un număr mult mai mare de cazuri pozitive decât metoda originală. Amintesc în treacăt că Noguchi, crede că această metodă poate servi ca conducătoare în tratamentul antisifilitic. În ceea ce privește tehnica, această redacție nu prezintă o ușurință mult mai mare decât cea originală, întrucât avem nevoie de ser de cobai, de globule roșii și de hemolizină : acelaș număr de elemente ca și în reacția Wassermann. Faptul însă că laboratorul lui Noguchi pune la dispoziție gata făcute două din elemente : antigenul și hemolizina, constituie un avantaj. Prepararea emulsiei de globule roșii de om, este o greutate, pentru că nu e totdeauna la îndemână omul cărui să-i scoți o cantitate de sânge în afară de trebuințele boalei lui. Lucru e cu atât mai greu când nu este vorba de un laborator de clinică, unde sunt bolnavi de toate categoriile, așa dar și din acei cărora puncția sanghină le-ar face bine. Tre-când peste critica hemolizinei anti om, combătută de școala din Berlin cât și peste neinactivarea serului, cât și peste puțina exactitate în manipularea reacției, se observează că nici avantajile tehnice nu o fac numai superioară dar nici egală reacției originale. Sensibilitatea se asemenea nu întrece aceia a altor metode.

Procedeul Foix, este aproape acelaș ca a lui Bauer : ser inactivat suspect, ser de cobai și glouule roșii de oaie 10%. L'a întrebuințat autorul în sporotricoză și în febră tifoidă ;

nu a putut fi răspândit pentru același motive spuse la metoda lui Bauer.

Procedeele lui Tschernogubow. Primul procedeu este întocmai ca a lui Hecht cu hemolizină și complement natura, iar al doilea este cu hemolizină anti-om, de epure, și cu complementul uman al serului neinactivat. În acest al doilea procedeu, nu intervine nici globulele roșii aitele de cât acelea ale pacientului. Technica e următoarea: patru tuburi mici în primul o picătură de sânge din deget cu un c.m. c. de ser fiziologic; conținutul acestui tub se împarte în celelalte trei tuburi, și apoi se adaugă câte o picătură de antigen în tubul 3 și 4 iar în tubul 1 și 3 câte 0,25 de ser hemolitic anti-uman; se lasă o oră la termostaț și se examinează. În cazul când reacția este pozitivă trebuie ca hemoliza să fie nulă în 3, 2 și 4 și hemoliză în 1. Reacția negativă hemoliză în 1 și 3 hemoliză nulă în 2 și 4. Tubul 1 este pentru controlul hemolizei, 2 pentru controlul serului însuși de examinat și 4 pentru controlul antigenului ca putere hemolitică.

Nu se poate spune că această metodă este mult mai simplă decât oare ce se întrebuițează un ser hemolitic anti-om, având și inconvenientul mare că luarea sângelui pentru examinat trebuie să se facă la locul unde se examinează. Am lucrat puțin timp acest procedeu tocmai pentru acest motiv. Trimiterea sângelui la distanță nu se poate face, sau în cazul acesta reacția nu mai prezintă aceiași și simplitate, trebuind să se întrebuițeze ca și metoda lui Noguchi globule defibrinate de la un alt bolnav, ceea ce nu intră de altmintererea în prevederile autorului. Critica importantă însă este asupra lipsei de precizie, calitatea cea mai importantă în această reacție de fixare a complementului, prin excelență o metodă cantitativă.

Metoda lui V. Dungern. Acest autor care are ca toți

ceilalți și susținători și detractori, nu aduce o altă notă nouă ca principiu de reacție, de cât ideia a da o face accesibilă chiar cabinetelor medicilor practici, prin substanțele necesare pe care le furnizează Casa Merck Intr'o cutie se găsește atât un extract de organ pentru antigen cât și serul hemolitic anti-om ca și în metoda lui Noguchi. Complementul este trimis într'aceiaș cutie în hârtiuțe de filtru imbibate cu ser de cobai. Alexina conservată în modul acela cu toate afirmațiile autorului, este neîntrebuințabilă întrucât hemoliza în cel de al doilea tub pentru control nu se poate face și după încercările pe care le-am făcut cu două asemenea cutii, mă asociez cu dușmanii metodei.

Metoda Hecht. Am lăsat la urmă această metodă a lui Hecht căruia în literatură și în practică la noi i se zice metoda Bauer-Hecht, dela lucrarea d-lor Gălășescu și Bruchner cari în vedere că Bauer a întrebuințat hemolizina naturală și Hecht atât hemolizina cât și alexina din serul neîncălzit, i-a întrunit pe amândoi; Margareta Stern a întrebuințat pentru întâia oară alexina naturală așa că Hecht a avut singur ideia de a întruni principiile amândoror metodelor existente încât nu văd necesitatea denumirii metodei lui Hecht adăugându-i numele lui Bauer. De altmintrelea Hecht singur a protestat.

Marele inconvenient în acest procedeu este că nu se putea obține totdeauna hemoliza întrebuințând chiar serul proaspăt al bolnavului, lipsind după unii hemolizina iar după părerea altora alexina, cum crede și Hecht și trebuind să adauge în aceste cazuri câteva picături de ser de cobai, ceea ce complica metoda atât prin necesitatea serului de cobai — un element scump, — cât și prin stricarea preciziei cantitative. Acest lucru a fost înlăturat prin modificarea adusă de *Bușilă* acestei metode.

Substanțele necesare sunt un antigen, fie un extract etero-

apos de inimă de cobai de om sau de bou, sau un extract de ficat sifilitic. Autorul întrebuițează tot așa de bine extractul normal. Serul de examinat proaspăt, neinactivat plus globule de aie defibrinate și spălate.

Hecht recomanda să se întrebuițeze 6 tuburi în care se făceau diferite proporții între anțigen și serul de examinat; aceste 6 tuburi s'au redus la 4 iar în modificarea adusă de Bușila numărul reacției tuburilor se înmulțește. În adevăr Hecht pretindea fără să aibă dreptate că foarte rar serul omului nu produce hemoliza unei emulsii 2% de globule de oaie. Acest lucru însă s'a dovedit că este exagerat și în numărul foarte mare de reacțiuni de aceste făcute de mine, m'am putut convinge că în adevăr de foarte multe ori poate poate chiar 50% hemoliza nu se poate face. Dr. Bușilă, întrebuițează însă emulsii cu titluri variate, începând cu 2% și ajungând până la diluții cu mult mai slabe, așa că într'adevăr sunt rare cazurile ca un ser să nu conție hemolizine pentru diluțiile de 0.5 la sută. Pentru efectuarea reacției se pune întotdeauna 3-4 tuburi cu aceste diverse diluții cu globule roșii plus aceiași cantitate de ser inactivat, lăsându-se la termostat 20 minute, când se examinează și se constată în care tub s'a făcut hemoliza, rămânând ca după o oră să se pue peste amestecul antigen plus ser de bolnav un cmc. din emulsia hemolizată.

Practicând pe un număr foarte mare de cazuri peste 1000 m'am oprit la o tehnică care principial fără îndoială nu schimbă nimic. Nu întrebuițez decât două tuburi pentru două diluții diferite: 2% și 1%; foarte rari sunt serurile ce nu au putere hemolizantă pentru cea din urmă diluție, evitând în același timp diluții prea slabe, unde interpretarea hemolizinei devine o chestie de nuanță prea fină. Pentru reacții întrebuițez două tuburi cu două antigene deosebite unul de

ficat sifilitic și altul de organ normal pentru a avea o concordanță cu felul de a lucra în originală. Antigenul și aici e lucru important—îl întrebuițez în doza din reacția Wassermann așa cum l'am expus la un total de lichid în fiecare tub de 2,5 cmc. Nu variez nici antigenul nici serul cum face Hecht și alți autori, pentru că acești autori de și variază cantitățile interpretează în mod diferit rezultatele și proporțiile diferite între antigen și ser; nu face decât să pue pe cercetător în îndoială și încurcătură. Hecht întrebuițează un tub în care pune o cantitate dublă de ser cu o cantitate pe jumătate de antigen și acesta este tubul cel mai importantu el. Dacă în acest tub există fixare rezultatul după autor este pozitiv. Vlădescu în teza sa, spune că tocmai nu știe seama de acest tub argumentând însă neconvingător contra opiniei lui Hecht de asemeni înaintea lui Vlădescu, Bruchner și cu Gălădescu nu așteptau fixarea în tubul acesta, pentru ca să considere reacția pozitivă. Nici în reacția clasică Wassermann așa cum se practică în laboratorul însuși a autorului nu se mai face gradații între cantitățile de antigen și de ser întrebuițate.

Este foarte bine ca reacțiunea să se practice chiar în ziua luării sângelui.

Antigenul este de obicei un extract etero-apos după indicațiile lui Lesser de inimă de bou, cobai sau om alături de un alcoolic de ficat sifilitic. Personal nu am constatat deosebire în modul pe fixare cu serurile sifilitice între antigenele etero apoase de inimă de cobai sau de bou și între extractele de ficat sifilitic. Asupra acestui punct voi reveni în altă parte.

Globule de oae în diluții 2^o/_o și 1^o/_o. Reacția se execută după tabloul de mai jos.

Se pune în tuburi ser fiziologic câte 1 cmc. de ser fiziologic, apoi în fiecare serul de examinat, în tuburile 1 și 2

1. 2. 3. 4. 5.

respectiv, câte un cmc. de emulsie 2% și 1% iar în 3 se pune 0.1 de antigen sifilitic și în 4, 0.1 de organ normal. Se lasă la termostat 20 minute se vede în care din tuburile ce conțineau globule roșii s'a făcut hemoliza și după o oră completă se adaugă în tuburile 3 și 4 din diluția respectivă

Pentru titrare și pentru control e bine să se faca totdeauna câte două tihuri pentru un ser normal și pentru un ser sifilitic deși nu-i totdeauna posibil să se găsească la îndemână aceste seruri proaspete.

T.	g %	Anti-gen	Seruri	Gl. sin-ge %	Gl. ro-șii %	Rezultat
1	1 cm.	—	0.1	—	1 cmc.	Hemoliză
2	1 cm.	—	0.1	1 cmc.	—	Hemoliză
3	1 cm.	0.1 A	0.1	1 cmc.	—	Hemoliză
4	1 cm.	0.1 B	0.1	1 cmc.	—	Hemoliză
5	1 cm.	0.1 A	S. Sif. 0.1	1 cmc.	—	Hemoliză nulă
6	1 cm.	0.1 B	S. norl. 0.1	1 cmc.	—	Hemoliză

Rezultat negativ.

În general se obțin cu metoda lui Hecht mult mai multe fixări pozitive de cât cu metoda clasică a lui Wassermann. Mult mai rare sunt cazurile în care am obținut fixare cu metoda Wassermann, și negativ cu Hecht. Totuși aceste cazuri există și ar putea fi aproximativ 3%. Nu am putut interpreta aceste reacțiuni decât printr'o cantitate exagerată de hemolizină sau poate de alexină care în metoda Hecht acoperit fixarea complementului, cazurile acestea este de notat, erau după simptomatologie bănuite sifilis.

Ce specificitate, mă diferesc ca opinie de aceia a D-lui Vlădescu expusă în teza sa, de oarece nu am obținut nici odată fixere în febră tifoidă cu antigen de organe normale sau sifilitice, cel puțin în cazurile puține pe care le am făcut

în laboratorul clinicei III-a medicale : de asemenea d-l Vlădescu găsește de multe ori reacții pozitive în cazuri de malarie unde iarăși nu am obținut de cât în mod excepțional reacții pozitive și unde sifilisul nu putea fi negat într'un mod cu totul științific. Concordanța pe care am observat-o pe de altă parte cu reacția clasică Wassermann cât și cu simptomele bolnavilor examinați, mă face să cred din examenele făcute că metoda Hecht are o specificitate relativă care nu diferă mult de specificitatea reacției originale. O observație făcută importantă în ultimul timp în serviciul d-lui profesor Nanu Muscel, îmi întărește încă și mai mult această convingere pentru că deși era vorba de o bolnavă ce prezenta aproape complet simptomele unei zise boale a lui Pott, reacția Wassermann făcută cu sângele și cu lichidul cefalo-rachidian al acestei bolnave, a fost pozitivă precum și reacția Hecht tot pozitivă. Diagnosticul clinic cât și antecedentele luate cu toată grija posibilă nu arătau de loc posibilitatea unei afecții sifilitice deși totuși nu putea să infirme cu totul existența unui sifilis latent. Faptul coincidenței de reacții pozitive între Wassermann și Hecht arată că principiul fixării este același în amândouă reacțiile și că mecanismul este de asemenea identic, nediferind decât tocmai pe partea avajoasă simplificării lui Hecht în ceea ce privește sensibilitatea, acolo unde aceasta din urmă este pozitivă, iar metoda originală dă rezultat negativ.

În rezumat în ceea ce privește această modificare, putem spune :

- 1) E mai sensibilă metoda Hecht decât Wassermann obiecția netitrării hemolizinei neavând mare bază, reacția prezentând în același timp o însemnată simplitate.
- 2) Ca specificitate o cred egală reacției Wassermann.
- 3) Necesară în tot cazul de a fi executată concomitent cu

reacția clasică pentru că atunci când reacția Wassermann este slab pozitivă iar Hecht intens pozitiv, rezultatul poate fi afirmat pozitiv; când reacția Wassermann este negativă iar Hecht bine pozitivă, rezultatul total poate fi considerat ca dubios iar reacția după un timp repetată. Am câștigat în felul acesta un număr de reacțiuni, unde dacă am fi făcut numai reacția Wassermann nu am fi putut avea un rezultat pozitiv deși câte odată în aceste cazuri bănuelile clinice sunt destul de întemeiate, iar câte odată în aproximativ 4--5 cazuri la sută după unii și chiar mai multe după alții, deși bolnavul este în plină perioadă secundară reacția Wassermann originală este negativă. În legătură cu concluziile asupra valorii reacției Wassermann, mai cu seamă în ceea ce privește începerea tratamentului numai pe baza reacției pozitive Wassermann, se poate vedea că și reacția lui Hecht pozitivă dând în aseleaș mod numai un simptom, și nu necesitatea absolută de tratament, poate fi luată totdeauna în considerație ca atare chiar singură.

Voiu termina acest capitol al modificărilor, expunând o metodă întrebuințată de mine și neaplicată încă în diagnosticul sifilisului. Este vorba de metoda pe care *Nicolau*, medic veterinar, a aplicat-o în diagnosticul turbărei în urma cercetărilor făcute de dânsul asupra hemolizinelor naturale. Acest autor constată că serul proaspăt de câine posedă cea mai mare cantitate de hemolizine pentru globulele roșii de oaie și a întrebuințat acest ser în fixările ce le a făcut cu serul măgarului iperimunizat față de un antigen rabic, în locul alexinei și hemolizinei, numind metoda «Wassermann abreviat». În cercetările pe cari le-am făcut în timpul din urmă, asupra unei reacții de fixare pentru diagnosticul turbărei și pe care le voi expune într'un capitol aparte, am întrebuințat această metodă iar în urmă văzând rezultatele satisfă-

cătoare am avut ideia să întrebuițez această metodă și în diagnosticul sifilisului. E nevoie de ser de câine proaspăt care însă se poate ține 5—15 zile după experiențele lui Niculau și ale mele, puterea hemolitică a acestui ser crescând în primele 24—48 de ore; globulele de oaie și serul de analizat inactivat plus antigenul completează elementele necesare. Antigenul este același întrebuițat în celelalte metode. În locul serului de cobai și a serului hemolitic este de ajuns să se întrebuițeze o cantitate destul de mică neîncălzit de ser de câine 0.05 până la 0.1. Modul de a afla care este cantitatea necesară de acest ser este o titrare în modul făcut de *Muslakowetz* și *Liebermann* și anume luând antigenul în doza cunoscut nefixatoare plus un ser normal de asemenea în doză nefixatoare și plus complementul necesar în cantități variabile, se lasă jumătate de oră la termostat, se adaugă sistemul hemolitic și se examinează după altă oră. În modul acesta titrarea puterii hemolitice în ansamblu adică alexină și hemolizină este mult mai precisă pentru că se face în prezența antigenului întrebuițat și a unui ser normal: amândouă aceste elemente din urmă, este dovedit că au acțiune nocivă asupra alexinei în deosebi.

Sângele de câine în același timp este destul de hemolitic în cât nu mai e nevoie să se recurgă la mai multe tuburi cu diluții descrescânde de globule roșii putând fi întrebuițate totdeauna într'o diluție constantă de 5%.

Tabloul de mai jos arată modul de efectuare a reacției Tubul 1 și 2 se pune la termostat dela început și după 20 de minute se vede unde s'a făcut hemoliza și atunci se va adăuga în celelalte cantitatea respectivă de ser de câine.

În modul acesta se procedează punând antigenul plus ser normal inactiv cu mai multe cantități de ser de câine; în alte tuburi se pune serul singur cât și antigenul singur cu ace-

T.	Ser 90/100	Anti-gen	Seruri	Căine	Gl. roșii 50/0	Rezultat
1	1.8 cmc.	0.1	S. nor. 0.1	0.05	0.5 cmc.	Hemoliza necompl.
2	1.7 cmc.	0.1	S. nor. 0.1	0.1	0.5 cmc.	» compl. (după 20).
3	1.8 cmc.	0.1	Ser X. 0.1	0.1	0.5 cmc.	Hemoliză
4	0.8 cmc.	0.1	S. sif. 0.1	0.1	0.5 cmc.	» nulă
5	1.8 cmc.	0.1	S. nor. 0.1	0.1	0.5 cmc.	Hemoliză
6	1.8 cmc.	—	S. nor. 0.1	0.1	0.5 cmc.	»
7	1 cmc.	—	—	0.1	0.5 cmc.	»

eași cantități de ser de câine pentru controlul puterii auto-fixatoare. Metoda mi s'a părut bună și simplă în rezultatele obținute găsiind de cele mai multe ori coincidență cu rezultatele obținute prin metoda clasică. Ca sensibilitate însă nu prezintă o superioritate asupra metodei originale. Și din potrivă o inferioritate față de metoda lui Hecht. Intrebuințând metoda aceasta într'o serie de cazuri de sifilis sigur împreună cu amicul meu Olinescu am obținut fixări și reacțiuni comparabile cu cele obținute prin metoda originală, prezentând în același timp avantajul simplității cât și reactivilor: câinele se poate ușor procura cu atât mai mult cu cât câinele nu suferă nimic scoțându-i-se câți cmc. de sânge din jugulară întocmai ca și la oaie.

Încă două simplificări care însă nu aduc nimic nou ca principiu și ca ușurință sunt a lui *Sabrazés*, a lui *Bernard și Joltrain*.

În sfârșit procedeul lui *Hans Sachs și Rondoni* care întrebuințează ca antigen un amestec de lipoide: oleat de sodiu, și lecitină. Concluziile autorului cât și lucrările de control găsesc această reacție bună.

Amintesc în treacăt despre lucrările lui *Brieger și Retz* de a întrebuința ca hemoliză *cloratul de potasiu*, încercări cari nu prezintă interes, schimbând concepția reacției.

V.

Reacțiuni de precipitare și coloristice pentru diagnosticul sifilisului înlocuind metoda Wassermann.

Dacă toate metodele expuse în capitolul precedent merită numele de simplificări deși unii autori au adăogat și numele de perfecționări (Verfeinerungen), toate fiind bazate pe același principiu, atunci metodele care urmează fiind bazate pe proprietăți pur fizico-himice, fără nici o legătură cu principiul biologic expus, s'ar putea numi în general *metode fizico-chimice*.

Reacția de precipitare a lui Porges. Autorul întrebuințează glicocolatul de sodiu care dă precipitare caracteristică cu serul sifilicilor. La început a observat aceeași precipitare cu lecitină, însă toți cei care au făcut cercetări de control au văzut că precipitarea cu lecitină nu este specifică. Porges însuși a întrebuințat în urmă glicocolatul de sodiu. Face o soluție unul la sută în apă distilată, o filtrează, încât soluția rămâne foarte clară. Se pune într'o eprubetă 0.3 ser de examinat inactivat la 56 peste care se adaugă 0.3 din soluția de glicocolat, se amestecă bine și se lasă 24 de ore la temperatura camerei. O reacție pozitivă este atunci când în lichid se găsesc fulgi mici de precipitat sau când reacția este intens pozitivă se găsesc flocoane mari.

Sunt autori care găsesc că această reacție dă rezultate pozitive și acolo unde este exclus sifilisul și că dă alte ori rezultate bune. Rezultatele lucrărilor de control nu sunt concordante. Dr. Niculescu P. din cele 10 cazuri pe care a lucrat se aliază cu criticii metodei de almintrelea ca și Săbăreanu și Paris.

Metoda lui Klausner K. adaugă apă destilată în serul sifiliticilor și lasă mai multe ore și dacă la nivelul de separare se face un inel albicios reacția este pozitivă. Acelaș lucru se întâmplă între ser și toți lipoizii deci Klausner, conchide că în serul sifiliticilor, lipoizii dau această reacție. Această reacție nu are specificitate.

Metoda Noguchi. N. întrebuințează o metodă de precipitare a globulinelor cu acid butiric în lichidul cefalo-rachidian în cazurile de afecțiuni sifilitice. Se întrebuințează acid butiric 10% în ser fiziologic; într'o eprubetă se pune 0.2 din lichidul de examinat cu 0.5 din soluția de acid butiric, se fierbe și se adaugă 0.1 din o soluție normală de sodă și fierbe din nou: dacă se formează un precipitat floconos, sau măcar lichidul devine opalescent, reacția este pozitivă. După Noguchi această reacție ar da un număr mult mai mare de reacții pozitive în sifilisul cerebral și spinal decât că reacția Wassermann totuși chiar după cercetările lui precum și a celorlalți care au controlat metoda, reacția este pozitivă și în alte inflamații de altă natură a meningelor, deci nu poate fi vorba de o reacție specifică sifilisului cerebral deși este o metodă bună de întrebuințat pentru diagnosticul inflamației cronice și acute, atunci când citologia este negativă.

Metoda lui Jacobsthal. A. constată examinând cu ultra microscopul precipitate pe care le face combinația antigen-ser sifilitic atunci când cu ochiul liber nu sunt vizibile.

Metoda lui Fornet-Schereschewski. Autorii pun serul sifilitic în contact cu un alt ser sifilitic sigur și dacă se obține un precipitat, reacția este pozitivă. Metoda nu are nici o precizie și nu se întrebuințează.

Metoda coloristică a lui Schürmann. Această metodă nu este altă ceva, decât o reacție a acidului lactic din seruri sifiliticilor. S. s'a gândit că punând în evidență prin reacția

cunoscută a lui Uffelmann acidul lactic din ser, poate diagnostică sifilisul, în care boală numai se găsește acid alactic în ser. Se ia 0.1 ser de examinat se pune o picătură de apă oxigenată, apoi 0.5 din reactivul Uffelmann: acidfenic 0.5, clorură de fier (sól. 5^o/o) 0.5 cmc. și apă destilată 50 cmc. Când serul este sifilitic amestecul dă o culoare brună; când e normal o culoare verde. Un interes istoric.

Afară de aceste metode sunt și altele care însă nu au intrat în practică, dar fiind expuse de oameni ce merită considerație și fiind bazate pe principii logice și pe fapte câte o dată reale, trebuiesc cunoscute.

Metoda lui Ascoli sau Meistagmin reaction. O reacție de dilatare a suprafeței. Metoda făcută de Ascoli cu mai multe antigene și seruri specifice, între altele antigen tifoid cu ser tifoid; încercări în carcinom și înfățișat în sifilis. Această reacție constă în mărirea numărului de picături când se pune la un loc un antigen de sifilis cu un ser sifilitic după o ședere de câteva ore la termostat. Picăturile trebuiesc măsurate cu un aparat de precizie cum este aparatul lui Traube numit *Stalagmometru*. Se pune amestecul la etuvă după ce s'a numărat picăturile și dacă la a doua numărătoare se găsesc 4—9 picături mai mult, reacția e considerată pozitivă. Acest fenomen de dilatare a suprafeței superficiale ar fi specific și datorit combinației antigen-anticorp.

Technica este migăloasă și nu a avut mare răsunet.

Metoda lui Weichardt Epiphanyreaction După Schron, nu ar fi decât același principiu ca și în Meistagmin reacțiune, pentru că proprietatea de dilatabilitate asupra feței este aceeași cu aceea de difuzibilitate osmotică. Aplicațiile și studiile lui Weinhardt tindeau la lămurirea chestiunii vindecării prin seruri imune, anume să demonstre cum celulele organismului pline de toxine, lasă să difuzeze toxina ctăre antitoxina ce

circulă în umorile înconjurătoare, Cercetările de difuzibilitate le-a făcut Weinhardt cu ajutorul aparatului Difuziometer, cu balanță capilară etc. însă toate aceste procedee nu puteau în cazul antigenelor așa de subtile, să dea rezultate și de aceea în urmă se servește de un sistem indicator cum este sistemul hemolitic în reacția Wassermann

Întrebuințează 4 tuburi: în primul pune o diluție de antigen și de ser specific, în al doilea o diluție de ser singur, în al treilea o diluție de antigen singur și într'al patrulea o diluție de apă singură. În fiecare se pune și câte un cmc. de soluție normală de acid sulfuric și după ce s'a amestecat se pune 3 cmc. din o soluție de apă de barită ce conține 1 : 9 dintr'o soluție de clorur de stronțiu, în sfârșit 0.1 dintr'o soluție 1% în alcool, de fenolftaleină. Fenolftaleina este un indicator ce în soluție acidă este incolor și în soluție alcalină este roșu. În tuburile reacției soluțiile sunt așa de combinate în cât să fie aproape de punctul de trecere; când tuburile 2 și 3 sunt mai mult colorate decât tuburile 1 și 4, reacția este pozitivă. Tocmai această slăbire a colorației în tuburile 1, unde este antigen și antiser, formează caracteristica reacției *epiphantin* și este datorită dilatației suprafeței, deși coloidele au proprietate contrară, când sunt singure. Această reacție nu este însă întrebuințată până acum din cauza instrumentelor de precizie ce necesitează. Casa Lautenschlaeger furnizează pipetele și toate instrumentele necesare. O descriere detaliată se găsește în tratatul lui Weinhard : Ermudungstoffe, editat la Enke în Stuttgart.

IV.

Specificitatea sero-reacției Wassermann.

Una din chestiunile cele mai desbătute în ce privește această metodă în sifilis, este de sigur specificitatea reacției.

Este o reacție așa după cum am descris-o până acum, în forma originală, o reacție specifică cu totul sifilisului? Această reacție găsită pozitivă indică totdeauna sifilisul și nici odată altceva și ca consecință plină de interes clinic, tratamentul trebuie să urmeze *necondiționat* și de alte indicațiuni? Pentru a răspunde la aceste întrebări trebuie cercetat în primul rând faptul dacă reacția aceasta dă rezultate pozitive, atunci când sifilisul este cu totul exclus și dacă și în alte infecțiuni sau intoxicațiuni se obține fixarea complementului în condițiunile expuse pentru metoda Wassermann. Cercetători diferiți au găsit această reacție pozitivă și în alte boale atunci când sifilisul era exclus cu desăvârșire în mod cu totul precis și științific. Aceste rezultate însă nu sunt totdeauna în concordanță unele cu altele și interpretarea devine și mai grea și vom reveni asupra acestui lucru după ce vom cerceta cele două elemente fiecare în parte, ce dau împreună fixarea specifică: antigenul și anticorpul sau serul de examinat.

Așa cum credea Wassermann și Bruck la început antigenul fiind un extract apos de ficat eredo-sifilitic, sau de papule, etc., organe și producțiuni conținând o cantitate mare de spirocheți, se realiza ca și în reacția Bordet Gengou cu microbi cultivabili, un antigen specific sifilitic. Așa credea și *Neisser, Bruck și Schucht și Bab* deși mai târziu chiar Wassermann cu *Plaut Marie și Levaditi, Citron și Landsteiner* aveau altă părere. *Kraus și Volk, Marie și Levaditi* au arătat că extractul de organe normale cu serul sifiliticilor dau fixarea complementului. *Porger, Meier, Landsteiner, Müller. Poetzl*, au arătat cum extractele alcoolice din organele normale de om ca de ex. inima sau ficatul conțin substanțe care împreună cu serul sifiliticilor fixează complementul. *Porger și Meier* cred că lecitina este substanța fixatoare. *Schattiloff și Isabulinski, Landsteiner, Poetzl* fac extracte al-

coolice din inimă de cobai. *Mihaelis* din inimă de bou. *Lesser* extract etero apos de inimă de cobai sau de bou: *Sachs și Rondoni* amestecă diferite lipoide drept antigen. Dacă dar aceste antigene nu sunt decât extracte de organe normale nu poate fi vorba de antigen specific sifilisului și fie că organele normale ar fixa într'un număr mai mare chiar de cazuri sifilitice (*Wassermann, Citron, Kurt Meier*) fie că organele normale dau mai constantă fixări sau că nu ar fi nici o deosebire între unele și altele, însemnează că nu este nici o legătură în ce privește puterea de fixare față de serul sifiliticilor, între antigenul făcut din organe cu spirocheți și fără, deci nu poate fi vorba de ceva riguros specific cu ceia ce se petrece în reacția Bordet-Gengou, fixarea complementului cu Wassermann datorindu-se în orice caz și altor elemente afară de spirocheți. Wassermann a emis opinia că este vorba de o toxină ce s'ar afla în serul sifiliticilor, care se unește cu lecitina din antigene ca să fixeze complementul.

Levadi și Yamanouchi, cred că sărurile biliare din antigen fac fixarea complementului; alte substanțe lipoide precum colesterina, săpunurile, etc., ar da rezultate comparabile cu acele obținute cu extracte din organe. Cercetările lui *Deyke Pascha și Reschard-Bey și Metallnicoff* arată că ceara de albine, nastina, etc, sunt capabile fiind injectate unui animal să formeze anticorpi cari împreună cu acele substanțe să dea fixarea complementului. *Citron* crede că în toxina sifilitică sunt toxolipoide, care ar servi să producă în corpul uman anticorpi. În serul bolnavilor sifilitici, ar exista după părerea lui, pe lângă anticorpi ce răspund lipoidului din acel toxolipoid; în ser ar exista un grup lipoidofil care împreună cu lecitina dă fixarea. În reacția de fixare Wassermann acest grup lipoidofil, se unește cu lipoidul din antigen și deci și în cazurile în care antigenul nu conține decât lipoide sin-

gure fixarea complementului se face din cauza unirei antigen (lipoide) serul bolnavului (grup lipoidofil).

În ce privește anticorpul sifilitic din serul bolnavilor, *Landsteiner, Poetzl, Müller*, au arătat că extractul de inimă de cobai dă fixare a complementului cu serul cailor infectați cu durină, iar *Neiser și Blumenthall* cu serul bolnavilor de Framboesie; *Levaditi* cu ser de bolnavi de boala somnului. Ipoteza lui *Citron* însă nu ridică nimic din critica făcută specificității reacției pentru că arătând că și în alte boale provocate de agenți destul de depărtați morfologic și biologic de ai sifilisului, se produce o fixare între serul bolnavilor aceia și un antigen sifilitic, din cauza grupului lipoidofil din acel ser, este o explicație a mecanismului care nu mulțumește obiecțiunile făcute. Au fost emise și alte ipoteze pentru explicarea fixărilor nespecifice. *Weil* arată că întrebându-se o cantitate mai mare de extract apos de organe nesifilitice, tot se produce fixarea deși mai slabă cu serul sifiliticilor. *Sachs și Altmann, Seligmann* arată că ori ce precipitare dă o fixare a complementului; *Citron* arată că în serurile sifilitice sunt fermenți ce descompun anume grăsimi și lipoide iar acizii grași ce rezultă din această descompunere formează precipitate care după părerea lui *Sachs și Seligmann* duc la fixarea complementului.

Alăura de boalele citate în care se fixează complementul cu antigenul, sifilitic și serul celor infectați cu acele boale, *Much* arată că 50% din scarlatinoși fixează complementul cu antigenul sifilitic; e drept că trebuie zice el, cantități mai mari de cât cele necesare cu serurile sifilitice. *Boas, Hauge, Jochmann și Todffer*, arată că e destul de rară această fixare în scarlatină. *Bruck și Kohn* spune că numai unele extracte au această proprietate și nu toate. *Lovaditi și Yamanuchi* spun că și anticorpul ar fi niște lipoide, de oarece

se extrag cu eter și reacția Wassermann ar fi o reacție *serumlipoide-organ lipoide*. Acești anticorpi din serul sifiliticilor, nu sunt dar în mod riguros vorbind adevărat anticorpi în felul schemei lui Ehrlich și de aceea Citron are dreptate propunând numele pentru ei de : *Reagine*.

Am văzut după părerea controversată în parte a unor autori că antigenul sifilitic dă fixări cu serul scarlatinoșilor, precum am amintit de fixări obținute în framboesia, în boala somnului și în durină. În lepră, mai toți autorii sunt de acord să recunoască că serul fixează foarte dese ori deși nu tot-d'auna cu antigenul sifilitic. Acest lucru rezultă și din cercetările profesorului Babeș și Dr. Bușilă deși arată acești autori, nu există reciprocitate adică fixare între antigenul leproso și ser sifilitic. *Wechselmann și Meier* au obținut fixări deasemenea în lepră. *Much și Echelberg* au găsit reacția Wassermann pozitivă cu serul malaricilor. *Profesorul Nanu Muscel și Titu Vasiliu* au făcut cercetări de control și au ajuns la rezultate negative. În aceste cercetări s'a întrebuințat un antigen făcut din inimă de cobai printr'un extras eteroapoz, așa cum am descris la tehnica generală. Serul bolnavilor a fost întrebuințat totdeauna proaspăt și inactivat timp de o jumătate de oră. Tuburile de control nu au lipsit niciodată cum deasemenea s'a făcut concomitent cu aceste reacții pentru fiecare ser proaspăt, câte o reacție după procedeul lui Hecht Diagnosticul de malarie era totdeauna confirmat prin examenul sângelui cu găsirea protozoarului pentru bolnavii cu accese de febră: pentru bolnavii ce nu prezentau decât simptome de malarie cronică splină mare, anemie, cașexie. etc., examenul nu a fost făcut pentru că în aceste cazuri nu se găsește. Dacă în aceste cazuri reacția Wassermann ar fi fost pozitivă, reacția ar fi pierdut și mai mult din practicitate, mai cu seamă la noi unde cazurile de acest fel de

malarie, este așa de frecvent și unde este exclus de foarte multe ori posibilitatea existenței unui sifilis anterior. Aceste cercetări le-am făcut acum doi ani împreună cu d-l profesor *Nanu* în laboratorul clinicei III-a medicală și au fost comunicate la Societatea de Biologie din București.

O singură dată reacția Hecht a fost pozitivă, deși nu existau simptome clinice de sifilis, cu toate că prin vârsta bolnavei și situația ei nu se putea exclude cu absolută siguranță sifilisul.

D-l Vlădescu în lucrarea inaugurală arată că a obținut de mai multe ori reacție pozitivă prin metoda Hecht în malarie, tuberculoză, scarlatină și febră tifoidă.

Boehm a obținut de mai multe ori reacții pozitive în malarie.

Weil și Braun au obținut rezultate pozitive în două cazuri de tuberculoză din cele 16 examinate iar *Mauriac* unul pozitiv. *Bard și Daunay* cu sângele ictericilor. *Olaff Thomsen* în eclampsie puerperală. *Hauck* găsește pozitivă într'un caz de lupus eritematos ca și *Zumbusch Gjeorgjevic* în două cazuri de pemphygus și în psoriasis vulgaris.

Toate aceste boale în care s'au găsit reacții pozitive cu extracte normale sau sifilitice sunt cu totul diferite de sifilis ca etiologie; greutatea este de a putea îndepărta sifilisul în mod absolut riguros din antecedentele acelor bolnavi, putându-se bănui că atunci când reacțiunile sunt făcute de oameni cunoscători ai metodei, a existat la cei bolnavi în antecedente un sifilis necunoscut poate, de multe ori și care face ca reacția să fie pozitivă deși bolnavul suferă acum de o altă boală. Totuși faptul că se întâlnește această reacțiune în mod regulat în multe cazuri precum în lepră, în scarlatină etc., denotă o legătură de cauză la efect pentru fixarea în afară de sifilis. Cercetările contradictorii a diferiților autori

în aceleași afecțiuni arată însă pe lângă deosebirea de procedare e o deosebire esențială în procurarea reactivilor principali. Antigenul fiind o substanță complexă a cărei natură nu se cunoaște de loc și asupra acțiunii lui nefiind decât ipoteze, este natural să varieze dela o probă la altul chiar atunci când este făcut într'acelaș mod, de organ de acelaș animal și din acelaș organ. Este cunoscut lucru cum fiecare din noi am obținut antigene cu proprietăți deosebite deși am procedat totdeauna după aceeaș tehnică și cu aceeaș mijloace. Am avut ocazia să întrebuițez antigene preparate de diferite Case între care Casa Merck, antigene făcute din ficat sifilitic și am constatat că afară de schimbarea de proprietăți a antigenului conținut într'aceiaș fiolă după un timp mai mult sau mai puțin lung, există deosebiri de proprietăți considerabile dela o fiolă la alta încât unul era perfect întrebuințabil iar cellalt absolut de asvârlit.

Așa se poate vedea că rezultatele contradictorii care există dela autor la autor pentru aceleaș boale sunt în realitate cele mai explicabile fenomene în această reacție, adăogând faptul că în această reacție se constată varietăți după cantitățile de reactivi întrebuințați. Dacă antigenul poate explica o parte mare din aceste varietăți a rezultatelor nu trebuie uitat că și serul bolnavilor asemeni se găsește un alt element necunoscut ca fiindă și discutabil că ar fi corespunzând numai virusului sifilitic. Aceste *reagine*, cum le numește Citron fiind necunoscute ca valoare și cantitate și rezultatele au să varieze.

Satta și Donati într'o lucrare dovedesc că întrebuințând cantități mai mari de antigen, fizează cu serul *nesifiliticilor* atunci când cu cantități obișnuite nu fixează. S'a vorbit și se cunosc în practică *seruri paradoxale* adică seruri cari în aceleași condițiuni fixează complementul acum, iar peste câteva zile interval nu mai fixează fiind luat din nou și în

aceieași condițiuni fără a putea da o explicație plausibilă, și din care se vede că și aceste substanțe ale serului sifilitic sunt dependente de transformările chimice, ale organismului, de cauze obișnuite sau în orice caz *diferite* de sifilis. E drept că aceste cazuri sunt rare, totuși au fost constatate în mod neîndoios. După cercetările mele însă tot antigenele sunt cele mai capabile de transformări și de variații oricare ar fi modul de preparare, cu atât mai mult când este vorba de antigene apoase. Faptul chiar că serurile devin după un scurt timp dela inactivare și fenicare, ținute fiind la gheață anticomplementare, după cum sunt și seruri și nu foarte rare, ce sunt chiar proaspete anticomplementare, arată că fixarea complementului se face în parte sau în total printr'un fenomen de *adsorbțiune* datorat însuși substanțelor ce se găsesc și în mod izolat în serul sanghin al oamenilor sănătoși. În rezumat faptul că rezultatele obținute nu sunt totdeauna perfect concordante în totalitatea lor nu dovedesc decât că această reacțiune nu este absolută și că specificitatea nu este decât relativă, însă cea ce trebuie luat în considerație pentru judecarea totală a fenomenului, sunt faptele constante ca procent. Această reacție deși nu are aceeași specificitate strictă pe care am întâlnit-o la reacția microbiană Bordet-Gengou unde antigenul era un element perfect cunoscut și simplu — microbul însuși — dă totuși un procent cu mult mai ridicat de reacțiuni pozitive în sifilis, *sub toate aspectele lui* decât în celelalte boale unde contrazicerea dintre autori însăși *arată procentul mic și variabilitatea datorită tehnicei*, dovedind *valoarea practică a reacției* cu restricțiile ce trebuiesc făcute. În general ca medie din toate procentele date de diferiți autori se poate socoti că și reacția Wassermann va fi pozitivă în 90% în cazuri de sifilis secundar 65% în sifilis terțiar și de 50% în sifilisul latent și de 60% la mamele eredo-sifiliti-

cilor cât și 70% la eredo-sifilitici însuși. În aproape majoritatea cazurilor a conrespuns semnelor clinice sau alte ori tratamentul impus a produs ameliorări bolnavului.

Boalele în care reacția Wassermann dă relativ mai multe rezultate pozitive după sifilis, sunt, în ce privește simptomele clinice ușor de deosebit, așa de ex. lepra și chiar scarlatina unde reacția se găsește pozitivă, numai puțin timp după terminarea boalei: după *Habstaedter* 80 de zile iar după *Teissier* și *Benard*, mult mai curând încă devine negativă. Ori care ar fi în esență mecanismul reacțiunii, și oricare ar fi cauzele care produc substanțele din serul sanguin ce împreună cu extractele normale și sifilitice dau fixarea complementului, această reacțiune formează «un simptom» al boalei cum spune Ludke și nu are decât valoarea unui *symptom* importat care nu este însă absolut suficient, pentru judecarea boalei decât confruntat și cu alte date clinice.

Poate e exagerat lucru a pune pe tratament totdeauna un om numai după pozitivitatea reacției când examenul clinic nu ar mai aduce ceva în sprijinul afirmării diagnosticului de sifilis. Aceasta este și opinia prof. Nanu-Muscel și norma de conduită în serviciu și practică, cu atât mai mult când e vorba de afecțiuni ale aortei la o vârstă înaintată și de leziuni renale. Mai cu seamă în aceste afecțiuni, recomandă foarte multă circumspecție în tratament, nefiind dintr'acei ce cred că orice afecțiune pe care o prezintă un bolnav, care prin reacția Wassermann pozitivă dovedește că are un sifilis în antecedente, — este tot de natură sifilitică și deci pasibilă de tratament, lucru ce de multe ori ar fi dezastruos pentru bolnav. *D-ra Paraschivescu Gabriela*, *Bruckner*, *Danielopol*, găsesc reacția de fixare fie după procedeul original fie după modificarea lui Hecht, în foarte multe cazuri de afe-

ctiuni aortice pozitive, ceia ce-i face să creadă mai mult în cauza sifilisului în aceste afecțiuni.

Din cazurile de aortite și insuficiențe ale valvulelor aortice din serviciul clinicei a III-a medicale a prof. Nanu-Muscel, ce am examinat în decursul acestor trei ani, 60 % din acești bolnavi au avut Wassermann pozitiv, restul de 40% prezentând reacția negativă; de multe ori în antecedente la cei dintâi se constată infecțiunea sifilitică. Această constatare împreună cu constatările istologice anterioare (Babeș, Kalinderu), cu găsirea spirochetului în aceste leziuni, întăresc ideia de specificitate a leziunilor aortei, deși aceste constatări nu pot aduce proba definitivă că totdeauna leziunile valvulelor aortice sunt în funcție de sifilis, tot pentru motivele expuse: reacția nu precizează localizarea boalei, și în al doilea rând sunt cele 40 de cazuri la sută unde nici un alt simptom sau motiv de sifilis nu se găsește.

În ceia ce privește acțiunea pe care s'a constatat că mercurul și în special sublimatul ar putea s'o aibă asupra rezultatului reacțiunii lucrările sunt contradictorii. Mulți autori însă au ajuns la convingerea că nu este o legătură directă între tratamentul fie mercurial fie cu salvarsan, și între rezultatul reacției; de multe ori cantități mici de mercur influențează și fac ca reacția Wassermann din pozitivă să se transforme în negativă, alte ori cantități mari nu o schimbă iar alte ori după tratamentul mercurial sau cu salvarsan, reacțiunea din negativă devine pozitivă.

Sunt autori cari constată din potrivă, o strânsă legătură între tratament și rezultatul reacției (Dr. Andronescu în teza lui despre tratamentul heredo-sifiliticilor cu salvarsan).

Personal, din câteva zeci de cazuri în care am avut ocazia să urmăresc înainte și după tratament cu ambele medicamente antisifilitice m'am convins de lipsa de legătură. După

cele expuse se poate vedea că substanțele din serul bolnavilor care produc fixarea în prezența extractelor normale și sifilitice nu sunt anticorpi în adevăratul înțeles al cuvântului specific spirochetei și cel mult substanțe în legătură cu virusul sau toxina sifilitică, aceste substanțe putând fi cu totul altele decât antitoxine sifilitice și dacă mercurul sau salvarsanul distruge spirocheta palida e greu de admis că în modul acesta sunt distruși și anticorpii datorți microbului. Dacă un medicament antisifilitic ar veni dela începutul boalei atunci când încă în serul bolnavului nu circulă anticorpi specifici imunizanți, atunci distrugând în totalitate spirocheții sigur că reacția ar dispărea sau mai exact ar continua să fie negativă. Așa se întâmplă în malarie, unde dând chinină în primele accese de febră palustră bolnavul nu se imunizează și poate căpăta din nou boala. Aceste două considerații: a) deosebirea între adevărații anticorpi imunizanți care ar exista în celelalte boale infecțioase și cari în același timp produc cu antigenul specific fixarea complementului, mai adaugându-se încă faptul că reacția Wassermann se produce față de un antigen în afară de spirochet și b) faptul că anticorpii imunizanți ca și în toate boalele infecțioase ar rămâne un timp mai mult sau mai puțin îndelungat în organism după ce microbul care i a produs dispare, face să credem chiar în principiu puțin în influența tratamentului antispirochetic asupra reacției Wassermann. În febră tifoidă se cunoaște faptul că un ser al unui bolnav aglutinează și poate da reacția de fixare după ani de zile, cu toate că boala a dispărut și bolnavul nu mai are în corpul lui microbii febrei tifoide. În cazul reacției Wassermann faptul că serul sifiliticilor fixează în prezența extractelor de anumite organe însă după credința unora fixează *mai bine* cu ficatul sifilitic decât cu extract de ficat normal, s'ar putea explica prin o anumită acțiune a

toxinei sifilitice sau a spirochetului asupra ficatului, producând prin anumite transformări chimice necunoscute substanțele din antigen care împreună cu serul sifilitic dau fixarea complementului. Aceste substanțe din ser și ele există și în alte boale, produse poate prin un mecanism intim analog cu cel din sifilis. In acest mod ar fi posibil ca tratamentul antisifilitic să aibă o influență indirectă asupra acestui chimism și după un timp oarecare de durată a tratamentului acele substanțe fixatoare din ser să nu se mai producă. Totuși faptele nu îndreptățesc această ipoteză.

Nu știu dacă s'ar putea vorbi la un loc și despre specificitatea modificărilor reacției Wassermann, cel puțin de acele care nu schimbă principiul reacției, de ex. Hecht, Noguchi, Stern, Bauer, Tschernogubow etc. Această reacție de fixare, fiind însă în primul rând bazată pe cantitățile de reactiv întrebuințate, aceste modificări schimbă din acest punct de vedere felul reacției. In reacția originală Wassermann după toate lucrările, rezultă că sunt cele mai puține rezultate pozitive în cazurile de bolnavi nesifilitici însă este tot așa de adevărat că și procentul de cazuri pozitive este cel mai mic față de toate celelalte modificări. Pe cât am putut verifica existența sau neexistența sifilisului atunci când am avut o divergență între rezultatul cu metoda Wassermann și cel cu Hecht, nu am putut determina în care parte este adevărul; niciodată însă întrebuințând reacția Hecht, nu am găsit'o pozitivă în cazuri unde sifilisul ar fi putut fi cu *desăvârșire* exclus deși de multe ori simptome clinice nu existau. Chiar faptul că reacția Wassermann dă un procent destul de mic, câte odată insuficient, de cazuri pozitive acolo unde sifilisul este cert, este natural ca și greșelile de specificitate să fie mai frecvente în modificări decât în metoda originală.

Meier ajunge la concluzia că reacțiunea Wassermann tre-

bue făcută cu multă băgare de seamă și nu e de ajuns să fie executată de oameni care o cunosc dacă ar fi bine ca această reacție să se execute într'un laborator specializat anume pentru acest lucru, pentru ca controlul să fie foarte variat și în modul acesta s'ar putea împiedica variațiile de rezultat al aceluiaș ser dela un cercetător la altul; în relativitatea lucrului, reacția ar avea o certitudine mult mai mare. Tot el recomandă ca o condiție, întrebuințarea unui sistem hemolitic *eterolog* și întrebuințarea totdeauna a unui extract de *ficat sifilitic* și numai ca control și extract normal.

M'am servit totdeauna pe lângă extracte sifilitice și de extracte normale făcute totdeauna după procedeul lui Lesser etero apos și nu am observat nici o deosebire între modul de fixare a extractelor sifilitice și cele normale: condiția depindea de alte împrejurări: preparație, organul însuși, etc.

Modul de aranjare a reacției indicat la tehnica reacției este acela pe care profesorul Babeș ni l-a comunicat venind acum doi ani după o vizită de câțva timp în Institutul profesorului Wassermann.

Concluziile deduse din observațiile personale sunt în ceia ce privește specificitatea reac. următoarele: 1) reacția Wassermann deși nu este o reacție specifică în sensul strict al reacției Bordet-Gengou în boalele microbiene, este totuși un simptom «in vitro» foarte important mai ales atunci când unele din simptomele cardinale lipsesc. 2) Singur rezultatul pozitiv fără niciun alt simptom nu îndreptățește tratamentul și este de ajuns dacă pune pe cale pe medicul curant pentru examene ulterioare sau chiar repetarea reacției. 3) În cazurile suspecte cu reacție negativă, repetarea reacției și întrebuințarea metodei Hecht și 4) tratamentul poate avea o acțiune indirectă asupra felului reacției însă nu poate conduce tratamentul.

VII.

Reacții de fixare în turbare.

Primele încercări de fixare în turbare au fost făcute cu gândul de a găsi anticorpii rabici în sângele fie a oamenilor vaccinați, fie a animalelor turbate de către *Centani* la 1906, servindu-se de virusul fix ca antigen. *Tomarkin și Heller* după un an a întrebuițat ca antigen creerul animalelor cu turbare de laborator și a fixat complementul. *Baroni, Ciucă și Ionescu M.* au făcut încercări de fixare cu virus fix ca antigen și ser de oaie iperimunizată fără să poată obține fixări. *Nicolau* în teza sa din 1910 fixează complementul cu antigen din creer de virus fix și ser de măgar iperimunizat, găsind totodată anticorpi și în extractul de glande salivare, în emulsie de creer, de măduva spinărei și în umoare apoasă. *Nedrigailoff și Sarotschenko* reușesc să fixeze serul de cal iperimunizat cu un antigen format prin un extract de glanda submaxilară de câine turbat.

După îndemnul d-lui Profesor Babeș am reluat cercetările asupra fixării complementului cu extracte făcute din glande submaxilare de virus fix și virus de stradă față de serul de magar iperimunizat, precum și cu umoare apoasă întrebuițate ca antigen. Antigenele pe care le-am întrebuițat în primele cercetări și despre care relatez pe scurt aici, au fost extracte de glandă submaxilară dela epure trepanat cu virus fix, întrebuițat în tratamentul antirabic. Extractele întrebuițate erau extracte apoase, cu ideia de a produce antigenul în modul cel mai apropiat de reacția lui Bordet-Gengou, adică de a obține prin extractele apoase virusul rabic cât mai pur. Totuși extractele de glandă submaxilară în primul rând conțin substanțe străine de virus fix, proprii elementelor celulare ce constituiesc glanda, de acea înainte de încercările cu serul

de măgar iperimunizat am filtrat aceste extracte în prezența serurilor sifilitice și normale de om. Rezultatele au fost însă negative. Afară de extractele apoase am întrebuințat și extracte etero apoase și titrajul cu serurile sifilitice și normale de asemenea repetate. Pe lângă ser de măgar imperimunizat aveam pentru control patru alte seruri de măgar normal și cu ser antidiferic. Nu detaliez aceste reacțiuni pentru că au fost negative. Nici odată nu am putut obține fixări între antigenele de glandă submaxilară de virus fix și serul măgarului iperimunizat. De asemenea nu am putut obține fixări între umoarea apoasă ca antigen și serul măgarului iperimunizat.

În aceste cercetări care au durat câte va luni de zile (4) m'am isbit însă de o dificultate care merită mențiune aparte de oare ce nu într'un număr mic de cazuri de întâlnește în toate aceste reacțiuni un fenomen ce-o face anevoiasă și forțându-ne în cel mai bun caz să repetăm reacțiile. Serul măgarilor întrebuințati pentru cercetările de fixare în turbare fie cel impermunizat fie normale sau antidiferice, toate produceau fixarea complementului în cantități foarte mici (0,02) singure, fără ajutorul antigenului. Încercând metoda obișnuit, în aceste cazuri ca prin diluare să pot îndepărta această autofixare, nu reușeam. Ne având la îndemână un alt animal imperimunizat care ar conveni mai bine chiar de cât măgarul la aceste cercetări cum este câinele, prezentând în acelaș timp și avantajul de a avea un ser ce nu fixează singur și din contră este înzestrat cu proprietăți hemolitice pentru globulele de oaie pe care le întrebuințăm în reacție, am căutat să fac oare care încercări pentru a îndepărta acea putere autofixatoare.

Pe lângă diluții și pe lângă întrebuințarea a câtorva substanțe hemolitice, pentru globulele roșii, ca apă distilată, sublimat, clorat de potasiu, substanțe care nu m'a condus

la rezultate satisfăcătoare, am avut ideea să întrebuițez următorul procedeu: Amestecam în cantități egale serul măgarului încălzit și neîncălzit cu ser proaspăt de cobai punând tubul cu amestecul la termostat o oră. Centrifugam sau altă dată inactivam numai acest amestec, întrebuițând apoi din amestecul acesta mai multe cantități 0,1 0,2 împreună cu alexină și cu sistemul hemolitic pentru a constata dacă mai sunt sau nu anticomplementare. În modul acesta am răușit să îndeprtez inconvenientul de autofixare însă numai parțial având nevoie pentru reacția completă să întrebuițez cantități mai mici de amestec. Ideia a fost ca în cazul când substanțele fixatoare sunt într'adevăr substanțe antecomplementare, producând prin mecanismul presupus și admis ca cel mai plausibil, de adsorbție a complementului, această autofixare, atunci dându-i serului o cantitate egală de ser de cobai, substanțele complementofile ar fi trebuit să se fixeze și așa să se distrugă complect substanțele anticomplementare și serul să devie întrebuițabil. Faptul că aceste substanțe nu au fost în total îndeprtate însemneaza că cu multă probabilitate în aceste seruri zise anticomplementare sunt și substanțe cu acțiune fie antihemolitică poate, sau substanțe care lucrează într'un mod cu totul altul — ca un ferment, ca un catalizor — și nu numai printr'un proces de adsorbție.

Rezultate mai convingătoare despre negativitatea acestor încercări de fixare între antigenul de glandă submaxiliară de virus fix între serul măgarilor iperimunizați mi-au fost date întrebuițând procedeul cu ser de câine proaspăt în locul serului de cobai și a hemolizinei, procedeul pe care l-am expus la modificările reacției Wassermann. Serul de câine avea o putere cu mult mai favorabilă asupra producerii hemolizei de cât serul de cobai și hemolizina de epure pentru oaie. Chiar măbind cu mult cantitățile de alexină de cobai și de

hemolizină epure-oaie, obțineam mai greu hemoliză completă de cât cu cantități mici de ser de câine. Titrarea o facem tot după felul lui Maslakowetz adică antigen-ser normal și cantități variate de ser de câine 0.05, 0.1. 0.2.

VIII

Reacții de fixare în Lepră tuberculoză, Malarie, Tripanosomiaza, Micoze, Echinococoze și alte diverse încercări.

Am vorbit în capitolul I de reacții făcute în tuberculoză cu emulsii și extracte de bacili tuberculoși sau alți bacili acido rezistenți și cu tuberculină, și am văzut rezultatele obținute în aceste procedee nu totdeauna constante și nu totdeauna perfect specifice. Pr. Babeș a constatat prezența fixării complementului în prezența tuberculei, a serurilor leproșilor mai frecvent decât chiar serurile tuberculoase, fără ca acei leproși să fi fost tuberculoși, cu toate că au reacționat la tuberculină; reacțiile față de tuberculină nu îndriituesc după cercetările aceluiaș autor, expuse în ultimii ani la Societatea de Biologie din București, a conchide că acei leproși sunt și tuberculoși. Reacția de fixare a fost luată de alți autori în sprijinul ideii că acei leproși numai reacționează prin febră la injecții cu tuberculină, cari sunt în acelaș timp și tuberculoși, nu poate face această probă, tocmai pentru că s'a constatat mai frecventă această fixare cu serul leproșilor, deși pe de altă parte mult încă înainte, Prof. Babeș a avut ocazie să constate la autopsie un lepros care reacționase la tuberculină fără să poată găsi urmă de tuberculoză.

Tot din cercetările Profesorului Babeș împreună cu Bușilă, rezultă că serul leproșilor fixează complementul cu un extract eteric de bacili de tuberculoză întocmai ca și serul

tuberculoșilor. Seruri tuberculoase care nu au fixat cu tuberculină, fixează cu aceste extracte. Serul leproșilor cât și a tuberculoșilor fixează tot așa de bine complementul și față de un extract de bacili Timoteu.

Serul leproșilor dă fixări cu extracte eteric și alcoolice de leproame proaspête cât și conservate ani de zile în alcool (Babeș). Aceste antigene nu fixează cu serul tuberculoșilor și sifiliticilor. (Babeș). Serul leproșilor fixează cu antigene sifilitice după constatările tuturor. Serul leproșilor nu fixează cu extract de piele normală (Babeș).

În rezumat: Seroreacția în lepră nu are mare valoare în clinică, totuși din cercetările prof. Babeș rezultă că dacă serul fixează în prezența tuberculinei sau extractelor de bacili de tuberculoze sau alți acidorezistenți, nu înseamnă că bolnavul acela este lepros; aceste reacțiuni putându-se întâlni și în tuberculoză, dacă serul fixează și cu extract de leprom este dela un lepros; dacă nu fixează cu extractul de leprom atunci poate să fie cu multă probabilitate dela un tuberculos.

In malarie afară de rari fixări obținute de diverși autori cu extracte sifilitice, unde după cum am arătat și din cercetările personale, nu se poate exclude sifilisul, s'a încercat să se fixeze serul acestor malarii în prezența unor extracte de sânge de malarici cu ideea de a produce o fixare între sânge și parazit. Deși rezultatele au fost negative, această fixare nu ar fi avut în orice caz, un caracter cu totul specific, dat fiind-că antigenul era tot în felul antigenelor de organe cu parazit și nu un antigen parasitar pur.

În Tripanosomiază am amintit că Levaditi a fixat cu un antigen sifilitic. *Pavloșevici* a obținut oarecare fixări cu serul cobailor infectati cu sura și cu antigen preparat din sângele animalelor infectate prin separarea la centrifugă a paraziților. Remarcă autorul însă că, antigenul cu toate silințele ce-și

dădea nu putea fi decât un amestec de hematii și paraziți.

În micoze câțiva autori au obținut fixări cu serul bolnavilor în prezenta unui antigen făcut din culturi cremoase de diferite micoze. *Beurmanu, Widal, Joltrain, Abrami*, au observat însă fixări de grup, acelaș ser fixând în prezență extractelor mai multor micoze apropiate. S'au făcut cercetări în sporotricoză, actinomicoză, și tricofiție.

Echinococoză. Ghendini a căutat anticorpi în cazurile de echinococoză, putând produce câte odată fixări. Weinberg și Pârvu întrebuițând ca antigen extractul apos de parazit fără a putea diferenția prin această metodă un parazit de altul.

Cel mai bun antigen este însă extractul eteric de lichid hadatic. Kurt Meier contestă specificitatea acestei reacțiuni și mai cu seamă valoarea practică a ei. Personal, în câteva cazuri cât am avut ocazia s'o aplic am găsit-o pozitivă la un bolnav de cancer al ficatului după cum s'a constatat la necropsie. În timpul din urmă chiar *Chauffard și Vincent* ca și majoritatea autorilor germani, nu pun mare temei pe această reacție.

Med. vet. *Fălcoianu*, a controlat și el aceste încercări obținând în 60 % de cazuri la bovidee totuși această reacție trebuie întrebuițată având a face cu o boală unde de multe ori diagnosticul este foarte anevoios.

Alte încercări sunt numeroase însă din ce în ce mai mult pierd din principiul strict al specialității originale. În gușa exoftalmică (*Marinescu și Papazolu*) au obținut fixări între antigene de glandă tiroidă și serul bolnavilor de Bazedow.

Alte încercări au fost în gută cu acidul uric, în alte diateze în diagnosticul sarcinei, în lămurirea chestiunei lactației, etc.

Această metodă a deschis orizonturi noi, a adus la lumină câteva fapte noi stabilite perfect care dau încredere în metodă făcând să fie încercată pentru lămurirea multor necunoscuta iar clinica a găsit un ajutor puternic în această nouă metodă de care nu se mat poate despărți.

CONCLUZIUNI

Din partea personală a cercetărilor și examenelor făcute și expuse în lucrarea de față, decurg următoarele concluziuni :

1) Metoda fixării complementului nu are aceiași strictă specificitate în toate aplicările ei. Se poate împărți în două grupe de reacțiuni :

Una în care antigenul este însuși virusul sau substanța care a dat naștere la producțiune de anticorpi sferfici, și alta unde antigenul este sau nu un amestec de substanțe specifice cu nespecifice, sau numai substanțe nespecifice.

În grupa I-a intră reacțiile făcute în boli microbiene cu microbi cultivabili și dovediți cauza infecțiunei, precum în febră tifoidă, meningită, tuberculoză, cărbune, morva, rare ori blenoragie, rinosclerom, difterie, etc., micoze și echinococoză, în grupa II-a reacții făcute în boale precum : sifilisul, turbarea malariei, trepasonomioza, lepra, scarlatina variola, vaccina, etc.

2) Reacția de fixare Bordet Gengou, cu toată specificitatea strictă, nu poate dovedi prin ea însuși relația dela cauză la efect într'o bacterie și o boală întru cât nu traduce decât existența dn anticorpi în sângele acelu bolnav, specifici pentru microbul încercat, ceea ce nu implică că acel microb este

cauza afecțiunilor prezentate, ce constituiesc boala; de altfel este dovedit că pot exista mai mulți anticorpi deodată.

3) Această reacțiune de fixare Bordet Gengou se poate întrebuința mai cu folos în indentificarea unui antigen, sau chiar în punerea în evidență a anticorpilor în imunizarea animalelor de cercetare sau seroterapie, decât în serviciul diagnosticului în clinică, pentru că anticorpii în sângele bolnavilor apar relativ târziu, după o durată oarecare a boalei, câte odată destul de târziu, când diagnosticul este confirmat și prin alte mijloace directe sau clinice.

4) Anticorpii specifici, persistă multă vreme în unele infecțiuni după ce orice manifestare morbidă a trecut, așa că o reacție pozitivă nu însemnează că boala nu s'a vindecat încă.

5) Simplificarea reacției Wassermann întrebuințată de Hecht în diagnosticul sifilisului, am aplicat-o în febră tifoidă. În locul antigenului sifilitic, am întrebuințat antigen făcut din extracte de bacili tifici, serul tifilor era neîncălzit. Am obținut rezultate bune. Această metodă fiind sensibilă și ușor de executat poate fi întrebuințată împreună cu aglutinarea.

6) Reacțiile pozitive în rinosclerom, dovedesc cum boli cantonate într'o porțiune a corpului, pot totuși produce anticorpi circulanți specifici.

7) Reacția de fixare aplicată în diferențierea tificului de paratifici, cât și a intermediarilor, arată că avem a faoe cu reacțiuni de grup, și această metodă nu ne dă posibilitatea diferențierii lor.

8) Reacția Wassermann în sifilis nu este decât un «*simptom*» important al boalei, și ca atare reacția singură pozitivă nu face complet diagnosticul totdeauna și nu motivează aplicarea tratamentului; deasemenea reacția nu poate conduce mersul tratamentului și nici nu poate indica terminarea lui. Să nu se

nite că reacția pozitivă încă nu dovedește totdeauna că virusul există și el încă în organism.

9) Simplificările metodei Wassermann sunt de multe ori mai sensibile ca reacția originală. Modificarea lui Hecht mai cu seamă poate fi făcută paralel cu cea originală, dându-ne un corectiv în ceea ce privește sensibilitatea.

10) Aplicând în sifilis metoda imaginată de Nicolau și aplicată de el în turbare, am obținut rezultate bune, ce se suprapun cu cele obținute cu metoda originală, având avantajul de a fi mai simplă și întrebuițând reactivi mai ușor de procurat. Această metodă e de recomandat pentru serviciile cu mijloace restrânse de cercetări. Metoda lui V. Dungern, am găsit-o cu totul nepracticabilă.

11) Din cercetările făcute în malarie, reesă că serul malaricilor dau de rare ori fixarea complementului în prezența antigenului sifilitic. Am obținut o singură dată reacție pozitivă din 20 caz. examinate.

12) Antigenele făcute din glanda submaxilară a epurilor trepanați cu virus fix, prin extracte apoase și etero-apoasă, împreună cu serul de măgar iperimunizat, nu au produs fixarea complementului nici odată.

Umoarea apoasă a acelorași epuri, întrebuițată ca antigen, de asemenea nu a dat fixări cu serul măgarilor iperimunizați.

Serul celor cinci măgari întrebuițați, atât normali cât și iperimunizați, aveau proprietatea să împiedice hemoliza singure. Această împiedicare a hemolizei este datorită nu numai auto-fixării sau substanțelor ce ar distruge complementul ci și altor procese

14) În echinocoză întrebuițând extracte făcute din membrana chistului hidiatic, am obținut fixări, deși nu foarte puternice.

Această reacție nu are o specificitate comparabilă cu a

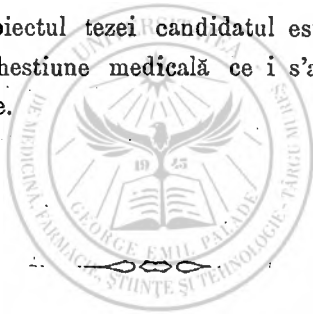
reacției Bordet-Gengou; procentul este mai mic decât în reacția Wassermann.

15) În rinosclerom am obținut fixări puternice între serul bolnavului și extracte și emulsii de bacili al lui Frisch; nu am obținut fixări întrebuintând ca antigen emulsii și extracte de bacili Friedländer sau de mucogeni, cât și cu un antigen sifilitic împreună cu serul bolnavilor de rinosclerom.

Văzută și bună de imprimat

Președintele tezei Decanul facultății de medicină
Prof. Dr. V. Babeș **Prof. Dr. Th. Ionescu**

În afară de subiectul tezei candidatul este obligat să răspundă la orice chestiune medicală ce i s'ar pune de către juriul de promoție.



BIBLIOGRAFIE

I. Sifilis.

1. *Alt (K)*. — Die Plaut-Wassermann'schen Untersuchung über syphilitische Antistoffe bei Paralyt kern—Psychiatr. Neurol. Wochenschrift 1906 No. 56.

2. *Altmann si Sachs*. — Über den Einfluss der Reaktion auf das zustandekom. der W. R. bei Syphilis. Berl. Kl. W. 1908 No. 10.

3. *Ambard*. — Rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse—Semaine médicale 1908 No. 30.

4. *Arapoff*. — Reaction hémolytique de Bordet en clinique chirurgicale—Arch. russes de Chirurgie Jan. 1909.

4 bis. *Andronesco Eug*. — Contr. trat. ered. sifilisului Teza București 1911.

5. *Armand Delille*. — Anticorps, Antigènes — Déviation du complément—Monographies cliniques No. 55.

6. *Armand Delille*. — Réaction de Wassermann dans le liquide céphalorachidien des paralytiques génér., Soc. Med. des Hopitaux 20. 12. 1907.

7. *Ar. Delille* Technique du diagnostic par la methode du dev. du complément. Masson. 1911 200 pag.

8. *Arthus*. — Éléments de chimie physiologique. p. 136.

9. *Aschenheim (E)*. — Ueber die natürlichen haemolytischen Zwischenkorper des menschlichen Blutes. Central blatt f. Bakt. 1909.

10. *ab. (H)*. — Antistoffe in der cerebrospinal-flüssigkeit

von Paralytikern D. M. W. 1906 No. 49.

10 bis. *Bab. (H)*. — Bakteriologie und Biologie der Kongenitalen Syphilis Z. f. Gyn. LX 183.

11. *Bab. (H)*. — Diskussionbemerkungen zur Citron-Verfahren für Innere Medizin D. M. W. 1907 No. 30.

12. *Bab. (H)*. — Beitrag zur Bakteriologie der Kongenitalen Syphilis M. M. W. 1907 No. 46.

13. *Babinski*. — Recherches pour établir la syphilis familiale Soc. med. Hig. Paris 1910 se maine med. 1910 Mai 25.

14. *Bar (P) et Dannay (R)*. — Valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau-né Soc. biolog. 1908 No. 22.

15. *Bar (P) et Dannay (R)*. — Recherches sur le séro diagnostic de la syphilis pendant la grossesse chez la nourrice et le nouveau né. XII-e session Soc. obstét de France Oct. 1908, l'Obstetrique 1909.

16. *Ballner et Decastello*. — Ueber die Klinische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaction für die Serodiagnostik der Syphilis—D. M. W. 1908 No. 45.

17. *Bauer (I)*. — Zur Methodik des Serologischen Luesnachweis D. M. W. 1908 No. 16.

18. ——— Zum Wesen der Wassermann'schen Lues reaction—B. K. W. 1908 No. 17.

19. ——— Simplification de la technique du séro diagnostic de la syphilis—Semaine Médicale 1908 No. 36.

20. ——— (Diskussion) Vortrag über die Statistik und die Klinische Bedeutung des Wassermann'schen Verfahrens. W. K. W. 1908. No. 251.

21. ——— Berliner kin. Woch. 1908. XLV. 834.

22. ——— Les lois de Colles et Profeta au point de vue du serodiagnostic de la syphilis W. K. W. 1908 No. 36.

23. ——— Ueber die Spezifität der biologischen Eiweißdifferenzierung—Arbeiten aus dem K Institut f. exper. Therapie zu Frankfurt a. M. 1907. Heft 3.

24. ——— Ueber biologischen Milchsäure-Differenzierung M. M. W. 1908 No. 16.



25. — Ueber die bei der Wassermannschen Lues-reaktion wirksamen Körper, und über die hämolytischen Eigenschaften der organextrakte, Biochemische Zeitschrift 1908 Bd. X Heft 4—6.
26. — *Bauer (R) und Meier.* — Zur Technik und klinischen Bedeutung der W. R. — W. K. W. 1908 No. 15.
27. *Beaussart.* — Sero diag. de la syphilis. Thèse 1909, Paris.
28. *Beckers.* — Zur Sérodiagnostik der Syphilis M. M. W. 1909 No. 2.
29. *Bendixsohn.* — Psychiatrische Erfahrung mit der W. K. Zeitschrift 7 Juni IV/31.
30. *Beneke (R).* — Zur Wassermann'schen Syphilis-reaktion B. K. W. 1908 No. 15.
31. *Bergmann.* — Démonstration der W. B. N. Sreak. (Untersuchungen bei Lues) M. M. W. 1909 No. 1.
32. *Bergmann (G) und Keuthe(W.).* — Die Hemmung der Haemolyse durch inaktivierte menschliche Sera — Zeitschrift für experiment Path und Therap. 1906 Bd. 3 Heft 2.
33. *Bering.* — Quelle est l'utilité de la R. W. pour le diag. 1909 tract. Arch. f. Derm. 1909 XCVIII 301.
34. *Bhring.* — Die praktische Bedeutung der Serodiagnostik der Syphilis M. M. W. 1908 No. 248.
35. *Bénard et Joltrain.* — Une méthode simple. Compt. rend. de la Soc. Biol. LXIX.
36. *Beneke* Berl. Klin. Woch. 1908 No. 15.
37. *Biologie médicale.* — Syphilis expérimentale et diagnostic de la syphilis 1908 No. 21.
38. *Blank.* — De l'utilité de la R. W. pour le traitement Berl. kl. W. Sept. 1909.
39. *Blaschko (A).* — Die Bedeutung der Serodiagnostik für die Pathologie und Therapie der Syphilis B. K. W. 1908 No. 14.
40. — (Diskussion). B. K. W. 1908 No. 11, 12, 13.
41. — Die Klinische Verwertung der Wassermanuschen Reaktion M. M. W. 1909 No. 4.

42. ——— 400 cas. de R. W. Kl. Woch. April. 1908.
43. ——— (*Fleischmann, Citron*). — Die Serodiagnostik und ihre Bedeutung für die Pathologie und Therapie der Syphilis B. K. W. 1902 No. 9.
44. *Blumenfeld*. — Ueber unsere Serodiagnostische Probe bei Syphilis auf grund eigener Untersuchungen W. K. W. 1908 No. 26.
45. *Blumentabl*. — Serum diagnostik bei Syphilis B. K. W. 1908 No. 11 st. D. M. W. 1908 No. 26.
46. *Blumenthal (F) und Udo. Wile (J)*. — Ueber Komplementbindende Stoffe in Harn Syphilitischer B. K. W. 1908 No. 22.
47. *Boas (H)*. — De la valeur de la réaction de Wassermann pour le traitement de la syphilis B. K. W. 1909. pag. 588 No. 13.
48. *Boas s. Haughe*. — Zur Frage der komplementablenkung bei Scarlatina Berl. Klin. Woch. 1908 pag. 1566.
49. *Bordet*. — Sur le mode d'action des sérum préventifs Ann. Inst. Pasteur April. 1896.
50. *Brieger și Renz*. — Clorsures Kali b. Sero diagn. der Syphilis Deutsch. M. Woch. 1909 No. 50.
- 50 bis. ——— Deutsch. M. Woch. 1910 No. 12.
51. *Browning și Makenzie*. — Modifications of serum and organ extract due physical agencies. Jour. of Pathol 1909.
52. *Brezowoski*. — Die Serumreaction b. Syphilis Wien. Klin. Woch. 1908 No. 1700.
53. *Brück (B)*. — (Diskussion) — Syphilisreaktion W. K. W. 1908 p. 1039.
54. *Bruck und Stern*. — Die Wassermann-Neisser, *Brucksche-Reaktion*, — Bei Syphilis D. M. W. 1908 No. 10 și 12.
55. *Bruck și Cohn*. — Scharlach und Serumr. auf Syphilis Berl. klin Woch. 1908 p. 2268.
57. *Braun*. — Ueber den Nachweis der Antigene mittels der Komplementfixations methode B. K. W. 1907 No. 50.
58. *Bruck*. — Zur forensischen Verwertbarkeit und Kennt-

nis des Wesens der Komplementbindung B. K. W. 1907 No. 47.

59. *Bruckner et Gălăşescu.* — La réaction de Hecht simplification de la sérereaction de Wassermann, C. R. Soc. de Biologie 1909—988.

60. *Bunzel.* — Du sero-diag. de la Syph. dans les acouchements W. K. Woch. 1909 No. 36.

61. *Bütler.*—Serumdignose der Syphilis Journal of. Americ. Assoc. 1908 No. 50.

62. ——— New-York med. Jour. 1107 p. 1018.

63. ——— W. R. and. its clinical value New-York med. Jan. 1908 No. 207.

64. *Calcar (L. P)* — Zur Serodiagnose der Syphilis B. K. W. 1908 No. 4.

65. *Calmette.* — Méthode de Noguchi pour le serodiagnostic de la syphilis. Presse médicale 1906 No. 26.

66. *Campana (Roberto) prof.* — Propagina della Sierodiagnosi nella sifilide (Riforma medica anu XXIA No. 24).

68. ——— Serodiagnose der Syphilis Riforma med 1908 No. 3 4.

69. *Chavier.* — Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien (Thèse de Paris 1907).

70. *Citron.* — Die Serodiagnostik der Syphilis B. K. W. 1907 No. 43.

71. *Citron.* — Ueber Komplementbindungsversuche. D. M. W. 1907 No. 29.

72. *Citron.* — Er. aűf die Arbeit von Weil und Brauu B. K. W. 1907 No. 49 și 50.

73. *Citron.* — Die Bedeutung der modernen Syphilis forschung für Bekämpfung der Syphilis B. K. W. 1908 No. 11.

74. *Citron.* — (*Diskussion*) B. K. W. 1908 No. 11, 12, B.

75. *Citron. (I)* — die Technik der Bordet Gengou Komplement bindungs methode. Kraus und Levaditi Handbuch 1099.

76. *Citron. (v. Fleischmann).*

77. *Citron.* — diskussion bemerkungen zu der Demonstration von Michaelis «Praezipitin reaktion bei Syphilis» Ver-

håndlungen der Berliner med. Ges. 6. 11. 1907. Autoreferat B. K. W. 1907.

78. *Citron*. — Complementbindung. Eulenburgs Real. Encyclopædie der gesamten Heil Kunde 4 Aufl 1908.

79. *Citron und Savini*. Metoda deviațiunei Complementului. Revista științelor medicale București 1908.

80. *Citron und Plenew*, die Serodiagnostic der Syphilis (russisch.) Medizinskoje Obosenie 1908 No. 10.

81. *Citron*. — Demonstration einer neuen Methode der Serodiagnose der Syphilis. Berl. med. Geselsch März 1908. B. K. W. 1908 No. 9.

82. *Citron*. — Bemerkungen zu dem Aufsatz Fr, Lessers. Zu welchen Schlüssel berechtigh die W. R. M. K. 1908 No. 12.

83. *Citron*. — Diskussionsbemerkungen zu den Vorträgen von Neisser und Wassermannschenr. Wien. K. W. 1908 No. 12 und Neurol Centralblat 1908 No. 9.

84. *Citron (Fleischman Blaschko)*. — Demonstration einer neuer Methode zur S. diag. der Lues. B. K. W. 1908 No. 9.

85. *Citron und Mank*. — Das wesen der W. R. D. M. W. 1910 34.

86. *Citron und Karl Reicher*. — Untersuchungen über das Fettspaltungsvermoegen syph. Sera und die Bedeutung der Lypolyse für die Sdg. der Lues B. K. W. 1908 No. 30.

88. *Coenen*. — Serumreaction für Sy. B. K. W. 1908 11.

89. *Cohen. (C)*. — Die Serodiagnose der Syphilis in der Ophtalmologie. B. K. W. 1908 No. 18.

90. — Kurze Erwiderung an Herrn *Leber* B. K. W. 1908 No. 24.

91. — Sur les propriétés sensibilisatrices du sérum d'un enfant convalescent de meningite cérébrospinaie. Bulletin de la Société royale des sciences médicales de Bruxelles 7. 5. 1906.

92. *Constantini*. — W. R. în sifilis și parasifilis Polic. Rome 1908. XV 255—267 S. M.

93. *Courmont Pathologie Generale*.

94. *Daniclopoi (D)*. — Seroreaction de la syphilis dans les

- affections de l'aorte et des arteres. Soc. de Biologie 1908 No. 19.
95. *Delille (Armand)*. — R. de W. dans le liquide Corach. des paralysies générales Soc. med. hôpit. 1907 No. 37.
96. *Denis*. — Trois cas intéressants présentant la réaction de Wassermann. Soc. clinique des hôpit Bruxelles Janvier 1909.
97. *Detre (L)*. — Über den Nachweis von spezifischen Syphilis Antisubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern W. K. W. 1906 No. 21.
98. *Detre und Brezewski*. — Die Serumreaction der Syphilis W. K. W. 1908 No. 50.
99. *Donath W R*. in boalele aortei. Berl. Kl. W. 1906 45.
100. *Dreuw*. Über die Bewertung der Was R. D. med. W. 4 1910.
101. *Eichelberg (F)*. — Zur praktischen verwertbarkeit der Wassemannschen Serumreaction auf Lues und über das Vorkommen derselben bei Scharlach. M. M. W. 1908 No. 22.
102. — Die serum r. auf Lues Deuts Zeit. f. Nerven heilkunde XXXVI 3—4319.
103. *Eichler*. Modif. zur Blutgewinung f. serodiag. Zwecke Berl. Kl. Woch. 1908 20.
104. *Eisler*. Ueber Komplementablenkung und Lezittin-aufflockung W. K. W. 1908 No. 13.
105. *Eisenberg*. — Zur Technik der W. R. Zeits f. Imm. 4/13.
106. *Elias, Neubauer, Porges und Salomon*. — Ursache der besonderen Reakt. luetischer Sera W. K. W. 1908 No. 11.
107. — Theoretisches ueber die Serumreaction auf Syphilis W. K. W. 1907 No. 21.
108. — Ueber die Methodik und Venwend der Ausflockungs r. für die Serodiag. der Syphilis W.K. W. 1908 No. 23.
109. *Epstein Pribram*. Zusammenhang zur WR und quecksilberbehd. W. K. W. 1908.
110. *Esmein et Pärvu*. — Diagnostic de la nature syphilitique des certaines cirhoses du toie par la S. W. Soc. Biol 1909 No. 3.
111. *Feichenfeld (L)*. — Ueber die Verschlimmerung der

Tabes und der progressiven Paralyse durch Unfaelle B. K. W. 1908 No. 5.

112. *Fenerstein (L)*. — Serodiagnostik bei Lues W. K. W. 1908. No. 38.

112 bis. — Quecksilber und die W. R. — M. M. W. 1911.

113. *Finger*. — Die neuesten Erungensch, auf dem gebiete der Sy. W. Kl. Woch. 1908 Jan. 2.

114. *Fischer. (W)*. Klinische Betrachtungen ueber die Wassermanu'schen Reaktion bei Syphilis B. K. W. 1908. No. 4.

115. — Die Bewertung der Wassermanu'schen. Reaktion für die Fruhdiagnose und die Therapie Med. Klinik. 1909 No. 25.

116. — Die Wassermannchen Syphilis reaktion und ihre diagnosti und therapeutische Bedeutung Therapie der Gegenwart 1908 No. 4.

117. — Sur W. R. dans la Syphilis Arch. Derm. 1910 215 t. C.

118. *Fischer und Meier*. — Ueber die Klinischen Wert der Wassermannschen serodiagnostik bei Syphilis D. M. W. 1907 No. 52.

127. *Fleischmann (Blaschko, Citron)*. — Zur Theorie und Praxis der Serum diagnose der Syphilis. B. K. W. 1909 No. 9.

128. — B. K. W. 1908 No. 10.

128 bis. — (Diskussion) B. K. W. 1908 No. 11.

129. *Fleischmann (P) Büttler*. — Serum diagnosis of syphilis. The Journal of the american medical association 1907 No. 11.

130. *Fleischmann und Mihaelis*. — Ueber experimentell in vivo erzeugten Komplement schwund Med. Klinik 1906. No. 1.

131. *Fleischmann*. — Die Theorie, Praxis und Resultate der Serum diagnostik der Syphilis. Dermat. Centralblatt 1908 No. 8 und 9.

132. *Fornet*. — Zur Preapitinreaktion bei Syphylis B. K. W. 1908 No. 2.

133. — Ueber die moderne Serodiagnostik mit besondererBerücksicht. der Precip. und op. M. M. W. 1908 No. 4.

134. ——— Technique des divers procédés employés pour le serodiagnostic de la syphilis. Sem. méd. 1908 No. 19.

135. ——— Die Wassermann. A. Neisser—Brucksche Reaktion bei Syphilis D. M. W. 1908 No. 19.

136. ——— Ueber Lues präzipitive, und präzipitogene XIV Intern Hygiene Kongress Bd. IV.

137. *Fornet und Schereschewsky*. — Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse Durch spezifische Niederschläge M. M. W. 1907 No. 30.

138. ——— Spezifische Niederschläge bei Lues, Tabes und Paralyse D. M. W. 1907 No. 41.

139. ——— Gibt es eine spezifische Praecipitatreaktion bei Lues und Paralyse. ? M. M. W. 1908 No. 6.

140. ——— Ueber die Spezifität der Praecipitatreaktion bei Lues und Paralyse B. K. W. 1908 No. 18.

141. *Fornet Schereschewsky, Eisenzimer und Rosenfeld*. — D. M. W. 1908 No. 18.

142. *Gb. Foie*. — Methode simplifiée de la réaction de fixation Soc. Biologie 19 Juillet 1909.

143. *Fouquet*. — Etude sur la syphilis héréditaire du foie Ann. des mal vénér.—juill nov. 1907.

144. *Fox (H)*. — The principles and technique of the W. R. and its modifications (N. Y. Med. Record. 1909.

145. *Fraenkel und Much*. — Zur Wassermann'schen Syphilis diagnose durch Serum untersuchung B. K. W. 1908 No. 18.

146. ——— Ueber die Wassermann'sche Sero diagnostik der Syphilis M. M. W. 1908. No. 12.

147. *Friedberger (E)*. — Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die Diagnose der Lyssa? W. K. W. 1907 No. 29.

148. ——— Ueber das Verhalten der Komplemente hyper-tonischen Salzlösungen Central für Bakt. Abt. Orig. 1908. Bd. XLVI Heft 5.

149. ——— B. K. W. 1907 No. 41.

150. *Frieberger und Moreschi (I)*. — Ueber die Antiambo-

ceptoren gegen Komplementophile Grupe des Amboceptors
B. K. W. 1906 No. 31.

151. *Friedländer*. — Rôle de la R. W. dans le diag. de la
Syph. Arch. Derm. 1910 No. 255.

152. *Fritz und Krenn (O)*. — Ueber den Wert der Serum-
reaktion bei Syphilis nach Porges-Meier und Klausner W. K.
W. 1908 No. 12.

153. *Galewsky*. — Ueber die Bedeutung der serologischen
Untersuchung Methode für die Pathologie und Therapie der
Syphilis M. M. W. 1909 No. 1.

154. *Garbat și Munck*. — Deutsche Med. W. 1910.

155. *Gaston, Balzer, Danlos et Fournier*. — Serodiagnostic
chez une malade aeteinte de chancre syphilitique de l'amigdale
— Soc. française dermat. et syphil. 2 Juillet 1908.

156. *Gay*. — The fixation of alexines by specific serum-
praecipitates — Centralbl. für Bakt. Orig. 1 Hbl. 1005 Bd.
39. Heft. 5.

157. *Gayane și Marano* La reaction de W. Rev. cl. d.
Madrid 1904 No. 402.

158. *Ghedini*. — Ricerche sul siero di sangue — Gazzetta degli
ospedali 1906, 1907 No. 6 med. 45.

159. *Girauld*. — Syph. cong. Thèse Paris 1904.

160. *Goldstein* — Serumdiagnostik der sydhilis — Prager
med. W. 1908 No. 32.

161. *Goldzieher si Rotth*. — Applications de la R. W. Budap.
Orvesi M. 1904 No. 33.

162. *Grosz (S) und Wolk (R)*. — Serodiagnostische Unter-
suchungen bei Syphilis W. K. W. 1908 No. 18.

163. — Weitere serodiagnostische Untersuchungen bei
Syphilis W. K. W. 1908 No. 44.

164. — *Grueber*. — W. R. Ber. Klin. Woch 1904—1509.

165. *Guénot*. — Epilepsie syphilitique secondaire Gaz. hôpit
1909 No. 65.

166. *Gulb (H)*. — Ueber die Tschernogubow'sche Mod. (II)
Deut. Med. W. 1909.

167. *Haendel.* — Beitrag zur frage der Komplementablenkung D. M. W. 1907 pag. 2030.
168. *Halberstaedter (L) Müller (E) und Reiche.* — Ueber Komplementbindung bei syphilis hereditaria, Scharlach und Infektionskrankheiten B. K. W. 1908 No. 43.
169. *Hauck.* Die praktische Bedeutung der Wassermann — Neiser — Bruckschen syphilis reaktion M. M. W. 1909 No. 4.
170. *Haucken.* — Ueber serodiagnostik der Lues M. M. W. 1909 No. 1.
171. *Hartoch und Gakinoff.* — W. K. W. 1908 No. 40.
172. *Hench.* — Bul. Klin Woche, 1908 No. 24.
173. *Hideyo Noguchi.* — Journal of experimental medicine — mars 1909.
174. *Hiller.* — S. diagnosis of syphilis. Intercolo. M. J. Australas Melbourne 1908 No. 82.
174. b. *Henrichs.* — Med. Klinik 1908.
175. *Hoehne.* — (hust Frankfurt) — Ueber die Bedeutung der positiven W. Der Zeitsch. Mai 1909 p. 273.
176. — Die Verschiedene Mod. der W. R. Frankfurt Ver.
177. — Berliner K. Woche. 1910 No. 8.
178. — Was leistet zurzeit die W. R. für praxis Med. K. (Berl. 1908—1787.
179. *Hoffmann.* — Dermt. Zeitschrift 1906 No. 13 p. 8.
180. — Experimentelle Ueber die Infektiosität des sifilitischen Blutes II M. W. 1906 No. 13.
181. *Hoffmann und Blumenthal (7).* — die Serodiagnostik der Syphilis und ihre Verwertbarkeit in der Praxis — Derma Zeitschrift f. Bd. XV H. 1. 1908.
182. *Hugo Hecht.* — Eine Vereinfachung der Komplement bindungs reaction bei syphilis W. K. W. 1908 No. 50.
183. — Untersuchungen über hämolit. eigenhem. und Kompl. Eigensch. der mensch. sera. U. K. U. 1909 No. 265.
184. — Zur Technik der Sero R. bei syph. Z. F. Imm. V. 5.
185. *Hoehne.* — Die serumdiagnose der syphilis Dermat. Zeitschrift 1908 Bd. XV. H 3.
186. — Dermat Zeitsch. 1908 Bd. XVI 5.

187. ——— Verwendung v. Urin. B. K. W. 1908. No. 32.
188. *Hutchinson.* — W. R. in syph. Montreal med. jour. Nov. 1909.
189. *Huteau.* — Thèse Lyon 1910.
190. *Iarkowsky und Rajchann.* — Quelques remarques sur la R. W. dans le tabes et la paralysie gén. Soc. Biol. 1909 No. 14.
191. *Jacob.* — Optische serodiagnose. — Aertz. Ver. Hamburg 1909.
192. *Jordan.* — Die Sero-reaction und die Ehe. Mon. Fbrak Dan 1909. 15 Oct.
193. *Jacobsthal.* — Die optische serodiagnose der Syphilis Artzlich Ver. Hamburg No. 3.
194. *Jacobaeus und Bakmann.* — Studiu comparativ al metoadelor. C. R. Brol. 30 Oct. 1909.
195. *Joseph.* — W. R. in Congent. Luc. Arch. f. Kinderheilkunde L, 1164.
196. *Jodassohn.* — Die Bedeutung der modernen Syphilis forschung — Versammlung des Arztlichen Vereins Olten (Schweiz) vonn 31. O. 1908. Ref. Deutsche med. W. 1908 No. 48.
197. *Jansky.* — Wassermann-Plaut-sche Methode. Casop. lék. cesk. 1907. No. 24 bis 25.
198. *Jesionek și Meirowsky.* — Die Prakt. bedeutung d. W. R. Munche Med. Woche. 9. Nov. 1909.
199. *Jochmann und Töpfer.* — Zur trage der Spezifität der Komplement bindungsmethode bei syphilis M. M. W. 1908 No. 32.
200. *Isabolinsky.* — Weitere Untersuchungen zur Theorie und Praxis der serodiagnostik bei syphilis Zeitschrift f. Imm. 1909.
201. *Joltrain.* — Nouvelles méthodes de serodiagnostic Ma-loine. 1910.
202. *A Jousset et Paraskevopoulos.* — De la variabilité du complément et des causes d'erreur dans le syphilo-diagnostic par la reaction de fixation Soc. Biol juillet 1909.

203. *M'kenzie*. — Le serodiagnostik de la syphilis—Journal of Pathol 1909.

204. *Karewski (F)*. — Ueber die bedeutung der Wassermann'schen Syphilis reaktion für die chirurgische Differential diagnose B. K. W. 1908 No. 1.

205. *Kafka*. — Ueber die Klinische Bedeutung bindungsmethode im Liquor cerebrospinalis bei der progresiven Paralyse Monatschrift für Psychiatria 1908 Bd. XXIV Heft 6.

206. *Kiralfi*. — Relation entre la R. W. et le traitement Wien K. W. 1910 No. 5.

207. *Kirschbaum (Metz)*. — Die Wassermann-Neisser Bruck-sche reaktion bei syphilis W. K. W. 1908.

208. *Kiss*. — Reaction Wassermann.—Bud. Orvoşi u. 1909 No. 14.

209. *Klausner (E)*. — Vorläufige Mitteilung über eine methode der Serum diagnostik bei Lues W. K. W. No. 17 1908.

210. *Klausner*. — Ueber eine Methode der Serum diagnostik bei Lues W. K. W. 1909 No. 11.

211. ——— Ueber die Serumdiagnose bei syphilis W. K. W. 1908 No. 13.

212. ——— Praecipitations phaenomen mit distillierten Wassermann im Serum syphilitischer W. K. W. 1908 No. 26.

213. *Kappelhoff*. — Klausners Serum reaktion Tijdschrift voor Genkese 1908 No. 21.

214. *Klein*. — Sur la valeur de la reaction de Wassermann pour la psychiatrie Nederl. Tijdschr. Geneesc 1909.

215. *Kohn*. — Sur la séroration de Klausner W. K. W. 1909.

216. *König*. — Ueber die Hechtsche Modif. — Deut. Med. u. 1910 No. 11.

217. *Kopp (C)* Sur l'importance pratique du serodiagnostik de la Syphilis M. M. W. 1909.

218. *Knoepfelmacher und Lehnadorf (H)*. — Komplement bindungs vermögens des sérums von Müttern, hereditärluetischer Säuglinge W. K. W. 1908 No. 13.

219. *Korschen*. — Technique R. W. R. Med. Charcow 1909 No. 271.
220. *Kraus, Müller, Nobl, Trüger*. — Zur Serum diagnose der Lues W. K. W. 1908 No. 10.
221. *Krefsting*. — Leichensera — Deutsche Med. Woch. 1910 No. 18.
222. *Kreuter și Pöhlmann*. — Die Bewertung für die chirurgische diagnostic:
223. *Kroner (K)*. — Ueber den diff. diagn. Wert der W. R. bei Lues für die innere Medizin und die Neurologie B. K. W. 1908 No. 4.
224. — Bewertung der W. R. Berl. Klin. Woch. 1908 No. 27.
225. *Landsteiner*. — XIV Internatkongress für Hyg. und Demograph. Berlin 1907.
226. *Landsteiner und Mucha*. — Centralbl. f. Bakt. 1907 vol. 39 No. 17, 19—W. K. W. 1906 No. 45.
227. *Landsteiner und Müller* (Diskussion). — Syphilis reaktion W. K. W. 1907 No. 46.
228. *Landsteiner (R) Müller, Potzl (O)*. — Zur Frage der Komplementbindungs R. bei Syp W. K. W. 1907 No. 50.
229. — Bemerkungen zu den Mitteilungen von Prof. Wassermann (No. 50, et 51) 1907) B. C. W. 1909 No. 2.
230. *Landsteiner und Stancovic*. — Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und Kolloid gelöste Substanzen. Centralblat für Bakt 1906 Orig. Abl. 1 Bd. XLII Heft 4.
231. *Laubry*. — Réaction de Wassermann au cours des anévrismes de l'aorte Soc. Biol 1909 I-er mai.
232. *Laurent și Garini*. — R. W. Soc. Med. Hop. apr. 1910.
233. — Valeur de la R. W. S. H. Ly. 1910 Febr.
234. — Stud. comparativ S. M. H. Ly Mai 1910.
235. Presse Med. 1910.
236. *Laurent et Garin*. — Deux cents Reactions Press med. 2/7 1910.
237. — Les Methodes. Jour de phys. 1910.

238. ——— Valeur en chirurgie, Lyon Curier Oct. 1910.
239. ——— Ozonisierte Lues sera Pathalogie 1911.
240. *Landsteiner*. — Athiologie der syphilis Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher syphilis — Bericht von XIV. Internat. Kongress f. Hyg. Berlin 1908 Bd. II pag. 118.
241. *Lauge*. — Ergerbnisse de W. R. bei Vorbehandlung nut Barymsulfat, Deutsche Med. Voch. 1910 No. 5.
242. *Leber (A)*. —Berichtung zu der Arbeit von *C.Cohen*. — B. K. W. 1908 No. 20.
244. *Lesser (E)*. — Welcher Schlüssel berichtigt die Wassermanschen Reaktion Med. Klinik 1908 No. IV.
245. ——— Die Buchandlung der Syphilis. Deutsche Med. W. 1910 No. 3.
246. *Lesser (F)*. — Tabes und Paralyse im Lichte der neuen Syphilis forschung B. K. W. 1908 No. 39.
247. ——— *Und Michaelis* Erfahrungen. Biol. Kl. W. 1908 No. 6.
248. ——— Zur Technik und Wesen der W. R. Berl. K. W. 1909 No. 974.
249. *Ledermann*. — Ueber den praktischen Wert der Sero-diagnostik der Syphilis D. M. W. 1908 No. 41.
250. ——— Ueber die Technick der W. K. Zeit f. artz Fort. 1909. No. 20.
251. ——— *Lehdort*. — Wien. Klin. Woch 1908 No. 12.
252. *Le Sourd et Bagniez*. — Nouvelle Methode de séro-diagnostic de la syphilis Soc. biol. juillet 1909.
253. *Leriche*. — Soc. med. Hop. Lyon. 1910.
254. *Levaditi*. — La sérereaction de la syphilis Presse Médicale 1907 No. 41.
255. ——— Presse Med. 1907 No. 90.
256. ——— Question de la syphilis au XV-a coogrés international d'hygiène et de démographie de Berlin 23—29 sept. 1907—P. M. 1907 No. 90.
257. *Levaditi*. — Sérodiagnostik de la Syphilis — Soc. de l'intern hôpit.
258. ——— Clin. Ophth. 1908 No. 73.

259. — Clin. Brux. 1908 No. 245.
260. *Levaditi, Ravaut et Yamanonchi.* — La localisation nerveuse de la syphilis et les propriétés du liquide céphalo-rachidien Soc. Biol 1908 No. 16.
261. *Levaditi et Rocher.* — La syphilis—Libr. Masson. 1900.
262. — *et Latapie.* Statistique Presse. med. 1910 16 avril.
263. *Levaditi et Robinovitsch.* — Rôle de la syphilis dans l'étiologie de la démence précoce. Gaz hôpit 1909 No. 62.
264. *Levaditi et Yemanonchi.* — Soc. Biol. 1907. 21 Décembre.
265. — C. R. S. Biol. 1908 11 Janvier.
266. — Séroration de la syphilis et de la paralysie générale Soc. Biol. 1908 1 Febr.
267. — Comp. Soc. B. 8 Febr. 1908.
268. La séroration de la syphilis et de la paralysie générale— Soc. Biol. 1908 No. 8.
269. *Levaditi, Yemanonschi et Laroche.* — Diagnostic précoce de la syphilis par la méthode de Wassermann Soc. Biol. 1908 No. 5.
270. *Lew.* — Thèse Paris. 1909.
271. *Liebermann.* — Sand die Män. Umenkörper und die Komplimente Kataliporen—Deutsche Med. W. 1906 No. 7.
272. *Lode (A) und Baluer (F).* — Zur methodik der Komplement bindrug M. M. W. 1908 No. 50.
273. *Marchildon.* — Theoretic results. Saint-Louis Méd. 1908 No. 376.
274. — Watery and alcoholic extracts f. W. M. An. Chicago 1908 No. 2149.
275. *Loeblein.* — Wassermann'schen Reaktion M. M. W. 1909 No. 2.
276. *Ludke. H.* Zur specifität der antikörper C. F. Bak. 1905 XXXIII.
277. *Maier.* — B:rt. Klin. Woch. 1907 No. 50.
278. *Mauwaring.*—W. The action of salts on tes complement Syf diasiasés 1904 I.

278 bis. *Mauwaring*. — Ou the hemolyth. complement
Tras. of Chicago 1916 No. 21.

279. *Marie (A)*. — Le contrôle de Wassermann dans le
traitement des accidents parasymphilitiques Soc. de Med. de
Paris 25 Avril 1908 et Revue pratique de maladie cutané et
vénér 1908 No. 4.

280. *Marie (A)*. — Serodiagnostic en psychiatrie — Rev.
de psychiatrie 1908. No. 10.

281. *Marie (A) et Levaditi*. — La réaction des anticorps
syphilitiques dans la paralysie générale et le tabés. Soc. méd.
hôpital 21 Déc. 1906.

282. *Marie (A) et Levaditi*. — Anticorps syphilitiques dans
le liquide céphalo rachidien des tabétiques. Soc. Biol. 22 Dec.
1906 Ann. l'Inst. de Past. 1907 No. 2.

283. — Action du liquide céphalo rachidien des paraly-
sies générale sur le virus syphilitique. Soc. Biol. 11 Mai 1907.

284. — Anticorps syphilitiques et paralysies générale
XVII congrès de Med. neurol. Genève-Lausanne.

285. — et *Yamanouchi*. — La réaction de Wassermann
dans la paralysie générale Bult. Soc. Biol. 1908 No. 4.

286. — Réaction hémolytique comparée du serum et du
liquide céphalo rachidien des aliénés paralytiques. Soc. med.
hôpital 1908 No. 6.

287. *Marinesco*. — Sur le diagnostic de la paralysie géné-
rale et du tabès par les nouvelles méthodes—Soc. Biol. 1909
No. 11.

288. *Marshall*. — Ueber anticomplement und antiambozeptoren
normaler sera Z. f. Kl. Med. 1902 XLVII.

289. *Moslakowetz und Liebermann*. — Theorie und Technik
der Reaktion von Wassermann und ihre diagnostische Bedeu-
tung—Centralbl. für Bakt. I Abl. Orig. Bd. XLVIII Heft 3
und Russki Wratsch 1908 No. 15.

290. *Mauriak*. — Conclusions fourniers par 300 cas de
réaction de Wassermann.—Soc. Biol. 1909 No. 14.

291. *Meier (G)*. — Die technischen und Klinischen Grund-
züge der W. R. (Folio serologia VII) 8 1911.

292. *Meier (G)*. — die Technik, Zuverlaessigkeit und Klinische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis B. K. W. 1907 No. 51.
293. *Meier (K)*. Folio serologia B. T., H.
294. *Metschnicoff* — La syphilis expérimentale Revue de Médecine 1907 Γ XXIV pag. 925.
295. *Ménétrier et Rubens Duval*. — Sur un cas septicémie a spirochete de Schudium chez un nouveau-né syphilitique — Soc. Méd. hop—Décembre 1905.
296. *Michailis (L)*. — Die Wasserman'sche Syphilis reaktion B. K. W. No. 35. Praecipitiureaktion bei Syphilis B. K. W. 1907 No. 46.
297. *Michaelis und Lesser*.—Erfahrung mit der serodiagnos des Syphilis B. K. W. 1908 No. 6.
298. *Michaelis und Fleischmann*.—Ueber die Erzeugung von Anti-Körpern durch Injection artfreundlichen Leberzlen-Zeitschrift f. Klin. Med. 1907 Bd. VIII Hest 5 und 6.
299. *Michaelis*. — Diskussions bemerkung zu Fleischman, Blaschko und Citron—Berliner med. Gesellsch. II III 1908.
300. *Michelis und Borelli*.—Sulla deviazione del complemento—Revista critica de la clinica Medica 1907. No. 43 und 44.
301. ——— Sulla sierodiagnosi della syphili de (Reazione di Wassermann) Reele Academia di Medicina di Torina 21/32 1903.
302. *Milian*. — Liquide céphalo rachidien—Steinheil 1904.
303. *Minassian et Viena*. — La réaction de Wassermann — Folio. Gynealogica Fasc. vol. II 1909.
304. *Montreuil M-lle*. La réaction de Wassermann Thèse de Paris 1909.
305. *Morax*. — Les nouveaux procédés de diagnostic de la syphilis 1907.
306. *Moreschi*. — B. K. W. 1905 No. 27.
307. *Morgenroth—Stertz*.—Syphilitische Antikörper in liquor cer. von Paralytikern— Virchow's arch. 1906 Bd. 188r.
308. *Morgenroth*. Methodik der Hämolisin untersuchung Bel. 1904.— Ueber die quantitativen Beziehungen.—von Anti-

amboz. und antikomplement Berl K. W. No. 35 1902.

309. *Morgenroth und Much*. — Eine studie ueber dei sogenannte Komplementbindungs reaktion mit besonderer Berücksichtigung der Lues Med. Klinik 1908 und 29.

310. *Much und Holzmann*. — Une reaction du sang dans les maladies mentales M. M. W. 1909 No. 20.

311. *Mubsam (H)*. — Die Klinische Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik bei Lues B. K. W. 1908 No. 1.

312. *Müller (R)*. — (Diskussion) W. K. W. 1907 No. 17.

313. ——— Wien Kliu. Wochens 1909 1378.

314. *Müller (H)*. Zur Verwertbarkeit und Bedeutung der Komplementbindungs reak. für die Diag. der Sy. W. K. W. 1908 No. 9.

315. *Müller Th*. — Antihämolyse C. F. B. 1901 No. XXIX.

316. ——— Die Antihämolyse von Sera Eben XXIX.

317. ——— Ueber die Erzeugung hämol Ambozeptern durch Seruminjection Münch. Wod. 1902 No. 32.

318. *Multzer*. — Zur Technik und praktische Bedeutung der W. R. Z. F. m 5 Imm 2/3.

319. *Muttermilch*. — Sur la nature des substances qui provoquent la réaction de Wassermann dans le serum des syphilitiques et des lapins trypanosomiés C. R. Soc. Biol 1909 p. 125.

320. *Muir und Martin*. — On the deviation of complement by a serum and its antiserum. The Journal of Hygiene 1906 Vol. VI No. 3.

321. *Neisser. (A)* — Ueber die Forscritte unsere Kenntnisse in Pathologie diagnose und Therapie der Syphilis B. K. W. 1908 No. 21, 22, 26.

322. *Nagbelschmidt*. — Ueber Immunität bei Syphilis nebst Bemerkungen über Diagnostik und Serotherapie der Syphilis Berlin 1904.

323. *Nanu M. și Vasiliu Titu*. — R. W. în paldism. C. R. S. Biol. 1910 Febr. 4.

324. *Neisser*. — Ueber die Bedeutung der W. Serodiagnose für die Praxis M. M. W. 1909.

325. *Neisser*. — Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigem Stande. IX Kongres der Deutschen Dermatolog. Gesellsch. Bern. 1906.

326. *Neisser (C) Bruck (K) und Schucht (A)*. — Diagnostische Gewebs und Blutuntersuchungen bei Syphilis D. M. W. 1906 No. 48.

327. *Neisser und Sachs (H)*. — Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes B. K. W. No. 44.

328. *Nicolas*. — Soc. Med. hop. Lyon Feb. 1910—et Montat Rev. critique Jour med. 15 Apr. 1910.

329. *Nicolle*. — Une conception generale des anticorps et leurs effets—Ann Inst. Pasteur 1908 No. 3. 1907.

330. — *Niculescu Petre*. — Serodiagnosticul in Syphilis Stud Comp. Teza București 1910.

331. *Nobl und Arzt*. — Zur Serodiagnostik der Syphilis W. K. W. 1908 No. 9.

332. *Noguchi*. — W. React. Jour. of. Americ Assoc. 1908 No. 22.

333. — Ueber die chemische Reaktivierung und Reg. Komplement Biol. Zeitsch. 1907 VI.

334. *Nonne*. — Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des Zentralnervensystems Verhandl. Gesellsch. Deutscher Nervenärzte 1908 No. 44.

335. — Weitere Erfahrungen. — Deutsch. Zeit. für Nerven- u. Psychiatrie XXVIII 1910.

336. *Noguchi (H)*. — The Butyric acid test for syphilis in the diagnosis of methasyphilitic and other nervous disorders (Journal experim. med. vol. XI 1909).

337. — *Bronfenrenner*. — Baurimsulfat Jour med. Exp. 1911 XIII 217.

— Effets of agitation upon the complement Jour of Exp. med. 1911 229.

338. *Noguchi (H)*. — Pratique d'une nouvelle methode de serodiagnostik de la syphilis M. M. W.

339. *Obregia et Bruckner.* — Résistance à la putrefaction de l'anticorps syphilitiques Soc. Biol. 1909.

340. *Obregia et Bruckner.* — Le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale stationnaire soumis à la réaction de W. Soc. Biol. 1909.

341. *Oppenheim.* — Der gegenwärtige Stand der Lehre und der Therapie der Syphilis Mediz. Klinik 1908 No. 6.

342. ——— Ueber Lezithinwirkung bei Syphilis W. K. W. 1908 No. 19.

343. *Opitz.* Ueber die Bedeutung der W. R. für die Geburtshilfe Med. Klinik 1908 No. 3.

344. *Otto.* — Die Staatliche Prüfung der Heilsera Jena 1908.

345. *Ottolenghi.* — Ueber das Vorbandusein von Kompl. Fibrin C. f. B. 1904 XXVII.

346. *Paraschivescu G.* — R. fixare in aortite Teza Bucuresti 1910.

347. *Peritz (G).* — Lues, Tabes und Paralyse in ihren actiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lecittin B. K. W. 1908 No. 2.

348. ——— Ueber die Beziehung der Lues, Tabes und Paralyse zum Lecitin—2 Jahres Versammlung der Gesellschaft deutscher Nerven-Arzte 1908.

349. *Pasini (A)* Recherches comparatives sur les diverses methodes de sérodiagnostic dela syphilis. Ospedale Maggiore 1909 No. 5.

350. *Pick (L) und Proskauer (A)* Die Komplement-bindung als Hilfsmittel der anatomischen Syphilisdiagnose-Mediz. Klinik 1908 No. 75.

351. *Plam (F).* — Untersuchungen zur Syphilisdiagnose bei Dementia Paralytica und Lues cerebr.-Monatsch. F. Psych. 1907 No. 2.

352. ——— Ueber den gegenwaertigen Stand des serologischen Lues nachweises bei den syphilidogenen Erkrankungen des Centralnervensistes M. M. W. 1907 No. 30.

353. ——— Serodiagnostik der Syphilis M. M. W. 1908 No. 24.

354. — Die Wassermann'schen Serodiagnostik der Syphilis in ihrer Anwendung auf Psychiatrie Fischer in Jena 1909.
355. *Plaut (F) und Heuch*. — Zur Forner'schen Praecipitat Reaktion bei Lues und Paralyse B. K. W. 1908 No. 24.
356. *Plaut*. — Ueber das Vorhandensein Luetikern-Berliner Antistoffe in der Crebrospinalflüssigkeit von Paralytikern-Berliner Gesellsch. f. Psychiatrie 5. XI 2905 B. K. W. 1907 No. 5.
257. *Plaut (F) und Heuch (W) und Rossi*. — Gibt es eine spezifische Praecipitatreaktion bei Lues und Paralyse M. M. W. 1908 No. 2.
358. *Polio*. — Hat die mit Urin angestellte reaktion eine praktische Bedeutung. *Reforma medica*.
359. *Porges (Otto)*. — B. K. W. 1907 No. 51.
360. — Versuche betreffend das Wesen der Serodiagnostik der Lues D. M. W. 1908 No. 1.
361. — Eine methode der Serodiagnose der Syphilis M. M. W. 1808 No. 7.
362. — Zur serodiagnostik der Syphilis M. M. W. 1908 No. 17 B. K. W. 1908 No. 19.
363. — Die serodiagnostik der Lues mittels Auffockungsmethoden B. K. W. 1907 No. 51.
364. *Porges, Grosz, Volk und Kraus*. — Methode der Serodiagnose der Syphilis W. K. W. 1908 No. 6.
365. *Porges (o) und Meier (S)*. — Ueber die Rolle der Leptoide bei der Wassermann'schen Syphilisreaktion B. K. W. 1908 No. 51.
366. *Puorchaue (R)*. — M. M. W. 1909 N. 14.
367. *Queyrat (L)*. — La syphilis maligne précoce est-elle de la syphilis W. K. W. 1906 No. 51.
368. *Ranzi*. — Ueber Komplementablenkung durch serum und organe W. K. W. 1906 No. 51.
369. *Raviast (G) Bston (M) Petit (S)*. — Recherches sur la rétion de Wassemann chez 400 aliénés Soc. Biol S. 29 Février 1908.
370. — Aliénation mentale et réaction de Wassermann Pr. M. 1908 No. 71.

371. *Ricklin (E)*. — Le serumdiagnostik de la Syphilis Rev. internat de clinique et therapeut 1908 No. 3, 4 et 5.

272. *Riecke*. — Ueber die Bedeutung der Wassermann'schen seroreaktion für die Klinik M. M. W. 1909 No. 2.

273. *Rolly*. — Die Wassermannschen Seroreaktion bei Lues und anderen Infektionskrankheiten M. M. W. 1909 No. 2.

374. *Romme*. — La réaction de Wassermann en chirurgie Pr. M. 1908 No. 10.

375. *Ravaut (P)*. — Le liquide céphalorachidien au cours de la syphilis acquise et hereditaire Revue de medecine interne et de therapeutique pun 1909.

376. *Ravaut et Ponselle*. — Contribution a l'etude clinique et bacteriologique des lésions encéphalomeningées chez les nouveau nés syphilitiques Soc méd hôpit juillet 1906.

377. *Roubinovitich & Levaditi* Rôle de la syphilis dans l'étiologie de la démence précoce C. R. Soc Biol 1909 p. 880.

378. *Russowitch*. — Die Klinische Bedeutung der Wassermann'schen Seroreaction auf Syphilis Inaug Dissert Berlin 1908.

379. *Sabareanu et Paris*. — La seroprecipitation chez les syphilitiques. C. R. Biolog. 68 1910/290.

380. *Sachs*. — Des modifications du sérum sanguin par le chauffage Sem. méd 1908 No. 26.

381. ——— Gibt es einheitliche alexinwirkung? Berl. K. Woch. 1902 9 și 10.

382. *Sachs und Altmann*. — Ueber die Wirkung des oleinsäuren Natron bei der Wassermann'schen Reaktion auf Syphilis B. K. W. 1908 No. 10.

383. *Sachs (H) und Altmann*. Ueber den Einfluss der reaktion auf Zustände kommen der Wassermann'schen Komplementbildung bei Syphilis B. K. W. 1908 No. 14.

384. *Sachs (H) und Rondoni*. — Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermann'schen Syphilisreaktion B. K. W. 1908 No. 44.

385. *Sarăleanu F*. — Consid asupra reactiei W. in Spitaluș 1911 No. 3.

386. *Satta. und Donati.* — Unterzuchung uber die Komple-
ment Z. f. Imm 1910 702 711.

387. ——— Wiener K. Woch. 1910 18/659.

388. ——— Ueber den Einfluss des Alkoholos W. K. W.
1910 29.

389. ——— Ueber das Verhalten der Verschiedene Extr. bei
W. R. Wien K. Woch 1910 186.

390. ——— Sublimat und w. k. 1910 11.

391. *Scherescheruscky* (/) Serum reaktion bei Scharlach. und
Masern M. M. W. 1908 No. 15.

392. *Schumacher.* — Die serod. in der Augenheikunde De-
utsch M. W. 0909 44.

393. *Schütze.* — Experimenteller Beitrag zur Wassermann'-
schen serodiagnostik Bei Lues B. K. W. 1907 No. 5.

394. *Schichkua und Jawein.* — Serodiagnose de Syphilis
Russki Wratsch 1908 No. 19.

395. *Schütze.* — Ueber weitere Anwendungen der Methode
der Komplement fixation B. K. W. 1907 No. 26.

396. ——— Tabes und Lues Zeitsch f. klin Med 1908.

397. ——— Zur Frage der Spezilität der Organantigene-
Ebeuda-1908 XV. 5 si 6.

398. *Seligmann.* — Beiträge zur frage der sogenannten Kom-
plementbindung B. K. W. 1907 No. 32.

399. ——— *Pinkus* Beiträge zur Theorie und Praxis der
Wasserman' schen Reaktion Z. f. Lues No. 4.

400. *Seligmann und Klopstoeb.* — Ueber Serumreaction bei
Scharlach Kranken B. K. W. 1908 N. 38.

401. *Sicard.* — Le liquide céphalo rachidien-Collect Léautey.

402. *Soutzo (fils).* — Les nouvelles données relative à la
séroration de la syphilis dans la paralysie générale par la
méthode de Vassermann Ann. med. psychol. 1908 No. 4.

403. *Spät W.* — Ueber die Mechanismus der W. K. W.
V. 4 1910.

404. *Spilmann et Launy.* — A propos du serodiagnostic de la
syphilis Soc. Biol. 1908 No. 12.

405. *Stanculeanu et Liebrecht.* — Rev. St. Med. Buc.

406. *Siern.* — Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis B. K. W. 1908 No. 32.

407. *Stertz.* — Die Diagnostik der Paralyse und der post-syphilitischen Erkrankungen. des Nervensystems B. K. W. 1908 No. 26.

408. *Stühmer.* — Ueber die Verwendung autolysierter Lebern Zeitsch. f. Med. 1910 14.

409. *Tissier et Girault, Bassard, Brindeau, Bonnaire.* — Sur le diagnostic de l'hérédo-syphilis Soc. docté de Paris 16 Janvier 1908.

410. *Taegé (K).* — La technique du sérodiagnostic de la syphilis M. M. W. Aug. 1908.

411. *Thomson et Bias (H).* — (Institut seroth Copenhague) De la réaction de Wassermann dans la syphilis congénitale B. K. W. 1909 p. 539.

412. — Wassermannsche R. mit Milch Berliner kl. Woch. 46/1909.

413. *Toysumi (H).* — La nature des substances capables de fixer le complément au cours de la syphilis W. K. W. 1909.

414. *Tscheruogubow* Eine einfache methode der seumdiagnose bei Syphilis B. K. W. 1908 No. 47.

415. *Tschlewoff.* — Serodiagnostik der Syphilis Russki Wratsch 1908 No. 10—14.

416. *Udo (J) Wile.* Comparative Experiment on the Presence of Complement Bindung Subst. in the Serum and Urine of Syphilis-The american. med associat 30 Octombrie 1908.

417. *Vladescu M.* — React. Bauer Hecht. Teză Buc. 1910.

418. *Wassermann (A)* Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplement fixation B. K. W. 1907 No. 1.

419. — Die Immunitats wissenschaft und ihre Bedeutung für die Praxis D. M. M. 1907 No. 16.

420. — Ueber die Entwicklung und den gegenwaertigen Stand der serodiagnostik gegenüber Syphilis. B. K. W. 1907 No. 50 et 51.

421. — Ueber die Serodiagnostik bei Syphilis W. K. W. 1907 No. 12.
422. — Die Serodiagnostik der Syphilis und ihre Bedeutung für die ärztliche Praxis. M. M. W. 1908 No. 17 B. K. W. 1908 No. 18.
423. — Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin W. K. W. 1908 No. 21.
424. — Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des zentralen nerven systems Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1908 pag. 73.
425. *Wassermann und Leuchs (J)*. B. K. W. 1907 No. 49.
426. *Wassermann und Citron*. — Ueber die Beziehung des serums zu gewissen Nährstoffen Zeitsch. f. exp. Pathologie 1907.
427. *Wassermann und Meyer*. — Zur klinische Verwertung der serumdiagnostik bei Lues D. M. W. 1907 No. 32.
428. *Wassermann, Neisser, Bruck*. — Eine Serodiagnostik Reaktion bei Syphilis, D. M. W. 1906 No. 19.
429. *Wassermann, Neisser, Bruck, Schucht*. — Weitere Mitteilungen ueber den Nachweis spezifisch luetisch Substanzen bei Komplement Verankerung — Zeitschrift f. Hyg. 1906 Bd. 55 H. 3.
430. *Wassermann und Plant. (F)*. — Ueber das Vorhandes Syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinal flüssigkeit von Paralytikern D. M. W. 1906 No. 44.
431. *Wassermann und Bruck*. — Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorenwirkung? Med. Klinik 1902 No. 55.
432. *Wassermann, A. Neisser und Bruck*. — Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis D. M. W. 1906 No. 12.
433. *Weichardt*: Epiphanin reaktion.
434. *Weil*. — Ueber den Lues antikörpernachweis im Blute von Luetiken M. K. W. 1907 No. 18.
435. *Weil E. und Braum (H)*. — Ueber antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse B. K. W. 1907 No. 49.

436. — Ueber die Entwicklung und den gegenwaertigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis B. K. W. 1907 No. 52.
437. — Ueber die Bæinflussung von Antistoffen durch alkohol organextrakte W. K. W. 1908 No. 2.
438. — Biochemische Zeitsch, XXV 3—5.
439. — Ueber die Rolle der Lepoide bei der Reaktion auf Lues Wien K. W. 1908 No. 5.
440. — Ueber die Entwicklung der Serodiagnostik bei Lues Wien K. W. 1908 No. 17.
441. *Veszpremi.* — Die Bedeutung der W. R. bei path. anath. obduktion Z. f. allg Path. Bd. XXI No. 5.
442. *Werther.* — Ueber das Wesen und den Wert de W. R. Monatshefte für Prac Derm. 1910 No. 4.
443. — König Munch. Med. Woch. 1910 16 - 1910 4.
444. *Weygandt.* — Syphilitische Antistoffe in der cerebrospinal fluss gkeit bei Tabes dorsalis D. M. W. 1907 No. 30.
445. *Wolf Eisner.* — Die Vitale Antikörper reaktion in Vergleich zur Komplement bindungs methode bei Tuberculose und Syphilis Mediz. Klin. 1908.
446. *Wolfsohn.* — Ueber die W. R. — D. M. W. 1910 No. 11.
447. *Zabolotny.* Centralbl. f. Bakt. 1907 No. 44.
448. *Zeissler.* — Demonst der Technik der W. R. aufs Syphilis bei Anwendung Kleins. Blutmengen W. K. W. 1908 No. 43.
449. — Der gegenwaertigen Stand der Pathologie und Therapie der Syphilis W. K. W. 1908 No. 19.
450. *Zitterer.* — Serodiagnosis of Syphilis The Journal of the Amer. Md. Ass. 1909.
451. *Zumbusch.* — Wien kl. W. 1910 No. 15.

II. Microbiene.

1. *Arnheim.* — Gegenwärtiger Stand der Keuchstufenfrage D. K. Woch. 1908 No. 31.
2. *Axamit.* (O). — Bakterienextrakt und Komplementablenkung—Zentral — f. Bakter. 1906 s. 349.

3. *Babes V. et Vasilin Titu.* — Comp. R. Soc. Biol. 1911 No. 8.

4. *Billner und Reilmeyer.* — Ueber die Verwertbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zur Differenzierung von Kapselbakterien D. M. W. No. 13.

5. ——— Ueber die Verwendbarkeit der Komplementablenkungen Methode Arch. f. Hygiene LXIV No. 2.

6. ——— Ueber die Verwertbarkeit der Komplementablenkung für die Differenzierung der Mikroorganismen, nebst Bemerkungen über den Zusammenhang dieses Phänomens mit der Agglutination bzw. Präzipitationsreaction Arch. 7 Hygiene 1907 Bd. LXIV No. 2.

7. *Binzker.* — Ueber das Verhalten der Bordetschen Reaction bei Variola Centralbl. f. Bakt. 1908 Bd. XLVIII Heft 4 1 Abt. Orig.

8. *De Blasi.* — Sulla Deviazione del complemento nella malaria umana Annali d'Igiene sperimentale 1907 Tome 4 pag. 677.

9. *Björns Harald und Hauge.* — Zur Frage der Komplementablenkung bei Scharlatans B. K. W. 1908 No. 34.

10. *Bæhm (W).* — Malaria und W. R. Volume 1909 p. 791.

11. *Bordet et Gengou.* — La diagnostique de la coqueluche fruste Zeits. f. Bak. Orig. LVIII No. 16.

12. *Bordet et Gengou.* — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plus part des sérums antimicrobiens Ann de l'Inst. Pasteur 1901 No. 25.

13. *Bruck (B).* — Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten D. M. W. 1906 No. 24.

14. *Bruck (B).* — Ueber spezifische Immunkörper gegen gonokokken D. M. W. 1906 No. 34.

15. *Bruck und Leon Cohn.* — Scharlach und Serumreaction auf Syphilis B. K. W. 1908. No. 51.

16. *Calmette, Massol und Breton.* — La réaction d'activation du venin de Cobra et la recherche des anticorps (Bordet-Geygou) dans le sérum et dans le lait des sujets tuberc. Soc. de Biol 1908 pag. 648 19 Décembre.

17. *Canus (I) et P. Pagniez*.—An sujet d'une sensibilisatrice dans le serum des tuberculeux Soc. de Brolojje-juillet 1911.

18. *Caste (Miriano)*.— Recherches cliniques sur la présence d'anticorps spécifiques dans les sérums des malades atteints de streptococcies diverses. Presse Méd 8 Mai 1909.

19. *Christian und Rosenblatt*.—Untersuchungen über Tuberculosenantikörper und Immunität M. M. W. 1908 No. 39.

20. *Citron*.—Die Immunisirung gegen Schweinepest mit Hilfe von Bakterienextrakten. Ein Beitrag zur Aggressinfrage Zeitschr. Hygiene 1906 Bd. XII pag. 238.

21. *Cohen (M)*. — Emploi de la reaction de fixation de Bordet Geugou pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale Presse med. 6. Nov. 1909.

22. *Dedjulin*. — Versuche zum Nachweis des Erregers der Schweinepest mit Hilfe der Methode der Komplementbindung Zeitschr. f. Infektionskrankheiten u. Higiene der Kutiere Bd. III H. II 3,4.

23. *Delille (Armand)*. — Methode simplifiée de déviation du complément à la tuberculine C. R. Soc. Biol. 1909 p. 755.

24. *Denis*. — Ueber spezifische Immunkörper gegen gonokokken D. M. M. 1906 No. 19.

25. *Dopter*. — Sensibilisatrices spécifiques dans le serum des malades atteints de dysenterie bacillaire Soc. Biol. 18 Mars 1905.

26. *Eichelberg (F)*. — Zur praktischen Verwertbarkeit der Wassermannschen Serumreaction auf Lues und ueber dans Vorkommen desselben bei Scharlach M. M. W. 1908 No. 22.

27. *Eitner (E)*. — Ueber den Nachweis von Antikörper im Serum eines Leprakranken mittels Komplementablenkung W. K. W. 1906 No. 51.

28. *Foix et Mallein*. — Reaction de Bordet-Geugou vis-à-vis du streptocoque dans la scarlatine P. M. No. 97.

29. *Gaucher (Professeur) et Abrami*. — Sérodiagnostic de la lèpre Soc. med. hop. Novembre 1908.

30. *Gaucher, Joltrain et Brin*. — Sérodiagnostic du mycosis fongioide Soc. Biol. Neembre 1909.

31. *Gengou*. — Nouvelle contribution à l'étude des sensibili-

satrices des bacilles tuberculeux C. R. de la Soc. de Biol. Tome LXI pag. 281 (287, 06).

32. — Zur Kenntniss der antituberkulösen Sensibilisatrices B. C. W. 1906 No. 48.

33. — Nouvelle contribution à l'étude des sensibilisatrices des bacilles tuberculeux C. R. de la soc. Biol. tome LXI pag. 271 (28-7 1906).

34. — Zur Kenntniss der antituberkulösen Sensibilisatoren B. K. W. 1906 No. 48.

35. *Gioseffi*. — Komplementbindung bei der Bak. Diag. der Cho'era Gaz. Osp. XXXII 699.

36. *Goldzieher und Neuber*. — Untersuchung über Rhinosclerom. Cent. f. Bak. 1909.

37. *Halberstaeder (L) Mueller (E); und Reiche*. — Ueber Komplementbindung bei syphilis hereditaria; Scharlach und andern Infectiouskrankheiten B. K. W. 1908 No. 43.

38. *Hamm (A)*. — Beobachtungen über Bakterienkapseln auf Grund der W. R. Zent. f. Bakt. Bd. XLIII Heft 3.

39. *Hoehne (Fritz)*. — Ueber das Verhalten des Serums von Scarlachkranken bei der Wassermannschen Reaction auf Syphilis B. K. W. 1908 No. 38.

40. *Hirschfeld*. — Zur Verwendung des Prinzips Komplementablenkung zur Typhusdiagnose Zeitschrift f. klin. Med. Bd. LXI Heft 3 u. 4.

41. *Hohne (Fritz)*. — La manière dont se comporte le sérum chez les scarlatineux dans la reaction de Wassermann B. K. W. Sept. 1908 Zeitsch. Heft 3 Bd. XV Med. Klin. No. 47 1908.

42. *Haendel et Schultz*. — Contribution au problème de la deviation du complement chez les scarlatineux Zeitschr. Decembre 1908.

43. *Hecht, M-selle Lateiner et Wilenka (Vienne)*. — Sur la reaction de la fixation du complement dans la scarlatine W. K. W. 1909.

44. *Holzmann (W)*. — La réaction de Wassermann dans la scarlatine M. M. 1909 No. 79.

45. *Jobling*. — The occurrence of specific immunity prin-

cipels-in the blood of vaccinated calves — Journal of experimental med 1906 10 VIII No. 6.

46. *Jundell, Almkvist and Sandman.* — Wassermanns Syphilis Reaktion bei Lepra Zentralblatt f. innere Med. 1908.

47. *Kolle und Wassermann.* — Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums D. M. W. 1906 No. 11.

48. *Korschun und Leibfreid.* — De la réaction du complément dans la fièvre récurrente Journal de med. de Carkoff 1909 p. 360.

49. *Kraus und Volk.* — Experimentelle Studien über lokale Immunität bei Syphilis, Vakzine und Tuberkulose D. M. W. 1905 s 1687.

50. *Kraus und Volk.* — Aus dem Sitzungsbericht des k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien 1907 No. 17.

51. *Landsteiner (R) Mueller, Potzl.* — Ueber Complementbindungsreactionen mit dem Serum von Dourinietieren W. K. W. 1907 No. 46.

52. *Lesourd.* — Recherches experimentales et cliniques sur la présence d'une sensibilisatrice dans le serum des thyphiques Thèse de Paris 1902.

53. *Leuchs (J).* — Ueber die diagnostische Zuverlässigkeit mit die Spez. b. m. der Kompl. bei Typhus und Parat. B. K. W. 1907 No. 3.

54. *Leuchs und Schoene.* — Ueber die Verwendung der Komp. b. zur Typhusdiag. Zeitsch. Hyg. 1908 Bd. LX Heft 1.

45. *Levaditi (C).* — Bacteriolysines et cytotoxines P. P. M. 1901 No. 70.

56. *Levaditi und Muttermilch.* — La solubilité dans l'alcool aqueux des antigènes cholériques. Comp. rend. de la soc. de Biol 1908 Tome LXIV No. 6 März 7.

57. *Loghem.* — Agglutination und Komplementablenkung mit Typhusimmunserum Centralblatt f. Bakt. Bd. XLV Heft 6.

58. *Luedke.* — Uber den Nachweis von Antituberkulin. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberculose 1907.

59. ——— Ergänzungband bei Handbuch der Technik und methodik der Immunitätsforschung.

60. *Metschnikoff*. — Recherche sur la destruction extra cellulaire des bactéries — Ann. de l'Inst. Pasteur juin 1895.

61. *Meier (G)*. — Scharlach und Serodiagnostik auf Syphilitis Mediz. Klinik 1908 No. 36.

62. *Meyer*. — Recherche de la fixation du complément dans la conqueleuche — Soc. Méd. Berlin 15 Juiller.

63. — *Meyer (K)*. — Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungs methode zur Diagnose tuberkulöser Exsudate D. M. W. 1908 No. 20.

64. *Moreschi*. — Ueber den Wert des Komplement ablenkungs Verfahrens in der bakteriologischen Diagnostik B. K. W. 1906 No. 38.

65. ——— Zur Lehre der Anticomplementen B. K. W. 1903 43—44.

66. ——— Ibid. Mittal. Eb. 1906 4.

67. ——— Zur Anticomplemente f. B. 1903 XXVII

68. ——— Ueber den Wert des Komplement Verfahrens und der Bakt. Diag. B. K. W. 1906 38 și 1907 38.

69. *Morgenroth und Rabinowitsch*. — Die Immunitäts reaktionen tuberkulösen Geweb. und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulin wirkung D. M. W. 1907 pag. 705.

70. ——— *und Sachs*. — Ueber die Kompletierbarkeit der Amboceptoren B. K. W. 1901 27.

71. ——— Ueber die Bildung häm. Ambocep. M. K. W. 1903

72. *Mich (H) und Eichelberg*. — Die Komplementbindung mit warissegem Luesatrakt bei nicht syphilitischen Krankheiten Mediz Klinik 1908 No. 18.

73. *Muller und Oppenheim*. — Ueber den Nachweis von Antikörpern in serum eines an Arthritis gonorrhoeica Erkrankten mittels der Komplement ablenkung W. K. W. 1906 No. 29.

74. ——— *Tb*. — Ueber antihämoly. Cent. Bak. 1901 XXIV.

75. ——— Antihäm normales Sera 2 mit Ebendo.

76. ——— Erzeugung..... häm. ambz. M. M. W. 1912 32.

77. *Nedrigailoff*. — Zur Frage der Bedeutung der Fixato-

ren und Stimuline in bakteriziden Sera. Centralblatt f. Bakt. 1906 B. Heft 1.

78. *Pfeiffer und Trunk.* — Ueber die Behandlung von Lungentuberkulosen mit Marmorücks Antituberkulosenserum — Zeitschri f. tuberkulose 1907 B. XI.

79. *Pfeiffer und Moreschi.* — Ueber scheinbare antikomplementäre und Anti ambozeptorwirkungen präzipitierender Sera in Tierkörper—B. K. W. 1906 No. 2.

80. *Raskin.* — Experimentelle Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Komplementbindungsphän für die Typhusdiagnose. — Centralbl. f. Bakt. 1 Abt. Orig. BJ. XVIII Heft 4.

81. *Sachs (H).* — Gibt es einheit Alexinwirk. B. K. W. 1902, 9.

82. ———— Uber die häm. normaler sera M. W. W. 1907.

83. *Sachs (H)* Ueber das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei *Hamoly*: Deutsch. Med. W. 1905 18.

84. ———— Des modif. du serum sanguin par le chauffage. Sem. Med. 1908. 24.

85. ———— Ueber die Zusammenwirkung mehrerer Ambozeptoren b. häm. Kgl. f. Exp. Ther. Frank. Heft 3 1007.

86. ———— Handbuch der Technik und Methodik *Kraus und Levaditi.*

87. *Schereschevsky (J).* — Serumreaktion bei Scharlach und Masern M. M. W. 1908 No. 75.

88. *Schleissner.* — Zur Frage der Komplementbindenden Stoffe im Blutserum Typhusbazillenträgern M. M. W. 1908 No. 40.

89. *Schone* Spezifische Komplementbindende Stoffe im Blutserum von Typhusbazillenträgern M. M. W. 1908 No. 20.

90. *Schutz und Schubert.* — Recherche de la morve par la deviation du complément Arch. F. Wissensch.u. praxt Tierheik T. 35 f 1—2.

91. *Schwartz u. M. Neil* Ann. Journal of the med. Science. 1911 C.XII 15.

92. *Seligmann* und *Klopstock-(F)* Ueber Serumreaktion bei Scharlach Kranken B. K. W. 1908 No. 38.

93. *Semaine Medicale*. — Les résultats des recherches sur le serum des scarlatineux sont-il de nature à enlever à la sero-réaction de de Wassermann sa valeur pratique? S. Med. 1908 No. 12.

94. *Slătineanu* Reaction de fixation dans le lépre en employant la tuberculine comune autigène Soc. de Biol. 1908 28 Novembre.

95. *Sătineanu et Danielopolu*. — Réaction de fixation avec le sérum et le liquide des lépreux en présence de l'antigène syphilitique Soc. de Biol. 1908 No. 29.

96. *Sobernheim*. — Ueber einige Eigenschaften des Tuberkuloseserums. Central-Blatt für Bakt. 1906 Refer. Bd. XXX^{III} bei Heft pag. 114.

97. *Stork*. — Bemerkungen zur Präzipitation bei Tuberculose Mitteil I Wiener Klinik W. 1908 No. 8.

98. *Stork*. — Bemerkungen zur Präzipitation bei Tuberculose Mitteil II W. K. W. 1908 No. 11.

99. *Vannod*. — Ueber Agglut und spezifische Immunkörper in Gonokokkenserum D. M. W. 1906 No. 49.

100. *Wassermann und Citron*. — Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriff-Stoffen im lebendem Organismus. D. M. W. 1905 No. 28.

101. *Wassermann (A) und Bruck*. — Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpreparaten auf den Tuberkulös erkrankten organismus. D. M. W. 1906 No. 12.

102. *Wassermann (A) und Bruck*. — Ueber das Vorhandensein von Autituberculin in tuberkulösen Gewebe. M. M. W. 1901 No. 49.

103. *Wassermann (A) und Leuchs*. -- Erwiderung auf die Arbeit Moreschi's: Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakt. Diagnostik B. K. W. 1907 pag. 1596.

104. *Wechselmann und Meier*. — Wassermann'schen Reaction in einem Fall von Lepra. D. M. W. 1908 No. 31.

105. *Weil und Braun(H)* Reaktion bei nicht luetischen Erkrankungen W. K. W. 1909 No. 26.

106. *Weidanz* Demönstration der Technik der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis bei Anwendung kleinster Blutmengen-Zweite Tagung der Freien Vereinigung für Microbiologie. Berlin Ref. Deutsche Med. Wochenschr. 1908 No. 48.

107. *Weil und Nakagama.* — Ueber den Nachweis von Antituberculin in tuberculösen Gewebe M. M. W. 1906 No. 21.

108. *Wilde.* — Ueber die Absorption der Alxine durch abgetötere Bakterien B. K. W. 1901 No. 34.

109. *Wolf u. Eisner.* — Die vitale Antikörperreaktion im Vergleich zur Komplementbindungsmethode bei Tuberkulose und Syphilis Med. Klinik 1908 No. 11.

110 *Wolf und Muhsam-Mit* Tuberculin Komplementbindenden Antistoffe im Serum Tuberkulöser D. M. W. 1908 No. 31.

IV. Diverse.

1. *Armand Delille.* — Déviation du complément par les sérums autitoxiques en présence des toxine, corespondants-Compt. rend de la doc. de Biol 1908 pag. 417-7 No. 7.

2. *Ascoli und Mitarbeiter.* — M. Med Woch. 1910, 2, 16, 18 82 uber die.

3. *Babeş V Buşilă V.* — Note preliminaire sur les reactuna de spicifité dans la pélagre C. K. Bioll 1911 Pr. 604.

4. *Babeş V.* — Sur la signification de la reaction des lépreux a la tuberculine C. R. s. d. Biol 1904 XVI 641.

5. ——— Au sujet de la reation des lepreux a la tub XVII 411.

6. ———Etude sur les raport qui existent entre les antigens et les auticorps syphilit, tub et lepreux. 1909 VXIII 131.

7. ——— *et Buşilă V.* L'etrait etere des baciles acido. res. comme antigene C. K. Biol 1910 XIX.

8. ——— *Vasilin.—Titu.* Observations sur le rhinosclerame C. K. Biol 1911 sem I. 281.

9. *Brauer*. — Komplementbindg. bei Tuberkulose der Kinder Arch. f. Kind. h. K. 1 908.

10. *Bergman und Savini*. — Das hämolytische Hemmungssphänomen bei Vergiftungen und andern pathologischen Prozessen-Zeitsch. für exp. Path. und Therapie 1907 Bd. IV.

11. *Bauer*. — Nachweis der Antig. b. Komplementbindung der Tuberkulose. Münch. M. Woch. 1909-2.

12. *Beintker*. — U-ber das Verhalten der Bordetschen Reaktion bei Variola. Cent. für Baktr. XLVIII 4.

13. *Blasi*. — Deviazione del complemento nella malaria umana Ach. Hyg. Sperimentale 15.

14. *Bordet*. — Les sérums hemolytiques Ann. Inst. Pasteur 1900 No. 5. Bemerkungen über die anti complement B. K. W. 1906. 1.

15. ——— Sur le mode d'action des sérums cytolitiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum-Ann de l'Inst. Pasteur I 901. No. 5.

16. ——— Les propriétés des anti sensibilisatrices et les theories chimiques de l'immunité-Ann. de l'Inst. Pasteur 1904 No. 10.

17. ——— Methode de mise en evidence des sensibilisatrices et ses applications récents. Academie royale de Médecine de Belgique 26 Mai 1906.

18. ——— et *Gay*-Sur les relations des sensibilisatrices avec alexine Ann de l'Inst. Pasteur 1906 No. 6.

19. *Brauer*. — Fehlerquelle bei der Serodiag. der Echinokok. M. Med. W. 1911, 20.

20. *Brodier et Page*. — Sporotrichose nodulée a formes fébriles-Sporogglutm. positive Soc. Med. de Hop. Juil-let 1980.

21. *Bruck (C)*. — Experimentelle Beiträge zur Theorie der Immunität Zeitsch. f. Hygiene und Infekt. 1904 Bl. XVI.

22. ——— Die biolog. Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spec. Blutreaction B. K. W. 1907 p. 793.

23. *Busson*. — Parasitennachw. mittels der K. b. Zect f. Bak 1911 15.

24. *Buşilă V*. — Revista Ştiinţelor medicale 1910.

25. *Cernovodeanu (Mlle) et Henri V.* — Difference entre le sérum chauffé a 56 degrés et le sérum normal Soc. Biol 1905. 20 Mai.
26. *Citron.* — Ueber natürliche Aggresine-Centralblatt f. Bakt Orig. 1 Abt. 1906 B.I. 41.
27. *Danielopol.* — D. Contrib. studiul tuberculinei Teză Bucu-rești 1910.
28. *Delezenne.* — Sérums nevrotiques Annales de l'Inst. Pasteur 1900.
29. *Eisler (V).* — Ueber Komplementablenkung und Lezithin ausflokung W. K. W. 1908 No. 13.
30. *Ehrnrooth.* — Ueber die praktische Bedeutung der Alexin-fixation für die forensische Blutdifferenzierung Vierteljahrs-schrift f. gericht Med. 1906 3 Bd. XXXII p. 276.
31. *Faloise.* — Contribution a l'étude des sérums précipitants Ann. de L'inst. Past. 1902 No. 11.
32. *Fleig und Lisbonne.* — Nouvelles recherches sur le pré-cipitodiagnostic du Kyste hydatique Soc. Biol 1902 p. 512.
33. *Tomet.* — Die Praecipitatreaction M. M. W. 1506 No. 38.
34. ——— Ueber moderne Serodiagnostic mit besonderer Berücksichtigung der Praecipizine und opsonine M. M. W. 1908 No. 4.
35. *Friedbecker.* — Zur forensischen Eiweissdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode, D. M. W. 1906 No. 75.
36. *Ganghofner und Lauger.* — Ueber die Verwettbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zum Nachweis von Artfremden Eiweiss im Blut D. M. W. 1906 No. 47.
37. *Gay.* — La déviation de l'alexine dans l'hémolyse Ann. de l'Inst. Pasteur 1905 Tomr XXII.
38. *Gengou (O).* | Contribution a l'étude de l'alexine des sérums anormaux Ann. de l'Inst. Pasteur 1901 No. 2 et 4.
39. *Gengou.* — Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes Ann. de l'Inst. Pasteur 1902 No. 10.
40. *Gaston et Girauld.* — Fréquence de treponéme hépati-

que dans la macération foetale et syphilis congénitale — Bul. soc. Dermatologie Juillet 1908.

41. *Gross et Bunzel (Prague)*. — Présence des substances capables de précipiter la lécithine et de fixer le complément dans le sérum de femmes éclamptiques W. K. W. 1909 No. 22.

42. *Hallion (L)*. — Notions générales sur les anticorps P. M. 1906 No. 78.

43. *Hallion*. — Specificité des anticorps, sensibilisatrices alexine P. M. 1906 No. 82.

44. *Hallion*. — Les anticorps -- La deviation du complément P. M. 1908 No. 43.

45. *Hartsch und Yakinoff*. — Zur trage der Komplementbindung bei experimentellen Trypanosomen.

46. *Iscovescu*. — Les savons du sérum—Leur action hémolytique—Rôle protecteur des lipoides globulaires Soc. Biol 1908 No. 14.

47. *Iscovescu*. — Les lipoides P. M. 18 Juillet — 1 Août 20 Août 1908.

48. *Iscovescu et Foucaud*. — Role antihémolytique de la cholestérine a l'égard des savons Soc. Biol 1908 No. 14.

49. *Josouet et Moure*. — Sporotrichose der tibia — Diagnostic par la seroagglutination et la réaction de fixation Soc. Méd. Hôpitaux 4 Dec. 1908.

50. *Klein*. — Ueber die Beeinflussung des hämolytischen Komplements durch Agglutination und Präzipitation W. K. W. 1905 No. 48.

51. *Kraus (R) und Volk*. — Versuche uber Imm. bei Syphilis und Vaccine IX Kongres der dermatolog geschellschaft Bern 1906 und W. K. W. 1908 No. 21.

52. *Kraus (R) und Schiffmann (7)*. — Sur l'origine des anticorps, précipit. et aggl. Ann de l'Inst. Pasteur 1906 No. 73.

53. ——— *und Admiradzibi*. — Zeit. f. Imm. Bd VI H. I.

54. *Landsteiner und Muller*. — Bemerkungen zu der mitteilung-Ueber die Beeinflussung von Anti. stoffen durch alkoholische Organextrakte W. K. W. 1908 No. 7.

55. *Lejars*. — La réaction de fixation dans le diagnostic

des Kystes hydatiques du foie Soc. de Chor. 24 Mars 1909,
56. *Levaditi (C)*. — Immunité d'après la théorie des « chaînes latérales » Toxines et antitoxines P. M. 1900 No. 95.

57. *Levaditi et Nattan Larrier*. — Réaction des lipoides dans la piroplazmose canine—Soc. Biol 1909 No. 3.

58. *Levaditi et Yamanouchi*. — Réaction de la déviation du complément dans la maladies du sommeil Bulletin de la Soc. de pathol exotique 1908 No. 1.

59. ——— Réaction de lipoides dans les typan. et les spirilloles exp. mentales Bull de Soc. de path. exotique 1908 No. 3.

60. *Lesz*. — Ueber den Einfluss gewisser gifte (Alkohol, Adrenal in, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsubstanzen Med. Klinik 1907 No. 16.

61. *Lieffmann*. — Ueber Komplementablenkung bei Präzipitations vorgangen—B. K. W. 1906 No. 15.

62. *Marinescu*. — Sur la reaction de fixation de l'alexine dans la maladie Basedow. Congr. Neur. Berlin 1910.

63. *Mantusfel*. — Untersuchungen ueber spezifische Aggl. meration und Kompl. bei Tryp. und bei Spirochacten—Arbeiten aus dem Kaiserl. gesundheitsamte 1908 B.J. XXVIII Heft 1.

64. *Miller*. — Ueber Kompleementbindung bei Inummunisierung mit corpus luteus C. f. B. 1907 Orig. XVIII.

65. *Maslakowetz și Lieberman*. — Zur frage uber die identität der Antigene Arch. Biol. 1908 XIV 1/2.

66. *Moll*. — Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjektionen—Hofmeisters Beiträge zum chem. Physiologie Bd. IV Heft 12 pag. 572.

67. ——— Zur globulinvermehrung der Präzipitinsera. Zeitsch. für experim. Pathol und Therapie 1906 Bd. III pag. 325.

68. *Muttermilch*. — Sur la nature des substances qui provoquent la réaction de Wassermann dans les sérums des syphilitiques et des lapins tripanosomiés C. R. Soc. Biol. 1909 pag. 125.

69. *Nanu Muscel și Vasiliu Titu*. — Réaction de W. dans la malaria Comp R. Soc. B. col. 1910.

70. *Neisser und Sachs (H)*. — Ein Verfahren zum forensi-

schen nachweis der Herkunft des Blutes B. K. W. 1905 No. 44.

71. *Neisser und Sachs (H)*. — Die forensische Wirkung B. K. W. 1906 No. 3.

72. *Neisser und Sachs*. — Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Uhlenhuth über Komplementablenkung und Bluteiweissdifferenzierung D. M. W. 1906 No. 39.

73. *Naguchi (H)*. — The relation of Protein Lipoids and Salts to the Wassermann reaction. of. Journal experimental med. 1909.

74. D-na *Papaşol Alex Tezã* Bucureşti: 1911.—Contrib. la studiul Patogeniei guşa exofalică.

75. *Porges (O) und Meier (G)*. — Ueber die Rolle der Lipide bei der Wassermann'schen Syphilis reaktion B. K. W. 1908 No. 15.

76. *Priham*. — Über die Schwankungen der Präzipitinreaktion in normalen und pathologischen Serum. Zeit. f. experim. Pathologie Therapie 1906 Bd III pag. 28.

77. *Remy (L)*. — Contribution a l'étude des sérums hémolytiques Ann. l'Inst Pasteur 1905 No. 12 și 1906 No. 12.

78. *Rickmann*. — Beitrag zur biologischen Eiweissdifferenzierung Zeitschr f. Fleisch und Milch hygiene 1907 No. 6.

79. *Rodet et Fabre*.—Quelques particularités de l'action anti-hémolytique des sérums. C. Soc. Biol 1911 Tome I 1047.

80. *Sachs*. — Des modifications du sérum sanguin par le chauffage Sem méd 1908 No. 26.

81. *Sachs und Brauer*. — Die Differenz des Eiweisses in Gemischen verschiedener Eiweissarten Arbeiten aus dem Königl. Institut f. exp. Ther. zu Frankfurt a M. 1907 Heft 3.

82. *Schilling und Hosslin*. — Trypanosomeninfektion und Komplementbindung D. M. W. 1908 No. 33.

83. *Schroen*, — Studien über der Weichardt'schen Ephifaninreaktion M. Med. Woch 1910 1981 38.

84. *Schutze A* Über die Anwendung der Ablenkung hämologischer Komplemente zum Nachweis von Fleischverfälschungen Med. Kiiimik. 1906 No. 18.

85. *Sicard et Descomps*. — Sporotrichose à type gommeux symétrique. Sporoagglut positive Soc. Med. Hôpit Juin 1908.

86. *Slatineanu și Danielopol.* — Serum antetuberculineux et fixation du complement. C. R. Biolog 1909 772.
87. ——— React' de fixation avec le sérum et le liquide cephalo rachidien des malades atteints de lèpre s. Biol. 1908 oct.
88. ——— Fixation de l'alexine du serum des lepreux et la lecithine sa. Biol. 1901 Janv.
89. *Slătineanu et Jonescu Mih.* — Persistence de la tuberculine dans l'organisme de la chèvre C. R. Biol. 1908 420.
90. ——— Reaction de fixation dans la lèpre, la tuberculine comme antigénc. C. R. Biol. 1908 550.
91. ——— Présence de fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisées a la tuberculine C. R. Biol. 1909--11.
92. *Toyosumi.* -- Ueber den Mechanismus der Lezithinausflokung durch Rinderserum W. K. W. 1908 No. 17.
93. *Uhlenbulb.* — Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung D. M. M. 1906 No. 31.
94. *Victor (Henri).* — Etat actuel de nos connaissances sur le mécanisme de l'immunité Sem. Med. per Septembre 1907.
95. *Wassermann und Citron.* — Neue experimentelle Beobachtungen über Nährstoffe. D. M. W. 1906 No. 16 (VB).
96. *Wassermann und Citron.* — Ueber die Beziehungen des serums zu gewissen Nahstoffen. Zeitsch. f. exp. Path. 1907.
97. *Weichardt.* — Chemikerztg. 1908 20. Berlin Kl Woch. 1908 20.
98. ——— Ueber Ermüdungstoffe Verlag. Stuttgart.
100. *Weil (E) und Braun.* -- Ueber Antikörper bei Tumoren W. K. W. 1908 No. 18.
101. *Weinberg.* — Recherches sur l'anticorps spécifique dans la distomatose et la cysticercose Soc. Biol. 1909 pag. 219.
102. — *Weinberg (M).* — Recherches des anticorps spécifiques chez l'anciens porteurs de Kyste hidatique Soc. Biol. 1909 p. 539.
103. *Weinberg et Bidin.* — A propos des anticorps spécifiques dans le serum des malades atteints d'échinococose Soc. Biol. 1909 p. 733.
104. *Weinberg et Parvu.* — Reaction de Bordet Gengou dans les helminthiases Soc. Biol. 1908 pag. 298.

105. *Wendelstadt*. — Ueber die Einwirkung von Glykogen. auf Hämolytische Vorgänge Centralbl. f. Bact. 1903. Bd. XXXIV Original.

106. *Wilde*. — Ueber die Beeinflussung der Alexinwirkung durch Absorption. Archiv. f. Hygiene 1002 Bd. X IV Heft. 1.

107. *Weber (H)*. — Ueber Immunisierungs und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten—Zeitschr. f. experim. Pathologie und Therapie 1907 Bd. IV.

108. — *Weil E. und Axamit*. — Ueber freie Rezeptoren B. K. W. 1907 No. 21.

109. *Widal et Andre Weil*. — Sporotrichose gommeuse disseminée. — Présence du parasite dans le sang Soc. Med. Hôpit. Juin. 1908.

Turbare.

1. *Bironi, Ciucă, Jonescu M.* — Anticorps spécifiques dans le sérum et les extraits d'organes d'animux vaccinés contre la rage.

2. *Centanni*. — Per la diagnose biochimica della Rabbio Rend. conti de la Acad. Med. clin. Finara 1901.

3. — Sulla diagnosa della rabbia per nuzzio de la sostrazion. del coplimento Siena 1906.

4. *Dobrowdskaja*. — Kompl. bind. r. u. Wuttkrankheit Z. f. Imm. 273 Bd. 6.

5. *Heller și Tomarkin*. — Ist die Methode der Komplement bindng beim Nachweiss spezifischer Stoffe für Hundwutt brauchbar? Deutsch. Med. Woch. 1907 16 Mart.

6. *Kraus und Kreisol*. — Ueber den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswutt beim Menschen. Cent. f. Bak. XXXII.

7. *Marie A.* — Recherches sur la sérum antirabique Sun. Ann. Past. 1908 Mart.

8. *Nedrigailloff și Sarotschenko*. Ueber die Anwendung der Nedri K. b. Reaktion für die Diagnose der Tolwutt. Zet. f. Sumi Bd. VIII H; 3 No. 353.

9. *Nicolau Gh.* — Teză Școala veterinară 1910.

10. *Nocard*. — Pasage du Virus rabique dans le lait Ann. Inst. Past. 1887.

11. *Stern*. — Pouvoir hemolytique du sérum sanguin chez diff. esp. animales Compt. v. Biologie 1904 No. 309.

