

Cercetări asupra proprietăților imun-biologice ale Cristalinului



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 6 FEBRUARIE 1936

DE

NICULAE ZOLOG

C L U J

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.

Cercetări asupra proprietăților imun-biologice ale Cristalinului



DOCTORAT IN MEDICINA SI CHIRURGIE

PREZENTATA SI SUSTINUTA IN ZIUA DE 6 FEBRUARIE 1936

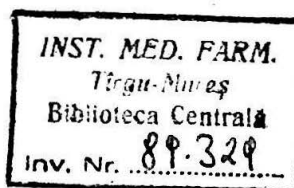
DE

23 MAY 1936

NICULAE ZOLOG

CLUJ

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.



UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAÏL.

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	<i>Aleman I.</i>
Istoria medicinei	" "	<i>Bologa V.</i>
Bacteriologie	" "	<i>Baroni V.</i>
Patologia generală și experimentală	" "	<i>Botez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	" "	<i>Buzoianu G.</i>
Istologia și embriologia umană	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Popoviciu Gh.</i>
" ginecologică și obstetricală	" "	<i>Grigoriu Cr.</i>
Semiologie medicală	" "	<i>Goia I.</i>
Clinica medicală	" "	<i>Hațieganu I.</i>
Clinica chirurgicală }	" "	<i>Pop A.</i>
Medicina operatoare }	" "	<i>Kernbach M.</i>
Medicina legală	" "	<i>Popovici Gh.</i>
Farmacologia și farmacognozia	Supl. Prof.	<i>Michaïl D.</i>
Clinica oftalmologică	" "	<i>Minea I.</i>
" neurologică	" "	<i>Moldovan I.</i>
Igienă și igienă socială	" "	<i>Negru D.</i>
Radiologia medicală	" "	<i>Papilian V.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Fiziologia umană	Supl. Prof.	<i>Sturza M.</i>
Balneologie	Prof. "	<i>Tătaru C.</i>
Clinica dermato-venerică	" "	<i>Țeposu E.</i>
" urologică	" "	<i>Thomas P.</i>
Chimia biologică	" "	<i>Urechia C.</i>
Clinica psihiatrică	" "	<i>Vasiliu T.</i>
Anatomia patologică	" "	

JURIUL DE PROMOȚIUNE

Președinte : Domnul Prof. Dr. *D. Mihaïl*

Membrii : } Domnul Prof. Dr. *I. Dragoiu*
 " " " *V. Papilian*
 " " " *V. Baroni*
 " " " *V. Bologa*

Supleant : Domnul Doc. Dr. *P. Vancea*

Introducere.

Cunoașterea fenomenului anafilaxiei, care datează dela Richet (1902) constituie alături de marile descoperiri în domeniul serologiei, un pas însemnat în istoria medicinei, scoțând în parte din limbajul medical așa zisa idiosincrazie, care explica un mare număr de necunoscute în practica medicală. Anafilaxia și azi are o mulțime de laturi necunoscute. Poate tocmai din acest motiv toate specialitățile medicinei au uzat chiar prea mult de termenul anafilaxie, mascându-se adesea prin el lipsa de cunoștințe precise.

Lucrările asupra acestui subiect s'au înmulțit enorm în cei 30 ani de când datează, încât ar fi presumțios a se afirma cunoașterea și aproximativă a lor. Voiu aminti succint numele figurilor mai proeminente cari au adus un aport real la fixarea în cadrul actual al problemei.

Fenomenul a existat de sigur și înainte de cuvântul anafilaxie. Strări descrise altădată ca „reacții paradoxale“ în imunizare, sau „puterea favorizantă a serului“ se știe azi că sunt accidente anafilactice.

Magendie încă din prima jumătate a veacului trecut observă că iepurii injectați cu o primă doză de albumină sucombau dacă li se injecta o a doua doză de albumină, câteva zile mai târziu. În anii următori *J.* și *P. Courmont* vorbesc de „toxine predispozante“ (azi anafilactizante). *Arloing* atribuie accidentele observate injectând canceroșii cu ser, predispoziției sau acumulării, iar *Behring* și *Kitashima* numesc „reacție paradoxală“ accidentele observate, când după mai multe injecții cu toxină difterică, la un interval mai mare de timp animalele sucombau prin injectarea cant. de 1/400 din doza mortală.

Dela 1902 o serie de lucrări însemnate caută să elucideze, tot mai mult, cheștiunea și să tragă tot mai multe concluzii de ordin clinic, experimental și terapeutice.

Richet a arătat efectul toxic al reinjecțiilor cu mitilo-congestina și actino-congestina. *Arthus* arată efectele toxice locale și generale obținute prin injecții de ser de cal. *Pirquet* și *Schieck* studiază accidentele observate după a doua injecție cu ser antidifteric, vorbind despre „un fel de anticorpi cari digerează substanțele streine și dau produși de digestie cari se comportă ca toxine“. *Arloing* și *Thomassen* relatează turburările grave și chiar mortale după reinjecție cu emulsie de bacili Koch.

În anii următori numeroși autori, întrebunțând substanțe diferite, toate apropiate de albumine, au continuat seria cercetărilor. Astfel amintim pe Wolff-Eisner (globule roșii, spermatozoizi), Otto, Rosenau și Anderson (ser de cal de cobai), T. Schmidt (ser antidifteric) Besredka, Nicolle, Lewis, Wells, Doerr și Moldovan.

În ultimul timp punându-se mereu cheștiunea accidentelor la care dau loc masele cristaliniene rămase după operația de cataractă, într-o serie de cercetări de biomicroscopie Dl. Prof. Michail și cu mine am urmărit rezorbția maselor cristaliniene eterogene, întrodu-se în camera anterioară a iepurilor, studiind reacțiile concomitente. Am trecut în acelaș timp în revistă cel mai mare număr al lucrărilor asupra acestei cheștiuni dând în această lucrare concluziilor diversilor autori.

ANAFILAXIA IN GENERAL

Anafilaxia este starea de predispozițiune a unui organism, față de efectele toxice ale unei substanțe date, stare cauzată printr'o primă absorbție, adesea minimă, insignifiantă și netoxică din acea substanță.

(P. Courmont).

Termenul este creat de Richet și înseamnă contra-protecție (ana-contra-fulaxis-protecție). Alergia (Pirquet) care înseamnă „schimbarea stării unui organism“ cuprinde atât fenomenele de imunizare cât și anafilaxia.

Anafilaxia, ca și imunitatea, poate fi naturală și câștigată; cea din urmă subdivizându-se în anafilaxie activă, pasivă și ereditară.

În ceea ce privește nomenclatura pentru designarea presupuselor substanțe introduse sau formate în organism și cari conlucrează la producerea fenomenului, s'au creiat o puzderie de termeni, cari mai mult încurcă consultarea diverselor lucrări. Mai rațional se pare a se numi (P. Courmont) 1. toxina sau antigen anafilactic substanța preparantă, 2. toxogenină (Richet) sau anticorp anafilactic (Besredka) substanța ipotetică care se formează în organism, 3. apotoxina (Richet) sau anafilotoxina substanță care se formează în organismul sensibilizat după a doua injecție.

Substanțele cu care s'a produs anafilaxie sunt numeroase. Aproape toate sunt substanțe proteice, hidrații de carbon și grăsimile neproducând anafilaxie. Derivații simplii albuminoidici ca acizii aminați se pare că nu sunt substanțe bune anafilactizante. O altă condiție care se cere substanței anafilactizante este ca să fie eterologă. Și între acestea, unele sunt numai sensibilizante iar altele numai declanșate. Uhlenhut a făcut constatarea cu-

rioașă că unele substanțe anafilactizante rezistă chiar mii de ani (mumii), uscării, rezistă deasemeni oxidării și razelor ultraviolete (Baroni și Ionescu-Mihăești). Besredka crede că substanța anafilactizantă este termostabilă, pe când substanța declanșantă este termolabilă.

Se vorbește în experiențele de anafilaxie despre o specificitate care privește specia dela care provine albumina utilizată și de o specificitate de organ. Animalele cari se utilizează sunt mai ales iepurele și cobaiul. S'au utilizat și alte animale chiar păsări și animale cu sânge rece.

Rezultatele sunt subordonate unei serii de factori, cari trebuiesc luați în considerare în interpretare. Condițiile de experimentare, climatul, alimentația animalelor de experiență toate exercită o oarecare influență asupra sensibilității sau rezistenței la albumine.

Calea de administrare este importantă: subcutană pentru preparare și intravenoasă pentru declanșare. Dozele întrebuițate sunt uneori din domeniul chimiei imponderabilelor.

Simptomatologia accidentelor anafilactice variază și ceea ce se observă în clinică nu se poate suprapune experienței. La animale accidentele anafilactice se caracterizează prin apariția rapidă și tabloul grav, constând mai ales din semne de suferință a sistemului nervos, aparatului respirator și circulator și tubului digestiv.

Anafilaxia poate fi locală și generală, acută și cronică.

Timpu dintre injecția sensibilizantă până la a 2-a injecție declanșată (incubația) variază cu animalul și substanța întrebuițată. S'au descris accidente anafilactice între 7 și 1817 zile dela prima injecție. Anafilaxia locală s'a observat la piele și mucoase (Arthus). În ultimul timp se vorbește despre o anafilaxie locală în sfera aparatului vizual.

În ceea ce privește leziunile anatomo-patologice, anafilaxia nu prezintă nimic caracteristic. Fiziopatologia adimțe după diverși autori preponderența sistemului nervos, circulator sau respirator. Probabil accidentele

anafilactice sunt rezultate ale suferinței organismului întreg cu preponderența sistemului nervos.

În clinică anafilaxia se observă în decursul a o mulțime de boli microbiene, în fruntea cărora stă tuberculoza la care numeroasele balansări între ameliorări și rechute nu sunt decât efectul unei imunizări generale și a unei rezistențe locale scăzute.

Teoriile cari explică cauza imediată a accidentelor anafilactice vorbesc de apotoxină formată definitiv în momentul șocului anafilactic sau de un conflict rezultat din combinarea bruscă a unui anticorp cu antigenul său la nivelul sistemului nervos.

Anafilaxia este în strânse raporturi cu imunitatea. Ele sunt două procese antagoniste numai în aparență și din punct de vedere teoretic. Observând însă geneza lor, vedem că de fapt „anafilaxia nu este decât un stadiu periculos al imunității”. (P. Courmont).

ANAFILAXIA ȘI OCHIUL

Aparatul vizual poate fi privit din punct de vedere al manifestațiunilor anafilactice locale și generale. Studiul acesta deși este de o dată relativ recentă are deja o bibliografie abondentă. Multiplicitatea faptelor descrise, condițiile foarte diferite în cari lucrau diverși experimenter, rezultatele contradictorii fac foarte dificilă o sistematizare a materialului. Desigur că exagerările n’au lipsit și lor, și îndrăselilor în interpretarea rezultatelor datorăm bibliografia destul de abondentă asupra chestiunii.

Primul care a utilizat calea oculară în experiențele de anafilaxie a fost *A. Mori Michail* în 1909 a constatat posibilitatea sensibilizării conjunctivei prin injecții de ser de cel pentru o a doua njecție, după o incubatie de cel puțin 7 zile. În 1910 *Krusius* stabilește că „este posibilă o sensibilizare a organismului întreg prin ochiu” producându-se prin reinjecție accidentele cunoscute ale anafilaxiei generale. El utilizează ca antigen ser de vită și emulsie de cristalin.

Schönberg în 1914 publică o lucrare de anafilaxie locală oculară producând irită și cheratită experimentală.

În 1916 *Elschnig* a demonstrat că pigmentul uveal are proprietăți antigenetice după cum s'a dovedit prin reacția de fixare a complementului și a emis ipoteze că oftalmia simpatică este o reacție alergică a țesutului uveal din ochiul simpatizat. *Igersheimer* emite o teorie anafilactică asupra producerii cheratitei parenchimațoase, *v. Szily* asupra cheratitei flictenulare și catarului primăvărativ. *A. Rados* combate teoria lui *Elschnig* referitoare la oftalmia simpatică susținând că anticorpii obținuți prin injectare de pigment uveal nu sunt specifici.

Dela 1920 un mare număr de autori se ocupă de anafilaxia produsă prin extracte ale tuturor viscerelor oculare și de răsunsetul pe care îl au accidentele anafilactice generale asupra aparatului vizual. Numeroase sunt mai ales lucrările cari se ocupă de cristalini, care fiind decretat încă de *Uhlenhuth* ca fiind dotat cu specificitate de organ a prilejuit controverse numeroase, problema rămânând și azi în sfera discuțiilor. În ultimul timp *Riehm* și autorii americani *Verhoeff*, *Lemoine*, *Davis*, *Woods*, *Burky* au reluat insistent în discuție problema anafilaxiei oculare, primul reabilitând în parte teoria lui *Elschnig*. Se accentuează că aparatul vizual fiind așa de mult diferenciat este posibil să se producă experimental și în clinică, procese de sensibilizare, care să atingă în mod selectiv ochii.

Ceva mai mult s'a spus că pregătirea (sensibilizarea) unui organ cu antigenul corespunzător) acelaș organ) poate produce o ipersensibilizare a acestuia. Între acești antigeni organo-specifici se numără mai ales cristalini și pigmentul uveal. Pe baza acestor constatări vechi s'a creat cadrul de boală numit de autorii americani *Verhoeff* și *Lemoine* endoftalmia facoanafilactică, prilejuind atâtea discuții încât azi cercetând literatura numeroasă nu poți ști dacă există sau nu această boală. Se utilizează teste cutane pentru a descoperi pe indivizii expuși, se fac tratamente de desensibilizare, se face chiar

de unii autori un tratament biologic al cataractei în vreme ce altă parte a autorilor le contestă ori ce bază științifică. Se pare totuși că allergia joacă un rol destul de bine definit în oftalmologie. Studiul clinic și experimental ne face să tragem concluzia că anafilaxia în cele mai multe cazuri nu este o cauză determinantă, ci mai mult o manifestație a unei balanțe endocrino-vegetative turburate cu rezultanta obicinuită a turburărilor metabolice.

În cele ce urmează îmi propun să fac o privire asupra stadiului actual al anafilaxiei cristaliniene.

CHIMIA BIOLOGICA A CRISTALINULUI

Pentru că în turburările cristaliniene la om în legătură cu cari se observă așa zisa facoanafilaxie, se știe, azi că intervin factori fizico-chimici cunoscuți, în cele ce urmează voi da câteva date fizico-chimice referitoare la proteinele cristaliniene.

Albumina cristaliniiană este bine diferenciată, din punct de vedere chimic, de albumina vitrosului, uveei, etc. În proteinele cristalinelui se evidențiază mai ales globuline și vitelline pe când corpul vitros conține o albumină apropiată de mucină. Important este deasemenea, că deși cristalinelui este un organ care suferă o diferențiere tot așa de importantă ca și formațiile ectodermale, unghia, perii etc. totuși conține o albumină nativă capabilă să facă funcția de antigen. În cataractă se produc schimbări fizico-chimice importante în componența proteică a cristalinelui. Părerile mai vechi, asupra turburărilor cristaliniene în cataractă, nu mai pot fi luate în considerare azi. Se credea că se produce o coagulare a proteinei normale. Azi se știe că în cristalinelui cataractat se produce o hidroliză. Pentru a ilustra mai bine transformările cristalinelui în cataractă dau mai jos constatările lui *Labbé H.* și *Lavagna F.*

	Cristalin norm.	Cristalin cataract.
Conținut în apă.	65,13%	71,50%
N total	15,54%	10,62%
N proteinelor solubile	4,36%	1,37%
Totalul protein. titrab. cu formol	2,49%	2,60%
N aminoacid	0,34%	1,34

Mörner a izolat din cristalinul de bou patru feluri de substanțe proteice pe cari el le-a numit: α -Krystallin, β -krystallin, un albumoid și o fracțiune albuminoasă solubilă. Lucrările lui *Jess* se ocupă de modul de combinare al acestor proteine și de variațiile lor în legătură cu vârsta.

El stabilește raportul între fracțiunile solubile și albumoidul insolubil. În tinerețe găsește 82:18, la bătrânețe 41:59 iar în cristalinul cataractal 25:75. *Hektoen* și *Schulhof* au afirmat în 1924 că α - și β -krystallinul de vită se deosebesc între ele fără să reușească să le prepare în stare pură. Cei cari au reușit să le prepare au fost *Woods* și *Burky*, cari le-au descris caracterele chimice și imunobiologice. După îndepărtarea α -krystallinului din fracțiunea solubilă de proteină cristaliniană ei au izolat din soluția de β -krystallin încă o proteină pe care ei au numit-o γ -krystallin. Până când pentru α krystallin au găsit un punct izoelectric de pH 4, 8, pentru β -krystallin pH 6, γ -krystallinul nu are punct izoelectric în soluție apoasă. Acesta din urmă nu are nici putere antigenă. *Buglia G.* a determinat în substanța centrală a cristalinului CH evaluându-l la $0,475 \times 10^{-7}$ adică ceva sub pct. neutru. Variațiile în concentrația ionilor de hidrogen sunt însoțite după el de modificări în transparența cristalinului. CH în substanța corticală a cristalinului este cu ceva superior față de substanța centrală. Diferențele între CH substanței centrale și a corticalei cristalinieni sunt în legătură cu diferențe de compoziție chimică.

Cataracta se însoțește după *Lavagna* de modificări însemnate în conținutul azotat al cristalinului. Se observă peste tot o scădere a conținutului total al albuminei și în acelaș timp apariția produșilor noi. Se obser-

vă mai ales micșorarea cantității de β -krystallin uneori până la dispariție, apariția lipoizilor în cantitate mai mare în substanța corticală, după cum a dovedit prin extracție fracționată *Goldschmidt*. Se mai remarcă deasemenea variații ale fosforului lipoidic care crește la începutul cataractei, pentru a scădea progresiv cu evoluția ei. Se mai produce și o creștere a cantității de acizi grași.

Jess a reușit prin metoda lui *E. Fischer* să producă desagregarea albuminelor cristaliniene în componenții elementari acizii aminați, făcând constatarea curioasă că glicocolul așa de răspândit în substanțele organice lipsește în cele 3 albumine solubile ale cristalinelui. A mai constatat deasemenea diferențe marcante în ceea ce privește conținutul în alanină, valină, și leucină. Astfel albumoidul este sărac în alanină și valină câtă vreme în β -krystallin se găsește puțină leucină. În toate trei se găsește tirozin, triptofan și cistină. *Jess* a demonstrat prin cercetările lui că așa zisa reacție a cisteinei adică colorarea în roșu a albuminei cristaliniene cu nitroprusiatul de sodiu și amoniac este legată de fracțiunea idrosolubilă zisă β -krystallin, în mai mică măsură de alfa-krystallin.

Aceste componente dispărând în cristalinul cataractat, reacția cisteinei în aceasta nu se mai produce. *Shoji* confirmă cercetările lui *Jess*. După *Goldschmidt* acest sistem reductor cisteină sau glutathion este termostabil. În ultimul timp (*Bellows* 1935) se vorbește despre prezența așa numitelor proteine bazice (histona și protamina) în cristalin, iar autori ca *Busche* și *Gurewitsch* au demonstrat existența vitaminelor A, B, C, în cristalin.

PROPRIETAȚILE IMUNBIOLOGICE ALE CRISTALINULUI

Am amintit în altă parte că anafilaxia nu este decât un stadiu defavorabil al imunității. În acest capitol vom

încerca să arăt proprietățile imun-biologice ale cristalinului, cu numeroasele controverse la care a dat loc.

Uhlenhut încă din 1904 conchide că „die Krystallinse der einzige bis jetzt bekannte tierische Eiweisskörper ist, welcher mit einem Blutantiserum keine Reaktion gibt“. În aceeaș categorie organo-specifică situase el și albumina celulelor genitale și uveea. La această concluzie a ajuns cu ajutorul reacțiilor de precipitare și s'a explicat prin aceea că cristalinul adult nu are vase și de aici lipsa reacțiunii cu albumina serului. În viața embrionară cristalinul fiind vascularizat se poate influența după cum a dovedit *Finlay* prin antiseruri de cristalin. Această explicație totuși nu e satisfăcătoare căci ar putea fi și alte organe debarasate de sânge și totuși ele nu sunt organo-specifice. Cea mai plauzibilă explicație ar fi aceea a diferencierii mari a cristalinului, într'un sens funcțional omolog, la aproape toate speciile. Totuși nici cristalinul nu cade după cum vom vedea, de sub legile generale ale antigenilor animalii. Proprietatea aceasta a antigenului cristalinian — organo-specifică — este localizată după cum remarcă *Krusius* în nucleul cristalinului, substanța corticală fiind dotată mai ales cu proprietate antigenică privind specia.

Krusius a mai constatat că la coboii sensibilizați cu cristalin se produc prin ochi simptome de ipersensibilizare a organismului întreg. El crede deasemenea că este posibil să se sensibilizeze cobai prin cristalinul propriu și să se declanșeze fenomene de anafilaxie prin utilizarea cristalinului celui de al doilea ochiu.

Königstein L. în 1910 a reușit prin injectarea de cristalin de vită să producă la cobai nu numai precipitine, reacții anafilactice ci și corpi fixatori de complement. Aceștia acționează nu numai în prezența cristalinului de vită ci și a celui de iepure, cal, găină etc. El conchide deci că și reacția de fixare a complementului, în cazul antigenului cristalinian, este organo-specifică.

v. *Römer, Gebb* și *Mita* prin cercetările lor pe cobai, utilizând scăderea temperaturii drept criteriu al reacțiunilor, au sdruncinat în parte părerile lui *Krusius*. Cercetătorii cari au urmat se împart în două tabere fie-

care susținând una sau alta dintre părerile descrise mai sus. Toți se sprijinesc pe argumente de ordin clinic sau experimental.

De mai mare interes sunt cercetările de ordin chimic-imunologic determinându-se diverse fracțiuni, în marea moleculă albuminică de care ar fi legate anumite proprietăți imun-biologice. Aceste componente găsindu-se aceleași la toate speciile s'a reabilitat în parte vechea teorie asupra proprietăților imun-biologice organospecifice, susținută de Uhlenhuth, Krusius și Königstein.

Hektoen în 1921 prin cercetări făcute cu cristaline de vite, câine, porc, oaie, cal, maimuță, om, iepure, cobai, șobolan și găină afirmă că toate cristalinele dau aceeaș reacție de precipitare cu antiserul de cristalini de vită.

Marchi crede că reacțiile anafilactice în sfera oculară ar fi în legătură cu anumite insuficiențe ale glandelor cu secreție internă și mai ales ale tiroidei.

Verhoeff și *Lemoine* promotorii endoftalmitei fa-coanafilactice constată prin probe cutane ipersensibilitatea, față de substanța cristaliniană, provocată de o autosenzibilizare prin cristalini proprii.

Siljvast prin imunizarea animalelor gravide cu cristalini a observat apariția aticorpilor fixatori de complement în sângele embrionilor și în lichidul amniotic. Precipitinele apar mai curând decât acesteia. Anomaliile oculare n'a constatat la feții născuți de aceste mame.

Hektoen și *Schulhof* în 1923 constată că amândouă globulinele cristalinelor adică alfa și beta-krystalinul se deosebesc între ele și din punct de vedere imunologic, un antiser de alfa-krystalin precipitând numai alfa-krystalinul și invers. Cercetările de precipitare a cristalinelor cataractat arată o scădere marcată a alfa și beta-krystalinului în cristalini cataractat. În ceea ce privește organo-specificitatea cercetările lui *Hektoen* sunt negative. Cu cristalini de pește a putut obține reacții de precipitare față de mai multe specii de pești. *Woods* crede că sensibilitatea la cristalini proprii este legată de o ipersensibilitate înăscută sau câștigată față de albumina cristaliniană.

Davis pe 130 cataractați a găsit o serie de bolnavi sensibili la emulsia de cristalin și prin instituirea unei cure cu doze crescânde de extract de cristalin cataractat a putut obține la o serie de cazuri desensibilizare și chiar ameliorarea acuității vizuale.

Woods și Burky reiau cercetările lui *Hektoen și Schulhof* cari anticipaseră că alfa și beta-krystallinul se deosebesc între ele din punct de vedere al precipitării fără să reușească să le prepare în stare pură. Utilizând proteine cristalinene pure furnizate de „*Mulford-Company*“ au confirmat presupunerile lui *Hektoen și Schulhof*. După *Woods, Burky și Woodhal* alfa-krystallinul este o substanță organo-specifică adevărată, aceeași la toate speciile, prezentă în toate extractele integrale ale cristalinului și nu este un produs al manipulărilor chimice. După aceeași autori beta și gama-krystallinul sunt inerte în specii omoloage și dacă sunt combinate cu alfa-kristallinul în extracte totale de cristalin ele inhibează proprietățile antigenice ale alfa-krystallinului.

Hoffmann H. susține că alfa și beta-krystallinul prezintă aceeași comportare strict specifică și în cece privește reacția de fixare a complementului și reacțiile anafilactice. Dintre cele 2 fracțiuni alfa-kristallinul după el prezintă cea mai mare specificitate.

Paéz Allende, Courtney I., Marquez, Davis relatează o serie de cazuri de cataracte la care testul cutanat (care se va descrie în capitolul următor) a fost pozitiv iar bolnavilor li s'a aplicat cu succes o cură de desensibilizare; ei obțin în mai multe cazuri ameliorări a vederii, rezorbindu-se cataracta prin imunizarea activă a indivizilor cu emulsie de cristaline de animale sau cristaline cataractate de om. *Davis* a întrebuițat seruri citolitice obținute prin injectarea substanței cristalinene de la o specie la alta. Serul sanghin dela speciile preparate, când se injectează speciilor cari furnizează antigenul, au un efect dizolvant asupra țesutului specific utilizat ca antigen.

Gifford repetând exepriențele lui *Verhoeff și Lemoine* pe bolnavi cataractați și animale constată că al-

bumina cristalinului cataractat, introdu-să în cameră anterioară, are un efect toxic mult mai pronunțat decât a cristalinului normal. Aceasta s'ar explica printr'o producere de derivați toxici în procesele de autoliză cari însoțesc cataracta.

Braun R. și *Riehm* după cercetări de dată mai recentă combat foarte violent concepția veche asupra organo-specificității antigenului cristalinian. După *Braun* extractele cristaliniane au proprietatea de a produce o contracție a muschiului uterin la cobai. Contracția uterului la animalele sensibilizate sau nesensibilizate este aceeaș. El crede că și un animal sănătos nepreparat poate simula simptome de anafilaxie ușoară dacă se injectează în inimă. Acelaș autor relatează că n'a reușit să producă precipitine nici cu cristaline omologe nici cu eterologe. Anticorpi anafilactici a reușit să producă prin cristalin de specie streină și niciodată cu cristalin din specia omologă. El crede că testele cutane propuse de autorii americani sunt influențate de factori nespecifici. Nu i-a reușit autorului nici punerea în evidență a anticorpilor contra cristalinului propriu în serul uman. Deci el conchide că nu există nici izo- nici auto-sensibilizare prin albumina cristaliniană.

ENDOFTALMITA FACOANAFILACTICĂ

Lagrange și *Lacoste* în 1911 au remarcat pentru întâia dată că inflamațiile intraoculare după operația de cataractă se poate datori înafară de infecție și unei iritații produse de masele cristaliniane rămase. *Straub* în 1919 propune să se numească această iritație „endoftalmită facogenetică“.

Verhoeff și *Lemoine* la congresul internațional de oftalmologie din Washington în anul 1922 expun cercetările lor clinice și experimentale asupra tabolului morbid numit de ei endoftalmită facoanafilactică.

Ei au observat la un număr de bolnavi după operația de cataractă traumatică sau spontană o inflamație intraoculară cu aspect destul de grav. Excluzând cauzele

infecțioase mecanice și toxice ei cred că e vorba de o stare inflamatorie de natura anafilactică. În cazurile cu inflamații oculare cuterația cu emulsie de cristalin a fost pozitivă. Cercetând serul sanghin al acestor bolnavi (cu cutireacție pozitivă) reacția de fixare a complementului și precipitarea au fost negative. Într'o altă serie de cercetări asupra a 50 cataractași au făcut proba cutană și au găsit patru indivizi sensibili la proteina cristaliniană. După operația cataractei 2 au făcut inflamații postoperative și erau tocmai dintre cei cu testul cutanat pozitiv. Dintre cei cari nu au reacționat la proteina cristaliniană nici unul n'a făcut inflamații postoperative. În lucrările lor experimentale ei au sensibilizat prin injecții cu substanță cristaliniană streină o serie de iepuri cari după discizia capsulei cristalinienne, făcută 21 zile mai târziu, au prezentat o reacție inflamatorie mult mai accentuată decât martorii. Acelaș rezultat l-au oținut și prin discizia cristalinului cobailor sensibilizați în prealabil cu cristalin de porc. Ei explică aceste constatări prin vechea teorie a lui Uhlenhut asupra specificității organice a cristalinului. Pentru practică ei preconizează proba cutană cu substanță cristalină iar pentru indivizii găsiți pozitivi cura de desensibilizare (de sensitisation) și numai după aceasta să se purceadă la actul operator. În anul următor Lemoine și MacDonald raportează observațiile lor asupra a 168 bolnavori de cataractă dintre cari cei 14 găsiți pozitivi la proba cutană au făcut inflamații endo-oculare post-operative.

Bazat pe aceste constatări *Davis* a reușit să producă prin injecții de cristalin de vită rezorbția masei corticale rămase după o operație, ameliorând acuitatea vizuală și calmând inflamația ce se produsese. Mai târziu prin injecții cu antigen cristalinian a obținut rezorbția de diverse grade a cataractei în 86 cazuri din 131.

Woods A. C. recunoaște deasemenea existența tabloului morbid al endoftalmitei facoanafilactice și crede că inflamațiile oculare survenite în urma traumatizării cristalinului se datoresc unei ipersensibilități câștigate sau moștenite a individului față de albumina cristalinului.

La un pacient sensibil după cura de desensibilizare a reușit să facă extracția cataractei la al doilea ochi (primul a produs sensibilizarea) fără nici o inflamație consecutivă.

Rezultatele lui *Gifford* concordă cu cele a lui *Verhoeff* și *Lemoine*, el gășind 12% dintre bolnavii de cataractă sensibili la proteina cristaliniană.

Tot astfel se interpretează și rezultatele lui *Courtney R.* care în mai multe cazuri, la cari proba cutană fusese negativă înaintea operației de cataractă, a observat câteva luni după operație că reacția a devenit pozitivă.

Marquez a tratat bolnavi, la cari masele cristaliniene după operația de cataractă se rezorbeau prea încet cu emulsie de cristalin în ser fiziologic (cristalin provenit dela alți bolnavi de cataractă) și a observat în cele mai multe cazuri o rezorbție grabnică a maselor cristaliniene. El crede că acest tratament este indicat în cataracta juvenilă și în cea traumatică.

Mazal VI., Courtney R., Paéz Allende, Rabinovic publică în ultimul timp o serie de cazuri de inflamații intraoculare după operația de cataractă, la cei la cari au rămas mase cristaliniene. În toate cazurile lor desensibilizarea prin extracte de cristalin a fost cu efect prompt. Toși susțin necesitatea utilizării testurilor cutane înaintea tuturor operațiilor de cataractă.

Goodman în anul 1935 publică investigațiile sale asupra endoftalmitei facoanafilactice pe un număr de 700 bolnavi de cataractă. Extractele utilizate s'au preparat din cristaline de porc recoltate cel mai târziu la 4 ore după moartea animalelor. Ele se usucă la vid, un timp variabil după temperatura la care se lucrează, apoi se macină într'o pulbere fină care se repartizează în cantități determinate în ampule sterile. Pentru prepararea soluției se utilizează ser fiziologic steril.

Pröbele cutane așa cum se practică azi în America constau din 3 injecții cari se fac pe fața flexorie a antebrașului, intradermic, după dezinfectare cu alcool și uscare. Injecțiile se fac la intervale de 8 cm. în acelaș timp.

I-a inj. constă din 0,10 cc. sol. extract cristalinian (prep. Burky).

II-a inj. constă din 0,10 cc. sol. 1% ClNa cu 0,50% cresol.

III-a inj. constă din 0,10 cc. ser de bou dill 1% cu 0,50% cresol.

Ultimele două injecții servesc ca martori.

Tipuri de reacție: la 5 pacienți Goodman găsește reacție imediată, o reacție a apărut după 5 minute în toate trei punctele, dar a fost mai mare în locul injecției serului și extractului cristalinian. Acest fel de reacție se aseamănă cu alergia alimentară și de polen și nu e considerat ca pozitiv. Tipul de reacție mai întârziat, care apare după câteva ore și atinge maximum în 24 ore, ori mai târziu, a fost tipul cel mai frecvent observat și acest tip pare a fi caracteristic pentru endoftalmita faoanafilactică. Pentru interpretare se utilizează schema lui Burky în care se consideră diametrul, eritemul și conturul reacției ca indicator de grad.

	Diam. în cm.	Erilem	Contur	Grad
1.	0,50—1,5	slab	nedistinct	+ —
2.	1,5—2,4	"	"	—
3.	2,5—3,5	"	"	+ + + —
4.	0,5—1,5	definit	distinct	+
5.	1,5—2,5	"	"	+ +
6.	2,5—3,5	"	"	+ +
7.	peste 3,5	"	"	+ + + +

Din 700 pacienți, 83,1% au prezentat reacție negativă, 16,9% reacție dela +— până la ++++ 5,4% reacții mai mari decât ++. Aceștia din urmă au prezentat o endoftalmită faoanafilactică indubitabilă. Acest autor crede că grade însemnate de autosensibilizare se observă acolo unde există o mare posibilitate de rezorbție a substanței cristalinienae, și mai ales a părților corticale, fie prin actul operator, fie prin traumatism. Concluziile lui Goodman sunt: că ipersensibilitatea la proteina cristaliniană este câștigată iar nu ereditară, substanța cristaliniană corticală furnizează antigenul principal și în

sfârșit că ipersensibilitatea la proteina cristaliniană survine numai la pacienți cu afecțiuni ale cristalinului.

În contra partizanilor amintiți ai teoriei anafilactice în mecanismul inflamațiilor postoperative ale cataractărilor, aproape toți americani se ridică o serie de autori.

Astfel *v. Rötth* preparând în cele mai bune condițiuni albumina cristaliniană a făcut injecții în camera anterioară la cobai și apoi după 7 zile reinjecții în cavitatea peritoneală, fără să observe reacții anafilactice. La altă serie de animale sensibilizate înainte, prin injecții cu extras de cristalin în camera anterioară sau vitros n'a observat nici un fenomen local sau general de anafilaxie. Tot așa de puțin s'a putut ajunge la producerea anafilaxiei prin reacția intra peritoneală a cristalinului propriu, la animalele sensibilizate prin discizia capsulei cristalinienne la celalalt ochiu. La 106 bolnavi de cataractă proba cutană a fost negativă; a obținut câteva reacții pozitive măbind doza. În urma numeroaselor observații clinice *v. Rötth* conchide că cele mai multe irite postoperative sunt de natură infecțioasă; că nu există anafilaxie față de albumina proprie cristaliniană. Inflamațiile observate în cazuri de resturi cristalinienne după operația de cataractă nu pot fi considerate de anafilactice.

Rezultatele cercetărilor lui *Gifford* deasemenea diferă puțin de teoria lui *Verhoeff* și *Lemoine*. El consideră inflamația ce însoțește resturile cristaliene de natură toxică.

Shibata în institutul lui *Uhlenhut* nu a reușit prin imunizare activă sau cercetări de anafilaxie pasivă să dovedească existența unei autoser contra albuminei proprii. Crede că reacțiile cutane de ipersensibilitate sunt nespecifice. Este de acord cu *Yu* și *Okamoto* că la iepuri nu este posibil să se producă anticorpi contra cristalinului propriu. Dar chiar și cu cristalin de vită sau cobai se obțin greu anticorpi ceea ce dovedește că albumina cristaliniană este un antigen slab. El crede că endoftalmita faeoanafilactică a autorilor americani este lipsită de orice bază experimentală.

Lo Cascio și Rinaldi la indivizii sensibili la proteina cristaliniană n'au observat niciodată semne de inflamație tip anafilactic.

Rhiem în anul 1932 publică o serie de experiențe asupra așa zisei specificității organice a cristalinului, care a dus la formarea noțiunii de endoftalmită facoanafilactică. El nu introduce materialul anafilactizant în ochii animalelor de experiență pentru a evita complicațiile intraoculare neanafilactice. Introducând cristaline decorticate de iepure sub conjunctiva iepurilor și subcutan în repetate rânduri și la intervale variate rezultatul a fost totdeauna negativ. În serul sanghin al iepurilor experimentați nu a putut evidenția precipitine. El crede că iritațiile postoperative la om, sunt de natură infecțioasă, microbii relativ puțin virulenți găsind în resturile cristalinene un bun mediu de cultură. Când această posibilitate nu e prezentă, acest autor crede că masele cristalinene au un efect mecanic iritativ sau că albumina cristaliniană în cataractă se transformă într-o albumină eterogenă cu efect anafilactogen.

Braun R. prin cercetările sale asupra sensibilității la albumina cristaliniană a dovedit că proba intracutană nu se produce numai cu albumina cristaliniană, ci peste tot cu albuminele. Indivizii cari nu reacționează la albumina serului de cal în 75% a cazurilor nu reacționează nici la albumina cristaliniană. Probele cutane, căutarea precipitinelor în serul bolnavilor de cataractă au fost negative. Concluzia lui este că albumina cristalinului este un antigen foarte puțin eficace. Anticorpi anafilactici se obțin numai cu cristalin strein și niciodată cu cristalin de aceeași specie.

Vedem deci, că în chestiunea endoftalmitei facoanafilactice nu s'a spus încă ultimul cuvânt. Cercetători din ambele tabele prezintă argumente deopotrivă de puternice. Ceeace se observă în general este că s'a lucrat în condițiuni diferite, după metode diferite și desigur acest factor influențează rezultatele. Pe lângă aceasta afară de *Marchi*, toți autorii neglijează factorul endocrin-vegetativ, care după cercetări mai noi pare a avea un rol destul de important în patologia oculară.

Intr'adevăr se știe că de ex., o activare a excitabilității vagului produce o dispoziție exagerată pentru reacțiile anafilactice, că în cataracta există o deviere a tonusului vegetativ către simpaticotonie. (Vancea).

O categorisire a boinavilor prezentând inflamații oculare, după operația de cataractă, ținând seama de aceste constatări, ar anihila în parte diferențele mari în rezultatele obținute de diverși cercetători.



CERCETĂRI PERSONALE.

În experiențele noastre pentru urmărirea rezorbției maselor cristaliniene din camera anterioară a ochilor de iepuri, am utilizat emulsie de cristalin proaspăt de vită. Emulsia am preparat-o triturând într'un mojar cristaline de vită în ser fiziologic steril (un cristalin la 1 cc. ser fiziologic). După centrifugare, emulsia obținută o introducem în camera anterioară cu ajutorul unei seringi la care se adaptează un ac foarte subțire pentru a reduce la minimum efectele traumatismului. Numărul injecțiilor a fost de 3—4 la fiecare iepure, la intervale de 7—20 zile. În acest mod au fost tratați iepurii No. 177, 178, 179, 180, 181, 182. Urmărind zilnic cu ajutorul biomicroscopului, aspectul ochilor experimentați nu am constatat decât reacții inflamatorii minimale la nivelul corneei și irisului; masa injectată se dispunea de cele mai multe ori sub forma unui iopion sau în dreptul câmpului pupilar. În medie masa injectată de 0,10 cc. emulsie de cristalin se rezorbea în decurs de 14 zile ochiul rămânând cu aspect normal.

Într'o altă serie de cercetări am sensibilizat iepuri prin injecții (1—3) cu emulsie de cristalin în camera anterioară, iar după un interval de 14 zile am injectat animalelor intravenos 1 cc. din aceeași emulsie. Animalele sensibilizate cu mai mult de 1 inj. intra cameriană au făcut șoc anafilactic, celelalte n'au prezentat nici un fenomen după reinjecție. În acest mod au fost tratați iepurii No. 184, 184 bis, 185, 186, 187, 167.

Am încercat sensibilizând animalele prin injecții în camera ant. să provocăm fenomene de anafilaxie locală reinjectând emulsie de cristalin în pavilionul urechii și subconjunctival la iepuri. Nici un animal n'a prezentat vreo reacție locală.

CONCLUZIUNI.

1. Luând în considerare numărul foarte mare al cazurilor relatate de autorii americani, se pare că există o inflamație de natură anafilactică după operațiile de cataractă.

2. Autosensibilizarea cu substanță cristaliniană se produce numai în leziunile capsulei cristalinelui cataractat, cristalinul normal fiind un antigen slab.

3. Nu e posibilă o sensibilizare locală a ochiului prin injecție de cristalin eterolog.

4. În afară de efectul anafilactizant masele cristalinene au și o acțiune mecanică și toxică.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Facultății Președintele juriului de promoție
(ss) Prof. Dr. D. MICHAİL (ss) Prof. Dr. D. MICHAİL

BIBLIOGRAFIE.

1. *Bender W.*: Über die Einfluss der Sensibilisierung mit Linseneiweiss auf die Bildung der traumatischen Katarakt beim Kaninchen, 1928 Zentrbl. f. Bakteriol, Parasitenk, u. Infectiok. 106 p. 7,
2. *Bellows I. G.*: The biochemistry of the lens, 1935 Arch. of opht. 14 p. 99.
3. *Besredka A.*: Quelques considerations sur le mecanisme de l'immunité locale, 1923 Cpt. rendues de la Soc. de Biol. II p. 1156.
4. *Bouchard-Roger*: Nouveau traité de pathologie générale T. 1. 1913 Masson et Co. Paris.
5. *Braun R.*: Immunbiologische Untersuchungen zur Frage der Überempfindlichkeit gegen Linseneiweiss bei Mensch und Tier (Zugleich eine Kritik der Endophthalmitis phacoanaphilactica). 1931 Arch. Augenheilk. 105 p. 122.
6. *Braun R.*: Sur un effet toxique primaire de la substance cristalliniene et son influence sur des experiences anaphylactiques 1932 Arch. f. Augenk. 106 p. 99.
7. *Buglia G.*: Sulla reazione chimica attuale della lente cristallina in condizioni di trasparenza normale e nell'opocamento (cataratta) post mortale o da freddo, 1925 Archivio di Ottalmolog. 32 p. 193.
8. *Burky E. and Woods A.*: Lens protein. New methods for the preparation of beta crystallin, 1928 Arch. of opht. 57 p. 41.
9. *Burky E. and Woods A.*: Lens protein — the isolation of a third (gamma) crystallin, 1928 Arch. of opht. 57 p. 464.
10. *Cascio, Lo G. Rinaldi L.*: Ricerche sulla cosiddetta endoftalmite facoanafilattica. 1931 Bolletino d'oculist. p. 761.
11. *Courtney H, R.-Richmond M, D.*: Endophthalmitis phacoanaphilactica with secondary glaucoma, 1932 Americ. J. of ophtalm. 16 p. 530.
12. *Courtney Robert H.*: The use of lens protein tests before cataract operation 1929 Americ. Journ. of opht. 12.
13. *Davis A. E.*: Serum and lens-antigen extract treatment for the preventio and cure of cataract, 1927 Arch. of opht. 54 p. 172.
14. *Davis A, E.*: The lens antigen treatment of cataract with a further report of cases and results, 1926 Transact. of opht. Soc. London p. 186.
15. *Davis A. E.*: Serum and lens antigen extract treatment for the prevention and cure of cataract. With the report of the results

obtained in one hundred and thirty one cataracts. 1924 Transact. of the Americ. opt. soc.

16. *Davis A, E.*: Lens antigen (vaccines) used to absorb cortical after extraction of cataract 1923 Americ. j. of ophtam. 6 p. 295.

17. *Davis F, A.*: The rol of lens antigen und uveal pigment in the production of hereditary anomalies of the eye. 1929 Arch. of opt. 1, p. 706.

18. *Fede N.*: Ricerche sierologiche sul siero di sangue di individui affetti da cataratta traumatica e da cataratta senile 1929 Arch. Ottalm. 36 p. 264.

19. *Finaly G. F.*: The effect of differents species lens antisera on pregnant mice and rats and their progeny 1924 Britisch. j. of exp. biol. 1 p. 201.

20. *Gifford, Sandford R.*: Allergic and toxic properties of lens protein, 1925 Transact. of the sect. on opt, of the Americ med. Assoc. p. 82.

21. *Goodman E, L.*: Endophtalmitis phaco-anaphylactica, 1935, Arch. of opt. 14 p 90.

22. *Goldschmidt M.*: Die Lipoide der Linse, 1921 Klin. Mbl. Augenheilk. 67 p. 310.

23. *Goldschmidt M.*: Die Autooxydation der normalen und pathologischen Linse, 1924 Graefes Arch. 113 p. 160.

24. *Gourfein-Welt L.*: Le serum du sang de cataracteux difere-t-il du celui de non cataracteux, 1925 Rev. gen. d'opht. p. 147.

25. *Hashimoto A.*: Linsenanaphylaxie am isolirten Gefäss präparat, 1928 Ztschr. f. Immunitätsforsch. 56 p, 276.

26. *Hektoen L.*: The specific precipitin reaction of the lens, 1921 Americ. j. of. opt. p. 919.

27. *Hektoen L.*: Immune reaction of the lens 1923 Americ. j. of opt. 6 p. 276.

28. *Hektoen L.*: and *Schulhof K.*: Further observations on lens precipitins. Antigenic propperties of alpha and beta crystallins, 1924 Journ. of Inf. Dis.

29. *Hoffmann H.*: Experimentelle Untersuchungen über die Fraktionen des Linseneiweisses. 1931 Z. Immun. forsch. 71 p. 171.

30. *Jess A.*: Ueber Bausteine des Linseneiweisses 1920 Klin. Mbl. Augenheilk. 65 p. 405.

31. *Jess A.*: Die Diaminosäuren der Linsenproteine 1921 Klin. Mbl. Augenheilk. 67 p. 309.

32. *Jess A.*: Die moderne Eiweisschemie im Dienste der Starforschung. 1922 Graefes Arch. 109 p. 463.

33. *Kanifusa Jiso*: Über die Spezifität des Linseneiweisses unter besonderer Berücksichtigung des Präcipitingehaltes. 1930 Kijo j. med, 1 p, 409.

34. *Königstein L.*: Zur Biologie der Linse 1911 Arch. f. Augenheilk. 68 p. 414.

35. *Krusins Fr.*: Überemphindlichkeitversuche vom Auge aus, 1910 Arch. f. Augenheilk 67 p, 6.

36. *Lavagna F.*: Recherches phisico-chimijue sur le christallin normal et pathologique 1926 Thèse Paris.

37. *Lemoine Al. and MacDonald A. E.*: Observations on phacoanaphylactic endophtalmitis 1923 Transact. of the Americ. opht. Soc. 21 p. 202.

38. *Lemoine N. and MacDonald A.*: Observations of phaco-anaphylactic endophtalmitis 1924 Arch. of opht. 53 p. 101.

39. *Labbé H. et Lavagva F.*: Sur la constitution chimique du cristallin normal et pathologique. 1925 Cpt. rend. hebdom des séances de l'acad. des sciences 180 p. 1186.

40. *Lemoine A. N.*: Ocular anaphylaxis 1929 Arch. of opht. 1 p. 700.

41. *Lieben. Fritz und Kronfeld P.*: Über die Wirkung der Belichtung auf die Eiweisskörper der Augenlinse. 1928 Biochem. Zeitschrift. 197 p. 136.

42. *Makino M.*: Beitrag zu den Linsenantigenen 1930 Okayama-Igakkai-Zasshi 42 1819.

43. *Marchi L.*: L'anafilassi nelle malattie oculari 1921 Tip. editrice „La Speranza“ Roma 1x1 pag.

44. *Marquez M.*: Die Linsenantigentherapie bei der Katarakt, 1930 Rev cub. oftalm. 2 p. 394.

45. *Mazal Vladimir*: Linseneiweiss emulsion in der postoperativen Kataratabehandlung 1931 Ophtalm, Sborn, 6 p. 116.

46. *Michail D.*: Cercetări asupra fenomenelor de anafilaxie conjunctivală obținută cu serul de cal. 1909 Teză, București „Adevărul“ 40 pagini.

47. *Michail D.*: Conjunctivite pseudo-membraneuse eosinophylique par anaphylaxie a l'atropine 1924 Arch, d'opht. p. 684.

48. *Paéz Allende*: Cataracte bilatérale, resorbtion des masses dans l'oeil operé, le premier, à la sute de l'extraction linéaire dans le second. Sur les injections d'antigène cristallinien 1932 Arch. d'ophtalm hisp-america.

49. *Poynter C, W, M. and Allen E, V.*: Lens antigen as a factor in congenital and hereditary eye anomalies 1925 Americ, J. of opht, 8 p. 184.

50. *Rabinovitsch M, G.*: Endophtalmitis on the basis of super-sensitiveness to lenticular proteins 1932 Russki opht, Journ, p, 372,

51. *Riehm W.*: Über die Bedeutung der Anaphylaxie für die klinischen Ablauf der sympathischen Ophtalmie, der Tuberkulöse und der Organgebundener Infektionskrankheiten 1930 Graefes Arch, 123 p. 361.

52. *Riehm W.*: Experimentelle Untersuchungen über Anaphylaxie, 1931 Deutsch. opht. Geselsch.

53. *Riehm W.*: Experimentelles zum Problem der Endophtalmitis phacoanaphylactica 1932 Klin. Mbl, Augenheilk, 88 p. 62.

54. *Röthth A.*: Gibt es eine Endophtalmitis phacoanaphylactica? 1925 Ungarisch. opht. Ges.

55. *Rölth A.*: On the question phacoanaphylactic endophtalmi-
tis 1926 Arch, of opht, p. 103 v. 55.

56. *Schieck F. Brückner A.*: Kurzes Handbuch der Ophtalmolo-
gie Tom VII 1932 E, I. Springer Berlin.

57. *Shoji Y.*: Cysteine du cristallin. 1927 Ann, d'oculistique p.
344,

58. *Shibata*: Untersuchungen über die Frage der Auto-antikör-
per der Linse 1927 Klin. Mbl, Aubenheilk, p. 770 v. 78,

59. *Silvfast I.*: Über die Beziehungen der mütterlichen Organis-
mus zum Embryo experimentell geprüft durch Kontrolle des Über-
gangs von Komplementablenken und präzipitierenden Immunkör-
per 1922 Klin. Mbl, Augenheilk, 69 p. 815.

60. *Tasman I, S.*: The protein of the lens their chemical chan-
ges in the pathogenesis of senile cataract 1928 Arch, of opht 57 p.
36.

61. *Truc H, Dejean Ch.*: Ophtalmie sympathique consecutive a
l'extraction de la cataracte 1925 Arch, opht, 42 p. 385.

62. *Vancea P.*: Rolul simpaticului in fiziopatologia oculară,
1928 Cartea Românească, Cluj 80 pagini.

63. *Verhoeff F, H.* and *A. N. Lemoine*: Endophtalmitis phaco-
anaphylactica, 1922 Congr. intern, opht, Washington.

64. *Verhoeff F, H.* and *Lemoine A, N.*: Hypersensitiveness to
lens protein, Patient desensitised and successfully operated on for
immature cataract. 1922 Americ, Journ, of opht, 5 p. 700.

65. *Verhoeff*: Phacoanaphylactic endophtalmitis 1926 Arch, of
opht, p. 296.

66. *Waele de H.*: Das Verhalten der traumatischen Katarakt
während des spezifischen „Status anaphylacticus“ 1915 Graefes Arch.
XC 165.

Woods A. C.: The application of immunology to ophtalmo-
logy 1924 Arch, of opht, 53 p. 321.

68. *Woods A.* and *Burky E.*: Lens protein and its fractions.
Preparation and immunologic and chemical properties 1927 Journ,
of the Americ, med, assoc. 89 p. 102.

69. *Woods A. C. Burky* and *Woodhal*: The organ specific pro-
perties and antigenic power in the homologous species of alpha-
crystallin 1932, Trans. Americ, opht, Soc. 29 p. 168.