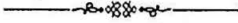


46B

# STUDIU

ASUPRA

## TURBĂREI ȘI VACCINAȚEI ANTIRABICE

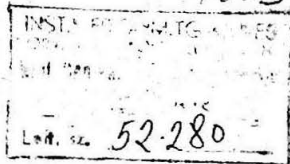


RAPORT ÎNAINȚAT CONGRESULUI INTERNAȚIONAL DE IGIENĂ din LONDRA

Prof. Dr. O. BABEȘ



4303



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „ROMÂNULŪ”, VINTILĂ-C. A. ROSETTI

— 10, Strada Brezoianu, — 10.

1891

474/0.t

# STUDIU

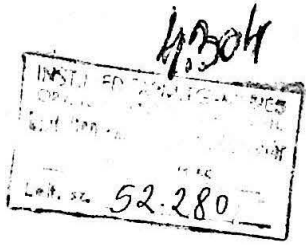
ASUPRA

# TURBĂREI ȘI VACCINAȚEI ANTIRABICE



RAPORT INAINȚAT CONGRESULUI INTERNAȚIONAL de IGIENĂ din LONDRA

DE  
Prof. Dr. O. BABEȘ



U 1 JUN 2004

BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „ROMÂNULŪ”, VINTILĂ C. A. ROSETTI

— 10, Strada Brezoianu, — 10.

1891



# S T U D I U

ASUPRA

## TURBĂREI ȘI ASUPRA VACCINAȚIEI ANTIRABICE

RAPORT ÎNAINȚAT CONGRESULUI INTERNAȚIONAL DE IGIENĂ DIN LONDRA DE  
PROFESORUL DR. V. BABEȘ

Cercetările asupra vaccinației antirabice au fost aproape terminate, când d-nu Pasteur a început tratamentul antirabic la om; nu mai rămâneau de cât cestiuni de un interes secundar, dar care cu toate acestea aveau importanța lor în pathologia epocale a d-lui Pasteur.

### ETIOLOGIE ȘI HISTOLOGIE

Noi am studiat mai întâiu turbarea din punctul de vedere al etiologiei sêle, d'er sfortările nôstre au rēmas fără rezultat, microbul turbărei nu s'a găsit și trebuie a ne întreba decă cu mijlôcele actuale de căutare noi 'l vom găsi. Metodele cunoscute de cultură nu dau un rezultat concludator și microscopul nu ne arată parasite analôge microbilor. Este adevărat că în preparațiile prôspete, sau colorate prin toate metodele perfecționate, se găsesc multe elemente suspecte chiar mai mult sau mai puțin caracteristice, dar nici unul din ele nu ne dă garanții pentru rolul lor esențial în acēstă bolă.

Este cestiunea în parte de formațiuni asemănându-se cu corpusculi hialini sau protoplasmatici, ca acei ce s'au observat, pentru exemplu, ca parasiți ai cancerului sau a diferitelor bôle de pele.

De și o ast-fel de interpretație nu este justificată în turbare, acești corpusculi precum și oare-care lesiuni particulare a sistemului nervos central, formēză un total destul de caracteristic, ast-fel ca să se pôtă profita pentru diagnosticul mai repede a câinelui care a mușcat.

Aceste lesiuni și formațiuni sunt următóarele :

Lesiunile inflamătore cari au fost deja descise in parte de Gombault, însă pe când d. Gombault nu găsise lesiuni caracteristice și bine localisate, ne-avēnd la dispozițiunea sa de cât bulbul unui singur individ, cercetările mele publicate în 1886 au arătat că lesiu-

nile sunt mai mult sau mai puțin localizate în córnela anterioare ale măduvei, în straturile superficiale ale fossei rhomboidale, mai ales sâmburi hipoglossului și de a lungul rafeului precum și în óre-cări centri motori ai creierului. Aceste lesuni, dintre cari unele au fost descrise mai târziu și de d. Schaffer și Papoff sunt următoarele :

a) Hiperemie, diapedesa globulelor albe și roșii cu proliferatiunea celulelor perivascularare cu o exudațiune seroasă particulară, cu dilatațiunea spațiilor limfatice.

b) Mici hemoragii la suprafața planșetei ventriculului al 4-lea în vecinătatea canalului central al măduvei și în córnela anterioare. Vasele focarelor hemoragice sunt adesea obliterate de mase de leucocite și de celule ce sîmănă cu leucocitele, dară cu óre-cări particularități (sâmburi mici (?), fusifomi cu părți palide, în mijloc pigmentațiune etc.) sau pline cu masse hialine.

c). Niște granulațiuni chromatice particulare în interiorul leucocitelor libere sau în interiorul vaselor, dar mai ales în hemoragii de a lungul óre-căror fibre motrice și în canalul central.

d) Mai există în aceste părți globule și mase hialine de diferite mărimi.

e) Tot împrejurul óre-căror vase și în óre-cări grupe de celule nervoase ale bulbului și ale córnelor anterioare ale măduvei regiunilor indicate se găsesc niște sâmburi miliari embrionari cu dilatațiunea spațiilor limfatice și cu o rețea chromatică particulară ; le-au numit „noduli rabrici“.

f) Lesiunea celulelor motrice prezintă óre-cări particularități. Ea este cea mai pronunțată în mijlocul acestor noduli miliari și consistă mai întâiu în o deranjare a rețelei chromatice pusă în evidență prin albastrul lui Löffler în protoplasma celeulei, de o infiltrațiune de pigment sau de masse granulose, karyokineză sau fragmentarea sâmburelui. Lesiunile mai pronunțate consistă în aparițiunea unor mari spații sinuoase pericelulare, infiltrațiune de leucocyte nu numai în aceste spații dară chiar însași în celulă, disparițiunea rețelei chromatice și a sâmburelui, uniformizațiune cu rup-tura prelungirei și atrofie.

g) Lesiunea tubilor nervoși e mai puțin pronunțată. Eă am constatat un oedem al tecei mielinice, mai ales a óre-căror tubi motori și în ligidul care se găsește între myelină și cilindrul ax înótă corpuscule rotunde, adese-orî duble, rēu colorate cu culorile de anilină și cu acidul osmic și cari par a avea o mișcare proprie destul de energică. În preparate de tot próspețe găsim la planșetă celule încă și mai mari cari posedă o motilitate energică.

h) Din contra. nu putem confirma nici specificitatea óre-căror granulațiuni și lesiuni descrise de Schaffer, nici localizațiunea exactă a lesiunilor în locul de intrare a nervului regiunii mușcate, pretinsă de acest autor.

Prin metode de întărire și de colorațiune expeditivă d. e. liquoarea lui Flemming, tanin, rubinul lui Löffler, putem avea prepara-

țiuni demonstrative după 3 zile de la mórtea cânelui ce a mușcat și leziunile descrise ne vor servi în acelaș timp cu simptomele și autopsia cânelui pentru diagnostic.

După cum rezultatul tutelor cercetărilor nóstre asupra virusului rabic, cu tóte sutele de încercări de cultură a fost totdeauna negativ, ne-am iutreat dacă nu cum-va virusul ca și la tetanos, nu intră în eco omie. Acéstă presupunere ar fi în contradicțiune cu faptul că sistemul nervos nu este virulent la tetanos, pe când el este tot-deauna la rabie.

Cunosc cu tóte acestea, fapte în care organele interne ale tetanicilor au posedat o toxicitate óre-care și în care acéstă toxicitate a putut fi transmisă la mai multe generații. Este adevèrat că căută-rile de control a acestui fapt curios au fost totdeauna negative. Cu tóte acestea dacă s'ar găsi substanțe chimice produse de o bacterie, dar independentă până la un grad óre-care, și care fără concurența continuă e microbului, ar putea transforma o materie conținută în sistemul nervos în toxină specifică, problema etiologiei turbărei și póte asemenea a altor bóle infecțioase ar fi resoltivă. Este sigur că faptele bine cunoscute relative la etiologia bólelor infecțioase nu dau un sprijin acestei idei.

Faptul principal care se opune la o ast-fel de suposiție este imposibilitatea de a scóte din organele rabice o substanță, care să póte produce simptomele turbărei. Tóte încercările făcute în acéstă direcțiune de chimistul institutului nostru, d. A Babeș, au fost negative și rezultă numai:

1. Că există o substanță toxică în sistemul nervos al omului și al animalelor mórte de turbare.

2. Că acéstă substanță produsă prin filtrațiune sub presiune și precipitațiune în alcool sau mai bine încă prin dialisă, este solubilă în apă și glicerină presintind analogie cu enzimele și pare a fi complexă.

3. Acéstă substanță posedă în stare prósptă o acțiune fórte violentă și produce la câne, la epurele de casă și la cobai chiar în doze fórte mici fibră, o hiperestesie, paralisii și mórtea, dară fără simptomele patognomonice ale turbărei. Acțiunea sa este numai generală.

4. Epurii de casă se pot obișnui cu efectul doselor crescânde a acestor substanțe și par a căștiga prin acest tratament o rezistență ceva mai mare contra infecțiunei rabice, dar nici un animal n'a căpătat prin acest procedeu imunitatea contra turbărei.

O cestiune de mare importanță ne preocupa încă înainte de a intra în studiul vaccinațiunei antirabice și aaume dacă nu s'ar putea prin distrugerea virusului rabic în plagă împedica resorbțiunea virusului. Mai întâiú am încercat de a omori virusul rabic prin desinectante și prin căldură și cercetările nóstre publicate în 1889 ne-au arătat că mēduva rabică posedă o rezistență particulară contra acestor substanțe ceia ce este datorit mai ales mediului gras în care se gă-esce virusul.

E necesară acțiunea unei soluțiuni de sublimat  $\frac{1}{1000}$  sau  $\frac{1}{100}$  acid fenic în timp de mai multe ore pentru a face virusul rabic inofensiv; acizii tari și chiar alcoolul au o acțiune mai energică; temperatura de  $58^{\circ}$  omoră virusul într'o oră, temperatura de  $62^{\circ}$  în 4 minute.

Limfa brâșcelor sau sângele câinilor imunizați amestecată cu o emulsiune filtrată prin hârtie de filtru omoră virusul fix în 5—6 ore după ce l'a atenuat gradat.

Pentru a împiedica manifestarea după infecțiune a trebuit să se amputeze partea infectată, aproape  $\frac{1}{4}$  oră după infecțiune. Amputațiunea nervului acestei regiuni chiar după infecțiunea în nerv nu împiedică dezvoltarea bôlei.

Cauterisând plaga cu ferul roșu 5 minute după mușcătură putem opri acțiunea virusului și chiar cauterisând 10 minute până la  $\frac{3}{4}$  oră după mușcătură întârziem manifestarea bôlei. Causticele și substanțele antiseptice (acizii tari, acidul fenic pur sau diluat), nu împiedică progresul bôlei dacă le aplicăm pe rană mai târziu de cât 5 minute după infecțiune. Sângele animalelor imunizate și al brâșcei inoculate în același timp sau amestecate cu virus rabic, nu împiedică de loc infecțiunea. De asemenea inoculațiunea altor microbi, streptococi, prodigiosus, bacilul puroiului albastru sau produsele lor solubile în același timp cu virusul rabic înainte sau după această infecțiune, nu împiedică manifestarea turbărei. Aceste cercetări ne indică din nou că acest virus însuși trebuie să ne procure rezultate practice.

În cea ce privește mersul infecțiunii, trebuie să insist asupra pricrității cercetărilor mele infecțiunii în nervi și în privința propagațiunii virusului rabic prin nervi; probă principală pentru propagarea virusului prin nervi era nu numai siguranța și rapiditatea manifestării bôlei inoculând într'un nerv sau într'o plagă, angajând un nerv mare, dară și virulența precoce a nervului infectat. Acest experiment este cu atât mai probant cu cât se știe că după inocularea virusului pe o altă cale de ordinar nervii depărtați de centru nu sunt virulenți de cât excepțional. În timpul incubării turbărei am găsit la epure manifestării febrile intermitente sau remittente care ne indică travaliul virusului rabic. Am încercat pe urmă să mă folosesc de această febră pentru a constata dacă după mușcătură la om virusul rabic a intrat în adevăr sub o formă eficace în economie. Lucrările sunt aproape imposibile în circumstanțele ordinare, dară în 1888, s'au prezentat casuri cari s'au pretat acestor cercetări. Era la începutul inoculațiilor noastre antirabice la om când s'au prezentat 14 oameni mușcați grozav la față de un lup turbat. Statistica noastră anterioară tratamentului Pasteurian arăta în asemenea casuri o mortalitate de 90 la  $\%$ . Acești indiviși au venit 6 zile după mușcătură și am început imediat un tratament intensiv după indicațiunile speciale ale d-nului Pasteur. În același timp am luat de două ori pe zi temperatura acestor indiviși. Unul din acești oameni mort de aceste plăgi

teribile 11 zile după mușcătură nu intră în aceste cercetări. Dintre acești mușcați, șase au murit de turbare și șapte au fost scăpați. Persoanele scăpate aveau o ușoară ridicare de temperatură, 0,1,1,2, 2,3, de 3 ori în timpul tratamentului, pe când acei cari au sucombat aveau temperatura ridicată 4,5,5,5,6,7 ori în timpul celor 20 zile ce au urmat după mușcătură. Trebuie însă să notăm că acești indiviți n'au avut febra ce se observă la epurii inoculați cu virus fix și care precede cu o zi manifestațiunile nervoase ale turbărei. Cu drept cuvint putem dar privi slabele ridicări de temperatură în primele săptămâni după mușcătură ca semne de rău augur.

După aceste cercetări preliminare am intrat în studiul vaccinațiunei antirabice propriu zise, cercetări urmărite cu atâta succes de d. Pasteur și colaboratorii săi. Aceste cercetări se impun asemenea mai ales considerând două circumstanțe: 1) Insuccesele care se observă încă câte odată după procedeul lui Pasteur. 2) Virulența substanței vaccinante. Cu toate rezultatele incontestabile obținute prin metoda lui Pasteur ni se impune de a căuta să perfecționăm procedeul.

Pentru a ajunge la acest scop am încercat mai întâiu să asigur trecerea lentă de la măduvele inofensive la măduvele virulente și în adevăr am publicat în 1886 (*connaissances médicales*) niște rezultate favorabile obținute la câine prin un amestec de măduvă și a repetițiunii seriilor de inoculațiuni. O modificațiune în acest sens a fost introdusă asemenea de d. Pasteur în tratamentul său antirabic.

Am încercat pe urmă să vaccinez câinii cu mari cantități de măduvă la limita virulenței sale și am reușit în adevăr a vaccina chiar contra efectului infecțiunei intracraniene în măduve de șase zile. Cu toate acestea am constatat în același timp că inoculațiunea cu doze mari de substanță rabică este câte odată toxică și aduce mórtea animalelor cu un marasm și câte o dată cu o nefrită.

Constatănd că temperatura de 60° distruge facultatea rabigenă a măduvei infecțioase, am încercat să vaccinez câinii cu substanță rabică încălzită la 80° adică inofensivă. Putem reuși în adevăr să imunisăm prin cantități mari de această substanță; cu toate acestea trebuie să obișnuim organismul cu aceste mari cantități, iucepând prin injețiuni de cantități crescânde.

Putem ajunge asemenea să vaccinăm câinii prin serii de măduve expuse la o temperatură de 50—60° sau prin inoculațiunea virusului diluat. Cu toate acestea, aceste din urmă procedee nu sunt cu totul inofensive și n'au nici un avantaj față cu vaccinațiunea după Pasteur.

Cu toate acestea trebuia de căutat o metodă perfecționată pentru a preveni urmările mușcăturilor teribile de lupi turbați pentru cari metoda lui Pasteur nu dă tot-d'a-una rezultate bune.

La început practicând la mușcați tratamentul forte a lui Pasteur, am avut mai multe insuccese și trebuia să întrebuițăm o metodă mult mai forte, metodă care se impune la noi asemenea din cauza epurilor niچی ce avem și a căror măduvă e mai puțin eficace.



Dăm dară acestor mușcați totă seria de măduve în trei zile și repetăm inoculațiunea seriei de la 6—8 orî în timp de 30 de zile, mergînd 1—2 orî pînă la inoculațiunea măduvelor prîspete. Un fapt de mare gravitate este pe de o parte venirea tîrzie a mușcărilor de lup și pe de altă parte rapiditatea cu care se declară bóla.

Ast-fel ar fi imposibil să prevenim bóla în casuri unde se declară 14 zile după mușcătură, lucru ce se întîmplă destul de des după mușcăturile grozave de lup. Trebuie să căutăm a ajunge cât se poate de iute la un vaccin eficace.

Aceste consideretiuni precum și acele ce le-am enumerat, m'au condus la cercetări întinse asupra efectului vaccinilor a sîngelui și a ligidelor animalelor refractare turbărei.

Constatasem că brósca nu contractă turbarea chiar dacă se ține la o temperatură de 30—37°. Era dară important să vedem dacă licidele organizate ale acestui animal nu sunt vaccinate.

D. A. Babeș izolase albumosele organelor acestui animal și încercase să vaccineze câini și epuri cu aceste substanțe fără reușită. Am încercat pe urmă efectul ligidelor viețuitoare ca să ajungem la un rezultat mai sigur și din cercetările noastre resă că substanța rabică se atenuiază încet în sacul limfatic dorsal al bróscei și că prin această substanță atenuată putem vaccina câini.

Limfa bróscei amestecată cu substanță rabică distruge efectul său rabigen în 5—6 ore. Totuși aceste fapte nu sunt aplicabile în vaccinațiunea antirabică.

Un alt procedeu din contra a cărui eficacitate m'atrăsese atențiunea deja de acum doi ani și a cărui rezultate le-am publicat, părea propriu pentru perfecțiunea tratamentului antirabic.

Acest procedeu consistă în injecțiunea sistematică a sîngelui animalelor refractare și mai ales a sîngelui de câine vaccinat și revaccinat. Am întrebuițat în acest scop câini de talie mare cari după vaccinațiune au fost infectați prin calea intracranienă mai înteu cu virus de stradă și după aceea un nou tratament cu virus fix. O singură inoculațiune nu ajunge. Insa dacă injectăm în timp de 8 zile, în fie-care zi câte 5 grame de sînge la câinii sănătoși sau infectați prin mușcătură sau chiar prin trepanațiune, se constată că animalele devin prin aceste inoculațiuni refractare unei infecțiuni ulterioare sau chiar anteriore. Chiar după ce am introdus virus de stradă prin trepanațiune, am ajuns să vindecăm într'o serie 4 din 10, într'alta 2 din 4 și în o a treia 1 din trei câini. La câinii la cari se declara turbarea chiar cu acest tratament, ea a fost de ordinar cu mult întărziată. Bine înțeles că efectul acestor inoculațiuni a fost tot-d'a-una controlat și animalele de control au murit tot-d'a-una de turbare.

Fără a intra în detalii voi termina această comunicațiune dînd câte-va probe pentru eficacitatea tratamentului antirabic de și statisticele scóse din experiențele noastre anteriore de vaccinațiuni Pasteuriane nu sunt fără reproș și ele arată asemenea într'un mod evident eficacitatea tratamentului. Cu tóte astea suntem în pozițiune

da a putea aduce probe cari se apropie mult de probele experimentale și anume :

1) Din 1100 persoane mușcate de câini turbați și cari au putut termina tratamentul, am obținut un rezultat care rămâne mai mic de 5 la mie pe când dintre 25 persoane cari în aceeași epocă au venit la institutul nostru dar cari s'au sustras tratamentului și cari au fost ținute în observație au murit 5 adică 20 la sută. În trei din aceste casuri același câine muscase mai multe persoane și persoanele supuse tratamentului au supraviețuit.

2) Înaintea inaugurării tratamentului antirabic 60 % aproape din persoanele morțe de turbare au sucombat între 45 și 75 zile după mușcare și numai 20% au murit în prima lună după mușcare. Tratamentul antirabic care începe acțiunea sa preservatrice energică de abia după 14 zile de la terminarea tratamentului nu este dară destul de eficace pentru a împedica manifestatiunea turburării în prima lună după mușcătură și se vede în adevăr că dintre insuccese aproape 60% se datoresc primei luni după mușcătură pe când dintre insuccesele după vaccinațiune de abia 20% se datoresc celor 45—75 zile după mușcătură. Putem dar socoti că fără vaccinațiune în această epocă în loc de 1 la mie mortalitatea ar fi fost cel puțin de 8 la mie.

3) După statistica noastră anterioară tratamentului 90 % din persoanele mușcate la față de lupi turbați mor de turbare

Prin un tratament prea slab perdem aproape jumătate din cei mușcați grav la față de lupi turbați, pe când prin un tratament foarte puternic nu perdem de cât 12% cari mor în timpul tratamentului și abia 2% dintre persoanele cari au putut termina tratamentul.

4) Dintre 12 persoane mușcate la Budestî de un lup turbat numai una a murit de turbare, pe când cele altele au fost scăpate prin un tratament foarte energic pe când toate cele 31 de animale domestice (căi, boi, porci și câini) mușcate în același timp ca și oamenii au murit de turbare.

5) Dintre 31 de persoane atacate de un același lup turbat aproape de Cernăuți, cinci au fost numai sgariate, o persoană mușcată la braț prin haine a fost tratată la Budapesta, o singură femeie grav mușcată a rămas la Cernăuți și restul adică 25 de persoane mușcate grozav la față au venit la București spre a se supune tratamentului. Dintre aceste persoane, cinci au venit de abia după zece zile după mușcătură. La una din aceste din urmă turbarea s'a declarat patru zile după începutul tratamentului, două persoane cele mai grav mușcate, au murit de turbare în timpul tratamentului, în mai puțin de 30 de zile după mușcătură. Insa toate persoanele cari au putut să termine tratamentul sunt sănătoase și numai persoana mușcată care n'a fost supusă tratamentului antirabic, a murit de turbare.

Acest din urmă cas, așa de demonstrativ, ne-a servit în același timp pentru studiile asupra eficacității tratamentului antirabic cu sângele oamenilor și a animalelor refractare turbărei.

După ce am stabilit eficacitatea acestui tratament inofensiv pen-

tru câine, nimic nu se opune ca să l întrebuițăm la om. Am fost hotărît la acesta mai ales din cauza disperărei mușcaților și rezultatul incomplet chiar a unui tratament foarte energic contra acestor mușcături de lup.

Am divizat dară mușcații în două grupe egale, cei mai grav mușcați au primit pe lângă tratamentul lui Pasteur din două în două zile injecțiuni alternativ cu 10 grame sânge de om și de câine imunizați și în adevăr rezultatul acestui tratament a fost foarte încurajator. căci numai o singură persoană din cele grav mușcate și care a primit sânge a murit de turbare, pe când dintre persoanele mai puțin grav mușcate și cari n'au primit sânge, au murit două de turbare.

De atunci am practicat de mai multe ori această vaccinațiune cu totul inofensivă mai ales în casuri când persoanele grav mușcate venite terdiu o doresc. În acest cas dau în primele zile ale tratamentului Pasteurian în fie care zi câte de ce grame de sânge și sunt convins că acest tratament eficace va da bune servicii în casurile unde e de cea mai mare importanță de a ajunge cât se poate de iute la vaccinuri eficace.

Sper că aceste cercetări vor contribui să lărgescă fundamentul experimental pe care se bazează tratamentul antirabic și că observațiunile mele asupra omului vor da probe de valorea experiențelor pentru eficacitatea tratamentului antirabic.

