

CONSIDERAȚIUNI ASUPRA EPIDEMIOLOGIEI FAMILIALE A DIFTERIEI



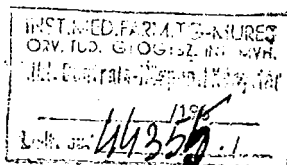
TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 14 APRILIE 1938

DE

MAIER NICOLAE



24 MAY 2005

CLUJ

TIPOGRAFIA „CARTEA ROMÂNEASCĂ”

1938

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Institutul de Igienă și Igienă Socială

Decan : Prof. Dr. D. MICHAÏL

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr. ALEMĂN I.
Microbiologia	” ” BARONI V.
Fiziologia umană	” ” BENETATO GR.
Istoria Medicinii	” ” BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	” ” BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	” ” BUZOIANU GH
Istologia și embriologia umană	” ” DRĂGOIU I.
Semiologie medicală	” ” GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetrică	” ” GRIGORIU C.
Clinica medicală	” ” HAȚIEGANU I
Medicina legală	” ” KERNBACH M.
Chimia biologică	” ” MANTA I.
Clinica oftalmologică	” ” MICHAÏL D.
Clinica neurologică	” ” MINEA I.
Igiena și igiena socială	” ” MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	” ” NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	” ” PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală }	” ” POP A.
Medicină operatoare }	” ”
Clinica Infantilă	” ” POPOVICI GH
Farmacologia și farmacognozia (supl.)	” ” POPOVICI GH.
Chimia medicală	” ” SECĂREANU ȘT
Balneologia	” ” STURZA M
Clinica dermato-venerică	” ” TĂTARU C.
Clinica urologică	” ” ȚEPOSU E.
Clinica psihiatrică	” ” ȚRECHIA C
Anatomia patologică	” ” VASILIU T.
Igiena generală	Agr. ZOLOG M.
Fizică medicală	Conf. BĂRBULESCU N.

JURIUL DE PROMOȚIE :

Președintele tezei : Prof. Dr. I. MOLDOVAN

Membrii : { ” ” M. STURZA
 ” ” I. DRĂGOIU
 ” ” I. GOIA
 ” ” V. BOLOGA

Supleant : D-l Agregat Dr. M. ZOLOG

INTRODUCERE.

Cunoașterea epidemiilor e o achiziție străveche. Cele mai multe dintre ele ne sunt semnalate dela începutul erei istorice. Însă cunoașterea lor, și, mai ales, conturarea lor ca entități definite, nu a putut fi făcută înainte de era pasteuriană. În trecut orice boală care aducea după sine o mare mortalitate colectivă, era considerată ca o epidemie, indiferent dacă la temeiul etiologiei ei era sau nu un agent infecțios. Astfel, scorbutul, spre exemplu, trecea drept o epidemie. Aceasta nu înseamnă însă că era bacteriologică, dela începutul ei și până în zilele noastre, ar fi venit să pună o ordine completă în problema epidemiilor. Nu numai din motivul că intervin și astăzi încă insuficiențele metodei, fie în ceea ce privește diagnosticul etiologic, fie cel clinic, dar și din motivul că numeroase epidemii își schimbă decursul dintr'o rațiune necunoscută, pe care metodele obiective sunt de parte încă de a o interpreta.

Ele apar și dispar în alt cadru clinic și epidemiologic în succesiunea deceniilor sau chiar a anilor. Această particularitate ce se desprinde de puțința unei înțelegeri științifice, a fost numită geniul epidemic, sens vast sau poate vag, care permite cele mai variate interpretări de ordin teoretic.

Concepția noastră asupra boalelor epidemice a fost și rămâne încă o concepție încredințată evoluției. Ea ține pas cu metoda de cercetare, cu concepția medicală sau epidemiologică ce domină o epocă și se adaptează în acelaș timp cu sensul schimbător pe care „geniul” i-l imprimă.

Descrierile mai vechi nu conțin nimic precis în ceea ce privește clasificarea boalelor epidemice.

Exantemele acute, spre exemplu, nu pot fi identificate din haosul istoric al scripturilor. O apreciere postumă asupra carac-

teristicelor clinice și epidemiologice ale acestor boale, ne este aproape imposibilă. Simptomele lor confluează alături de numirile pe care le imprumută; că a fost scarlatină sau pojar, nu putem ști decât cu aproximație.

Pe de altă parte, febra tifoidă și tifosul exantematic au rămas, până într'o epocă foarte apropiată de noi, într'o confuzie ireductibilă.

Abia cercetările din timpul războiului au reușit să le plaseze în cadrul lor nosologic și epidemiologic specific.

Tot astfel stau lucrurile cu poliomielita și encefalita, cu pneumonia și gripa, difteria și crupul difteric și altele.

Ordinea în acest domeniu a venit târziu, în plină epocă de clasificare bacteriologică.

Dar această clasificare nu a fost în măsură de a ne satisface cu desăvârșire exigențele noastre științifice.

Ideile medicale s'au schimbat în ultimele decenii și această schimbare s'a reflectat și asupra boalelor epidemice umbrind preciziunea nosologică în care au fost încadrate de pasteurism. Astfel dela conceptul biologiei definite ideile medicale se reîntorc la conceptul sintetic a celor vechi.

Neo-hipocratismul s'a introdus repede în știința medicală. Alături de agentul etiologic asupra căruia cădea întreaga sarcină a producerii boalei a trebuit să cedeze din prerogativele lui, unor momente de ordin complex, cum ar fi terenul, constituția, ereditatea vitamine, hormoni, etc. Măsura în care aceste momente contribue la geneza și decursul infecției, este încă o problemă de viitor. Această nouă orientare a ideilor medicale s'a făcut în primul rând în contul boalelor care nu implică un agent infecțios.

Boalele infecțioase și epidemice au manifestat până târziu tendința de a rămâne atașate spiritului pasteurian integral.

Zilele noastre sunt pline de eforturi de a depista și aici mulțimea factorilor individuali care modifică decursul clinic al infecției, precum și pe cei de ordin colectiv cari influențează decursul epidemic.

Dificultățile noastre în înțelegerea și interpretarea epidemiilor nu izvorăsc însă numai din domeniul stăpânit de insuficiența metodei de cercetare și în sensul schimbător al ideilor me-

dicale; ele țin într'o măsură a cărei amploare e greu de definit și de modificările neînțelese până acum cari fac, ca anumite infecțiuni să schimbe fizionomia epidemică sau anumite epidemii fizionomia clinică.

Cât privește problema difteriei a cărei înfățișare sintetică ne-am propus să o facem în lucrarea de față, oricât de cunoscută ne apare nu a ajuns nici pe departe în faza unei înțelegeri stabile. Fapte de ordin complex se adaugă, continuu, ipoteza și teoria îi domină încă multe dintre capitolele ei esențiale, după cum vom arăta în cele ce urmează.



Difteria este o boală contagioasă endemo-epidemică, însoțită de o intoxicație care-i conferă un caracter de gravitate mai mult sau mai puțin pronunțat.

Este cunoscută din timpuri străvechi sub denumiri variate. Se crede că leagănul ei ar fi Siria, Egiptul și Palestina unde a fost semnalată la începutul erei creștine, de unde s'a răspândit în toate țările Europei, trecând mai târziu și asupra Americii precum și asupra celorlalte continente. Pretutindena ea deslănțuia pandemii și epidemii de-o apreciabilă gravitate.

Lumea antică o semnaleză sub denumirea de „ulcus siriacum”, ulcus aegyptiacum, iar începutul erei noi sub aceia de morbus suffocans, angina maligna, etc., denumiri legate fie de țara bântuită cu predilecție, fie de câte un simptom caracteristic al maladiei.

Începând cu secolul al XIX-lea, în urma publicațiilor lui Bretonneau și Trousseau, difteria se conturează ca entitate morbidă bine definită. Ea primește numele pe care îl deține și astăzi, ni se înfățișează ca fiind specifică și contagioasă și că sub aparența unei inflamațiuni locale se ascunde în realitate o boală generală.

Iată primul fapt de valoare pozitivă născut într'o epocă în care asupra difteriei ca de altcum asupra tuturor boalelor infecțioase, trona obscuritatea eroarea și confuzia.

Din datele istorice pe care le posedăm asupra difteriei reese că puseurile pandemice și epidemice care în mod progresiv au cuprins suprafața întregului glob, au fost urmate de perioade

lungi de acalmie. In cursul acestora infecțiunea s'a restrâns în limite geografice destul de circumscrise pentru a reapărea ulterior în diverse puncte ale globului sub forma de epidemii considerabile cărora însă le-a lipsit alura fudroaiantă a gripei sau holerei, dar care merită să fie comparate cu aceste mari flagele prin ravagiile pe cari le-au produs.

Cu jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, după ultima expansiune pandemică difteria s'a răspândit asupra tuturor țărilor așa încât astăzi domeniul ei geografic este universal.



EPIDEMIOLOGIA DIFTERIEI.

Agentul patogen al difteriei.

Agentul difteriei e cunoscut de multă vreme. Deasemenea sunt cunoscute toate condițiunile biologice ale microbului. Nu putem cu toate acestea să nu ne oprim un moment asupra câtorva cercetări de actualitate în biologia bacililor difterici — cercetări care explică oare cum unele fenomene de ordin epidemiologic, precum și o bună parte din manifestările clinice.

Fiecare cercetător trebuie să admită, că variațiunea bacililor difterici în cavitatea bucală a bolnavilor de difterie cât și a convalescenților e foarte mare. Astfel găsim bacili difterici avirulenți cu toate proprietățile morfologice și biologice caracteristice agentului autentic, precum și bacili difterici virulenți fără colorație metacromatică fără producere de acid, fără forme morfologice caracteristice, păstrând alături de patogenitatea pentru om patogenitatea pentru animale. În afară de aceștia trebuie menționat grupul difteroizilor — micro-organisme asemănătoare bacilului difteric adevărat, foarte frecvenți la om și cari pot avea originea în bacili difterici autentici. Amintesc în treacăt bacili pseudodifterici cari pentru moment nu intră în preocupările noastre, ei ne având nici o importanță epidemiologică.

Desigur că o asemenea clasificare nu mai satisface astăzi cerințele epidemiologice și nici clinice, iar problema difteriei care la un moment dat părea rezolvată, deschide azi noi și noi orizonturi.

Autorii americani *Anderson, Hapfold, Mc. Leod* și colaboratorii lor, clasifică bacili difterici în trei tipuri luând drept criteriu aspectul clinic al bolii. Autorii germani bazați pe faptul că uneori există surse de bacili difterici care sunt în discordanță

cu simptomele clinice cred mai potrivită clasificarea lor, prin forma de creștere a coloniilor pe mediile de cultură.

Astfel avem *tipul gravis* (Wuchsform I după germani), care crește pe mediile solide sub forma unor colonii mari, cenușii negre, uscate, cu margini neregulate, iar la microscop prezintă o suprafață rugoasă crenelată.

Tulbură uniform bulionul, pe suprafața căruia formează o peliculă. Fermentează polizaharidele. În frotiu se prezintă sub forma unor bacili scurți.

Tipul mitis (Wuchsform II), crește pe mediile solide sub forma de colonii mijlocii, transparente, bombate, lucioase; tulbură uniform bulionul; nu fermentează polizaharidele. În frotiu predomină formele lungi de bacili.

Tipul intermedius (Wuchsform III) se prezintă de obicei sub forma unor colonii mici, ombilicate, cu suprafața netedă. mată, în bulion produce o creștere granulară. Nu fermentează polizaharidele. În frotiu are un aspect segmentat; are proprietăți intermediare între *tipul gravis* și *mitis*.

Aceși erarhizare se poate face și în ceea ce privește patogenitatea tipurilor la animal. Cel mai patogen ne pare *tipul gravis*; cel mai puțin important din acest punct de vedere e *tipul mitis*, în timp ce *tipul intermedius* ocupă linia de mijloc între cele două extreme.

Toate aceste trei forme de bacili difterici constituie trei grupe serologice independente. Bacili din fiecare grupă fiind aglutinați de o manieră specifică de serul tipului homolog, rămânând unele surse atipice — puține de altfel — care par a fi inaglutinabile. Toate aceste trei forme net diferențiate prezintă pe mediile de cultură colonii rugoase și netede (R. și S.) cele rugoase fiind cele mai virulente din fiecare tip.

Pentru a demonstra importanța epidemiologică a diferiților tipuri de bacili difterici, vom cita datele diferiților autori americani și germani cari s'au ocupat mai mult în această direcțiune.

Astfel Cooper F. C. Happold și Mc. Leod studiind peste 6000 surse de bacili difterici, izolate de la bolnavii din Anglia și Germania în ultimii 5 ani, constată că: 95% din aceste surse prezintă caracterele tipice grupelor descrise sub numele de *gravis*, *mitis* și *intermedius*. Sursele de tip *gravis* fiind acelea care au fost însoțite de cea mai mare mortalitate, precum și de com-

plicațiunile postdifterice cele mai frecvente. Mortalitatea produsă de tipul intermediar se apropie de aceea datorită tipului gravis. In cecece privește tipul mitis au constatat că produce leziuni laringiene și pulmonare, fără a provoca decât foarte rare ori cazuri mortale. Alți autori constată că din 184 cazuri de difterie, tipul gravis predomina în 66.3%, mitis în 13.6%, intermedius în 12%, rămânând 8.1% surse atipice, sau forme de trecere, nedeterminabile. Șapte cazuri motale, precum și toate cazurile complicate cu paralizie au fost date de tipul gravis. Din contră majoritatea surselor de mitis au fost izolate din cazurile de difterie nazală, sau purtători, unele dintre ele fiind lipsite chiar de patogenitatea la animale.

Gundel și Liebethuth găsesc din 307 cazuri de difterie, tipul gravis cu 63%, tipul mitis cu 20% iar tipul intermedius cu 9%. Toate cazurile mortale cu excepția alor 2 au fost datorite tipului gravis.

Prin prisma tipologiei bacililor difterici ar urma să discutăm problema purtătorilor și excretorilor precum și importanța lor epidemiologică, dar vom avea ocazia de a reveni asupra acestei chestiuni mai departe. Desigur că problema tipurilor de bacili difterici nu este azi contestată de nimeni: dar cu toate acestea, trebuie să recunoaștem că nu este o chestiune deplin rezolvată. După sugestiunea mai multor autori rezolvarea ei ar depinde în bună parte, de cercetări întinse pe toată suprafața globului; pe cazuri cât mai numeroase. Sursele izolate să fie judecate după aceleași criterii de toată lumea științifică, având în considerare simptomele clinice, proprietățile morfologice, serologice, producerea de toxină și creșterea pe medii. Poate în acest fel s'ar ajunge bazați bineînțeles pe tipologia bacililor difterici, la perfecționarea atât a măsurilor preventive profilactice cât și a seroterapiei antidifterice.

In cecece ne privește, noi rămânem datori problemei cu cercetări făcute în țara noastră pentru a cunoaște coloritul local al problemei și pentru a armoniza cu datele aflate principiile de profilaxie și combatere ce vor urma.

FACTORII EPIDEMIOLOGICI.

Factorii epidemiologici determinanți.

Geneza epidemiilor de difterie ca de altcun și aceia a celorlalte boale infecțioase, se află sub imperiul unei lungi serii de factori. Numărul teoretic al acestora poate fi într'adevăr mare: el nu ne preocupă însă. Din punct de vedere practic ei se pot grupa în două categorii. Categoria factorilor determinanți, legată de prezența agentului patogen (bolnavi purtători, etc) cari determină și întrețin boala ca fenomen individual și colectiv, iar în al doilea rând, categoria factorilor favorizanți, cari fără să aibă vre-o importanță etiologică produc oscilațiuni în curba epidemică.

În prima categorie intră desigur izvorul de infecțiune reprezentat în special de omul bolnav. Acesta poate fi sursă de infecțiune încă din perioada de incubațiune. În această perioadă bolnavul elimină stropi baciliferi cari plutesc ca o fină dispersiune în ambianța atmosferică saturând-o cu bacili difterici; inhalarea lor de un individ sănătos poate duce la o îmbolnăvire a lui. Aceștia sunt așa numiții purtători precoci, pe mucoasa cărora bacili difterici se înmulțesc considerabil fără a provoca leziunile clasice de boală și cari contaminatează împrejurimea fizică, mult înainte de a se fi declarat primele manifestațiuni clinice de difterie. Importanța lor epidemiologică este cu atât mai mare cu cât perioada de incubație este mai lungă, ceiace atrage după sine implicit și depistarea lor bacteriologică mai tardivă. Se citează cazuri când această perioadă a durat aproape trei săptămâni până la declanșarea primelor simptome de boală, în care timp acești purtători precoci au contaminat aproape întreg anturajul lor.

Omul bolnav este izvor de infecțiune tot timpul bolii, răspândind în jurul său agentul patogen. S'a constatat că 50% a bolna-

vilor de difterie nu mai elimină bacili difterici după îndepărtarea falselor membrane; 40% elimină bacili difterici până la sfârșitul celei de a treia săptămână de boală, devenind excretori de germeni; 10% sunt excretori peste termenul de 3 săptămâni; după 3 luni procentul lor scade la 2% pentru ca numai 1% să continue a rămâne excretori un timp nelimitat, constituind așa numiții excretori cronici. Acești excretori de germeni nu dau naștere numai la cazuri de difterie clasice din punct de vedere clinic, ei produc uneori forme fruste de boală, cu simptome clinice atenuate și care la rândul lor determină noi surse de infecțiune prin așa numiții purtători sănătoși. Importanța epidemiologică a excretorilor este tot așa de mare ca și a omului bolnav constituind un potențial de infecțiune, care în mod insidios produce difuziunea bolii și este un motiv genuin de propagare și menținere a epidemiei.

Existența acestor vectori de germeni specifici care în aparență n'au nici un simptom de boală au atras atențiunea multor cercetători. Astfel *Mc. Cartney, Harvey, Harriers* cercetând 73.000 copii de școală pe o perioadă de 15, ani au constatat că numărul purtătorilor de germeni oscilează între 3.3% și 19.3%. Examinându-se în plină epidemie 9.200 copii din școlile contaminate se obțin rezultate pozitive la 656. Dintre aceștia 442 adevărat 67% prezentau bacili difterici în cultură pură. În seria culturilor pure 66% s'au dovedit a fi virulente și abia 34% avirulente.

Pentru a demonstra rolul purtătorilor de germeni *Doull, Stocker și Mc. Gnes* cercetează 2 grupe de copii. Una de 5225 copii cari trăiau în familii fără purtători și a 2-a grupă cu 937 copii din familii cu 313 purtători de bacili difterici. Urmărind aceste grupe mai mulți ani au constatat că incidența îmbolnăvirilor de difterie a fost mult mai mare la membrii familiilor cu purtători de bacili difterici decât în familiile fără purtători.

Revenind asupra tipurilor de bacili difterici ne pare interesantă constatarea lui *Clanberg și Pfatz* asupra rolului ce pot să joace tipii de bacili difterici în determinarea boalei și înmulțirea epidemică a cazurilor. Din studiul făcut asupra alor 817 excretori ei au stabilit că durata medie de eliminare pentru tipul *gravis* este de 72 zile — pentru tipul *mitis* 19 zile și 86 zile pentru bacili difterici tip *intermedius*. Redăm mai jos tabloul lui *Clanberg* reprezentând durata de eliminare a diferiților tipii de bacili

difterici studiați pe 700 de excretori dintre care 68% cu tipul gravis, 22.3% cu tipul mitis și 9.7% cu tipul intermedius.

Durata de eliminare	Gravis	Mitis	Intermedius
Mai puțin de 1 lună	20%	70%	50%
1—2 luni	27%	14%	} 28%
2—3 luni	22,5%	12%	
Mai mult de 3 luni	30%	4%	22%

Din aceste date reiese, că durata de eliminare a bacililor tip gravis și intermedius (situat deocamdată din punct de vedere epidemiologic lângă acesta) este mult mai mare de cât la tipul mitis. Ceia ce înseamnă că tipul gravis și intermedius au cea mai mare importanță epidemiologică, constituind un izvor periculos de infecțiune. Ei necesită astfel combaterea cea mai energetică. Luând în considerare durata mare de eliminarea bacililor difterici tip gravis, se vede că purtătorii de germeni găzduiesc cu predilecție acest tip. În populația sănătoasă pare să fie răspândit în special tipul mitis, producând îmbolnăviri sporadice în special la indivizii puțin rezistenți cu un decurs clinic benign și cu o letalitate excepțional de mică. Excretorii de mitis pot fi considerați sănătoși după 4—6 săptămâni iar purtătorii sănătoși nereclamând nici o supraveghere sanitară ulterioară.

Tipul gravis și intermedius reprezintă izvorul cel mai periculos de infecțiune cu un decurs clinic grav cu o letalitate care pare exclusivă, cu șanse egale de propagare a bolii atât dela individul bolnav cât și dela purtătorul sănătos. Durata de eliminare fiind luni de zile, cu virulența inițială păstrată, importanța lor epidemiologică se impune dela sine. Măsurile de combatere cele mai energice trebuiesc îndreptate exclusiv contra lor.

În afară de om ca sursă de infecțiune, fie ca bolnav, fie ca excretor cronic sau purtător sănătos se semnalează în literatură epidemii declanșate din lapte contaminat; la fel și din diferite obiecte sau ustensile. Aceste toate însă au o importanță secundară și greu controlabilă. S'ar putea ca la baza lor să fi fost un purtător uman de germeni.

Factorii epidemiologici favorizanți.

Dacă această primă categorie de factori e hotărâtoare pentru producerea boalei, nu mai puțin adevărat este că valoarea lor epidemiologică este destul de subordonată. Ei determină mai mult ceea ce s'ar putea numi cota bazală a infecțiunii difterice de o importanță clinică și endemică. Ceea ce dă însă difteriei valoarea ei epidemică, provocând sporirea epidemică a cazurilor e în cea mai mare măsură sub dependența factorilor din a 2-a categorie, traduși în termeni de susceptibilitate individuală vârstă, condiții climatice, starea de sănătate anterioară, aglomerațiuni, etc. Factorii de ordinul acestora vin să suprapună o cotă adițională peste cea bazală amintită anterior, schimbând caracterul endemic al infecțiunii într'unul epidemic, substituind valorii individuale, o valoare colectivă.

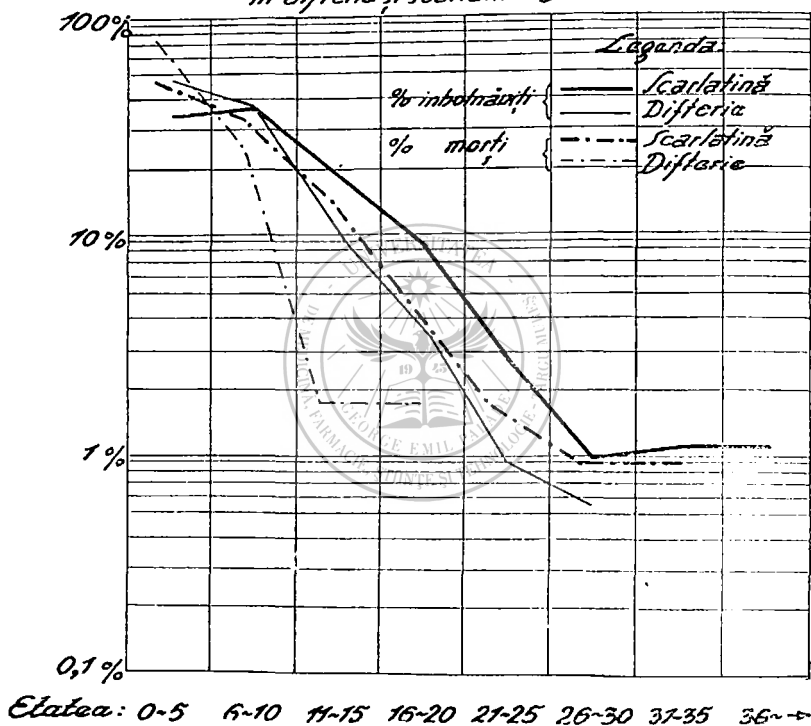
Epidemiile de difterie au un debut lent; ele nu prezintă nici odată caracterul masiv și exploziv al epidemiilor de holeră sau febră tifoidă. Curba epidemiologică a îmbolnăvirilor are ascenziuni și scoborâri lente, cu un număr de cazuri care scade treptat, urmată de o perioadă de acalmie în care totul pare că a reintrat în ordine, pentru a asista după zile sau săptămâni la noi izbucniri epidemice care apar în condițiuni identice. Aceste oscilațiuni în curba epidemiologică sunt desigur în bună parte datorite gradului variat de susceptibilitate a indivizilor atinși de infecțiune; nu toți indivizii sunt de o potrivă de receptivi față de difterie.

Vârsta este fără îndoială una dintre condițiunile care predispoaze mai mult la contractarea infecțiunii difterice. Puține sunt boalele epidemice cu atât de caracteristică distribuțiune a cazurilor pe vârstă. Excepțională în primele luni ale vieții, morbiditatea prin difterie crește spre sfârșitul primului an menținându-se la un maxim până la vârsta de 5 ani, pentru a scădea treptat între 5 și 10 ani, peste aceasta vârstă îmbolnăvirile devin din ce în ce mai rare, rămânând excepționale la vârsta adultă. Redăm mai jos după Dr. Turcu grafica reprezentând distribuția pe vârstă a cazurilor de difterie în Turda dela 1910—1934.

Din aceasta grafică rezultă că incidența îmbolnăvirilor prin difterie este maximă între 0—5 ani, cuprinzând 50% din cazurile de difterie declarate, scade treptat la 40% până la vârsta de 6 ani pentru a cădea destul de brusc peste această vârstă.

S'a crezut multă vreme că deosebirea în constituția fiziologică ce caracterizează vârsta copilăriei ar da naștere la o receptivitate mai exagerată la infecțiune, pe când la adulți se observă o rezistență mai mare care progresează cu vârsta. Această afirmațiune epidemiologică bazată pe constituția fiziologică a copiilor și rezistența adulților s'a dovedit inexactă.

*Distribuția pe vârste
a cazurilor de boală și deces
în difteria și scarlatină Turda. Perioada 1910-1934.*



Grafica 1.

Desigur că părerea aceasta nu este singura care în lumina cercetării obiective nu pare a avea o aderență reală cu problema rezistenței în difterie. Problema rezistenței naturale nu s'a putut nici ea contura din controversa în care a fost implicată de diferiți autori. Nu putem ști dacă există într'adevăr o rezistență ca o stare idiopatică a organismului de a se opune infecțiunii difterice. Sau poate ea e simulată de o rezistență dobândită printr'un mecanism ascuns, de infecții îndepistabile sau în parte ereditară.

Problema eredității.

Cât despre interpretarea fenomenului de rezistență sau susceptibilitate față de infecțiuni prin prisma eredității, suntem în posesiunea unui vast material de dată recentă. Cu toate acestea nu există nici o evidență că dispoziția ereditară ar juca un rol prea însemnat în patologia boalelor infecțioase și, implicit, în epidemiologie. Din studiul gemenilor s'a putut constata în multe cazuri o suspectă coincidență între îmbolnăvirile gemenilor monovitelini. Despre o concordanță absolută n'a putut fi vorba niciodată. Aceste fapte care au oarecare consistență în ceea ce privește unele boale infecțioase, sunt puse la îndoială în ceea ce privește difteria. Astfel s'a constatat pentru difterie și scarlatină, că între gemenii monovitelini și bivitelini nu există o deosebire sensibilă între modul de a reacționa la infecțiune. Concluzia care se impune, este că atât la difterie cât și la scarlatină dacă există posibilitatea de infecțiune, influențele ereditare au un rol foarte subordonat în suprimarea sau declanșarea bolii. Din punct de vedere epidemiologic, acest fapt ne arată, că acei indivizi cari nu au o imunitate câștigată și totuși nu se îmbolnăvesc în momentul contactului cu infecțiunea, nu au fost scutiți de boală pe baza factorilor ereditari, ci numai pe baza unor influențe mai mult sau mai puțin ocazionale a mediului ambiant, în acord cu o anumită structură umorală și celulară a organismului. Influențele mediului fiind capabile se accentueze sau să slăbească receptivitatea individului pentru boalele infecțioase.

Hirszfeld și școala lui studiind difteria în mediu familiar, susțin că sensibilitatea la toxina difterică se moștenește sub forma unor caractere cuplate cu grupa sanghină. Prezența grupelor sanghine fiind o proprietate constituțională, caracterele care le întâlnim în corelație cu ele trebuie să fie deasemenea constituționale. Deci imunitatea în difterie are un caracter ereditar, familiar, copiii aceleiași familii reacționând în mod identic la introducerea toxinei difterice intradermic.

Am amintit în treacăt această teorie a lui Hirszfeld, cu rezerva ca în studiul epidemiologiei familiale să revenim asupra ei și să vedem măsura în care corespunde realității.

Rezistența noului născut e o rezistență congenitală. Atributul de ereditară, pe care unii autori îl folosesc, e de sigur impropriu. Acest gen de rezistență nu implică nici o aderență de fac-

torii ereditari. Ea e o achiziție pasivă primită dela mamă și persistă numai pe o durată de 3 luni dela naștere pentru a-și pierde progresiv din intensitate în lunile următoare. Ea scade pe măsura eliminării anticorpilor transmiși pe cale placentară sau prin alăptare. Că această imunitate nu este durabilă o dovedește și faptul că la sfârșitul primului an al vieții, 90% a nouilor născuți sunt receptivi pentru difteric.

Rezistența de origină ambientală.

Cât privește rezistența de origină ambientală, ea apare mult mai plauzibilă la data actuală. Mecanismul ei simplu ca interpretare, fără să cunoaștem bineînțeles măsura în care corespunde, adevărului științific. Elementele pe care se sprijină aceasta interpretare pot fi rezumate pe cum urmează:

S'a constatat că paralel cu înaintarea în vârstă un procent tot mai mare a indivizilor, conține în sângele lor cantități apreciable de antitoxină difterică, identificabilă după capacitatea ei de a neutraliza substanța toxică specifică atât în vivo cât și în vitro. Antitoxinele specifice sunt prezente în sângele și umorile organismului și persistă atâta vreme, cât durează imunitatea. În consecință indivizii refractari la difterie se bucură de o stare de imunitate conferită de cantitatea de antitoxină care circulă în sângele și umorile lor. Indivizi sensibili sunt aceia, ale căror seruri sunt mai puțin active. Dacă metoda titrării anticorpilor ne-a permis cunoașterea problemei rezistenței în conturarea ei ginală, mecanismul producerii ei, rămâne totuși greu de interpretat. Originea ei în afară de trecerea prin boală, trebuie căutată în infecțiunile latente, necunoscute și repetate. Față de aceste infecțiuni ușoare, organismul reacționează prin producerea de antitoxine specifice, care cu toate că pot să dispară, lasă organismului un fel de sensibilitate specifică, care face ca la cel mai mic stimulent exercitat de o reinfecție ulterioară, organismul să reacționeze prompt la producerea unor noi cantități de antitoxină difterică.

Dacă la pojar spre exemplu imunitatea specifică se explică prin trecerea peste boală, la difterie mecanismul ei trebuie să fie altul. Cazurilor de îmbolnăvri puține, față de procentul mare a celor imuni, abia mai permite altă interpretare asupra genezei rezistenței, în afară de aceia înțeleasă prin prisma conceptului infecțiilor latente și repetate.

Astăzi știința ne-a pus la îndemână metode precise, prin care se poate pune în evidență nu numai prezența sau absența antitoxinelor specifice în umorile organismului, dar chiar de a aprecia cantitativ aceste antitoxine. Este suficient să stabilim doza de toxină neutralizată în epubretă de serul cercetat, pentru a ști ce capacitate antitoxică reprezintă serul respectiv. Această capacitate antitoxică a serului e expresia gradului de imunitate a individului. Schick și colaboratorii lui, au stabilit că este destul ca

Procentul pe vârstă a reacțiilor
Schick pozitive.



După Friedemann
Zlinische Wochenschrift Nr. 10, 1928

Grafica 2.

serul unui individ să conțină pe cm^3 o cantitate de antitoxină difterică, egală cu $1/30$ parte dintr'o unitate antitoxică, pentru ca individul respectiv să fie refractar față de îmbolnăvirea prin difterie. Această cantitate de antitoxină neutralizează $1/50$ parte din doza minimă letală pentru cobai.

Acesta este principiul intradermo-reacțiunii Schick, care are astăzi o întrebuințare universală și care permite punerea în evidență a susceptibilității sau a rezistenței față de difterie. Injecțând intradermic în pielea antebrațului o cantitate de toxină difterică, egală cu a 50-a parte din doza minimă letală pentru cobai, la un individ care nu are antitoxine specifice în sângele său, face să apară la locul de injecțiune în 24 de ore roșeață care își atinge maximul de dezvoltare la 3—4 zile, dispare după 7—8 zile, lă-

sând ca urmă o descuamare și o pigmentare ce poate să dureze 2—3 săptămâni. La indivizii refractari față de infecțiunea difterică, aceiaș doză de toxină nu produce la locul de injecțiune nici o reacțiune, atacul local al toxinei fiind anihilat de antitoxinele din circulație. Majoritatea autorilor au stabilit că 1/30 parte din unitatea antitoxică pe centimetru cub de ser este cantitatea minimă de antitoxină necesară unui individ pentru a nu contracta boala.

Dacă aplicăm reacțiunea Schick la indivizi de vârste diferite se constată că în primele 3 luni ale vieții, abea 15% din cei cercetați reacționează pozitiv la introducerea toxinei difterice intra-dermic. Procentul celor pozitivi crește treptat în lunile următoare pentru ca în luna a 9-a să atingă cifra de 93%. Se menține destul de ridicat până la vârsta de 5 ani pentru ca după aceasta, să scadă treptat. Dela vârsta de 10 ani scade foarte repede, așa încât printre adulți nu mai întâlnim decât doar 10% reacțiuni pozitive. Din aceste date putem deduce trei fapte importante. În primul rând: noii născuți au o rezistență congenitală față de infecțiunea difterică, care dispare pe măsura eliminării anticorpilor moșteniți dela mamă și că această eliminare se face progresiv cu înaintarea vârstei. În al doilea rând: în cursul vieții datorită infecțiunilor lente și repetate organismul își prepară o stare de imunitate antitoxică specifică, care este cu atât mai pronunțată cu cât ne apropiem mai mult de vârsta adultă, riscul de contagiune latentă fiind mai mare: iar în al treilea, curba reacțiunilor Schick pozitive merge paralel cu incidența morbidității difteriei.

Zingher a dovedit că procentul reacțiunilor Schick pozitive în diferite grupuri de vârstă, este în legătură strictă cu densitatea populației. El obține 87% reacțiuni negative în comunități cu o populație densă, față de 50% în clasele sociale bine situate, unde șansele de contagiune sunt mai reduse. Și mai mic este procentul în mediul rural, unde ajunge abia la 23.1%. Numeroși autori au constatat că în orașele mari, suprapopulate, rezistența copiilor față de difterie este mai pronunțată decât la copiii comunităților urbane. Procesul de imunizare prin infecțiunile lente și repetate fiind mai mare la acei din prima categorie, șansa de a veni în contact cu agentul patogen specific e mai urcată și deci în aceiași măsură și posibilitățile de imunizare.

Credem că este locul de a aminti și rezultatele ce se obțin prin reacțiunea Schick la convalescenții de difterie. S'a constatat că

numai 50% din convalescenții de difterie, care au trecut printr'o boală gravă, prezintă ulterior o reacțiune Schick negativă, în timp ce alții care au prezentat o formă clinică mai benignă, sunt reprezentați printr'un procent mult mai ridicat. Această lipsă de anticorpi specifici la convalescenții după formele grave de difterie s'ar putea explica în parte prin seroterapia antidifterică prea intensă, care suprimă repede procesul inflamator local, conferind organismului o stare de imunitate pasivă pasageră. Aceasta imunitate dispare odată cu eliminarea anticorpilor ca albumină heterogenă pentru organism, lipsindu-l astfel de acțiunea imunizantă lentă a agentului specific — singurul care poate produce o imunitate activă durabilă. Acest fel de a interpreta lipsa de rezistență, poate avea un substrat profund real chiar și pentru acele cazuri cari se reîmbolnăvesc după o difterie tratată prin ser. Dar pentru celelalte cari se îmbolnăvesc, deși au trecut în mod natural peste infecțiune? Aici mecanismul trebuie căutat în starea de susceptibilitate idiopatică a organismului; în anumiți factori ce se desprind din constituția particulară a individului. Ea s'ar traduce poate în termenii unei stări anergice, de obicei polivalente; o lipsă de rezistență față de un mănunchiu întreg de boale infecțioase. Această categorie de indivizi face adeseori întreaga serie de toxinfecțiuni caracteristice copilăriei și preadolescenței, pentru a le reedita cu multă ușurință și la o vârstă mai avansată. În plus lipsa de rezistență se face simțită și la infecțiuni de altă natură.

Se mai poate observa uneori, că lipsa de rezistență se conturează ca un atribut familial. Părinții, frații și surorile au manifestat-o sau o manifestă în mod asemănător sau identic. În acest caz ne aflăm probabil pe un teren pe care factorii ambientali confluează cu cei sădiți în formula genotipică; lipsa de rezistență a individului fiind astfel interpretată ca ereditară, păstrând întreaga importanță pe care o astfel de achiziție o implică.

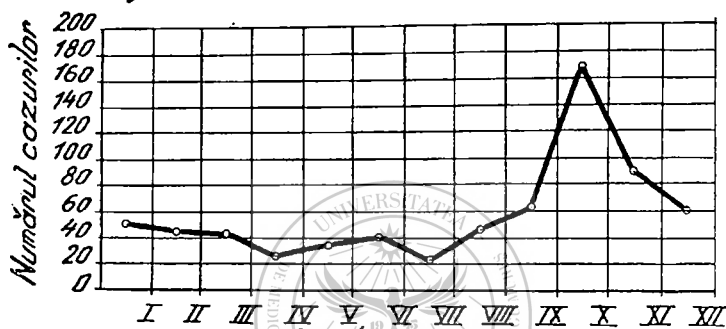
Anotimpul.

În afară de factorii amintiți până aici, pe care i-am tradus în termenii de vârstă și stare de susceptibilitate individuală, credem necesar ca în cele ce urmează, să insistăm puțin asupra unei categorii de factori, cărora cu toate că nu le putem da o interpre-

tare științifică li se atribuie totuși o importanță epidemiologică ce nu poate fi neglijată.

Desigur, că cel mai important factor din aceasta categorie, este anotimpul. Isbucnirea epidemică a difteriei în lunile de toamnă este un fapt axiomatic. Dacă analizăm curba îmbolnăvirilor prin difterie în orașul Cluj, pe o perioadă de 5 ani, vom observa că numărul cel mai mare de cazuri s'au înregistrat în lunile Oc-

*Evoluția sezonieră a morbidității
difteriei în orașul Cluj între anii 1931-1935.*



Anotimpul

*După datele Domnului Dr. Vlad P
Raport de activitate pe anul 1936.*

Grafica 3.

tomvrie, Noembrie și Decembrie, menținându-se la un nivel destul de ridicat și în Ianuarie, pentru ca în cursul lunilor de primăvară și vară să nu întâlnim decât infecții sporadice lipsite de orice semnificație epidemiologică.

Această incidență a îmbolnăvirilor prin difterie, în legătură cu sezonul, este constantă și comună tuturor continentelor. Datele din orașul Cluj, folosite de noi, sunt și ele în concordanță perfectă cu cele comunicate de majoritatea autorilor. Și mai evidentă apare această fluctuație sezonieră a îmbolnăvirilor, în emisfera sudică, unde avem o inversiune a anotimpurilor. Numărul cel mai mare de îmbolnăviri se înregistrează în lunile Mai și Iunie, care corespund sezonului de toamnă în aceste regiuni.

De sigur, că este dificil a da o explicație pur științifică acestui fenomen epidemiologic: din numeroasele ipoteze vom aminti doar pe acele cari par mai verosimile.

.. Viața terestră este strâns legată de echilibrul continuu ce trebuie să se petreacă între organismul viu și mediul ambiant. Deci orice schimbare în componentele acestui mediu, pot avea un neîndoielnic ecou asupra organismului viu. Sub influența acestor schimbări, organismul între altele poate câștiga sau pierde din rezistența sa inițială, devenind refractar sau susceptibil la boală. Frecvența mult mai mare a îmbolnăvirilor în lunile de toamnă atât la difterie cât și la alte boli infecțioase, ar putea fi atribuită oarecum unei micșorări a rezistenței naturale sub influența anotimpului rece, subordonată și aceasta bine înțeles, factorilor amintiți înainte.

S'a observat că unele epidemii prezintă coincidențe curioase cu anumite tulburări în echilibrul atmosferic, manifestate prin alunecări ale straturilor de aer. Cu multă probabilitate se poate presupune, că aceste alunecări de straturi, produc în ultima analiză schimbări în concentrația ionică a atmosferei. Acțiunea acestor produse atmosferice poate fi considerată pentru unii indivizi ca factor declanșant de boală, în sensul unei potențări a susceptibilității deja existente; un factor în plus pentru șansa de a contracta mai repede boala. Intrucât acești factori sunt de natură exclusiv telurică, sau poartă în sine reflexe din mediul cosmic, rămâne stabilit.

Anotimpul rece favorizează dezvoltarea catharurilor nasofaringiene, cari pot deranja la un moment dat echilibrul microbiologic al mucoaselor respective. Pe acest teren deranjat se pot crea posibilități de înmulțire a germenilor patogeni specifici, eventual, chiar o exagerare a virulenței lor. În astfel de condițiuni, vom asista cu siguranță și la o înmulțire a numărului purtătorilor de germeni, cari într'o populație cu un grad de susceptibilitate ridicat, ar putea provoca înmulțirea epidemică a cazurilor.

Rasa.

S'a crezut mult timp că rasa ar crea diferențe în ceea ce privește susceptibilitatea la difterie în sensul că Eschimoșii, Mongolii, Negrii din Africa Orientală și Centrală, sunt refractari față de infecțiune și că această imunitate naturală nu se datorește nici infecțiunilor lente, nici formelor clinice clasice, ci pur și simplu unui apanaj al rasei respective.

Cercetări recente au dovedit că rezistența acestor Eschimoși și Negrii, se datorește unei cantități suficiente de antitoxină difterică iar *Wells* și *Heinbecker* au constatat că din 115 Eschimoși examinați, 48 purtau în gât germeni difteroizi. Rezultate aproape identice s'au obținut și la Negrii din Africa Centrală. Numeroase surse de bacili difterici izolați din falsele membrane au fost identificați ca aparținând tipului mitis. Alte observațiuni făcute în diferite regiuni, demonstrează că infecțiunea datorită bacilului difteric este tot așa de răspândită ca și imunitatea antidifterică, populațiunile izolate (Eschimoși, Mongoli și Negrii) sunt refractari față de infecțiune, datorită contactului repetat cu agentul patogen specific, rasa neavând nici un rol selectiv.

Factorii sociali.

Aproape toate epidemiile recunosc la baza lor anumite influențe reflectate din ambianța socială. Desigur că aceste influențe au o importanță subordonată celor ce se desprind din ambianța fizică. Influențele mediului social, nu sunt propriu zis determinante, decât pentru un număr restrâns de boale sau intoxicațiuni, care formează capitolul așa ziselor boale sociale. În acest caz factorilor sociali le revine o importanță fundamentală, în timp ce factorii mediului extern fizic intervin numai în mod secundar. Astfel difteria ca o boală epidemică tip, nu poate avea la baza ei factori sociali asupra cărora să se poată insista cu un prea mare lux de detalii. Ne vom mulțumi astfel, cu o redare resumativă a câtorva observațiuni recente.

S'a constatat că în anumite cartiere sărace unde membrii familiilor trăesc îngrămădiți într'un număr redus de încăperi, incidența îmbolnăvirilor prin difterie poate fi influențată pe de o parte de așa numita „imunitate de colectivitate“, în sensul că indivizii acestor colectivități, prezintă o rezistență întreținută de contactul permanent cu agentul patogen. Pe de altă parte această imunitate poate fi la un moment dat distrusă, datorit contactului prea strâns cu infecțiunea, mai ales dacă în sânul acestor colectivități intervin noi indivizi cari nu au fost anterior expuși infecțiunii difterice. S'ar părea că trecerea agentului patogen la persoanele recent introduse, în colectivitate a suferit o exagerare a virulenței. Bacilul regrefat asupra colectivității întâlnește un

teren neacomodat naturei agentului modificat, ceiace duce în mod automat la înmulțirea epidemică a cazurilor.

Un fenomen având aceeași finalitate epidemiologică, poate avea loc și atunci când în această colectivitate se introduce un nou izvor de infecțiune, un virus intrus. Prin infecțiunile simultane la care acest virus poate da naștere, putem asista la o urcare accentuată a numărului cazurilor. În această împrejurare aglomerațiunea joacă un rol epidemiologic pasiv. Acest din urmă aspect al problemei este comparabil cu fenomenul descris de dl Prof. Moldovan, cu privire la mediul familial. Și aici asistăm numai la cazuri simultane sau în interval de 1—2 zile, fără să întâlnim decât excepțional, pe un membru al familiei ca transmitător de boală în interiorul familiei.



EPIDEMIOLOGIA FAMILIALĂ.

Am văzut în epidemiologia generală factorii cari stau la baza genezei epidemiilor de difterie. Deși de ordin multiplu noi i-am clasificat în două categorii. În primul rând categoria factorilor determinanți cu rol etiologic, reprezentați fiind prin omul bolnav, prin purtători și excretori, care întrețin boala ca fenomen individual și colectiv. În al doilea rând factorii favorizanți: stare de susceptibilitate individuală, vârstă, etc., care cu toate că nu joacă un rol etiologic în declanșarea boalei, produc totuși oscilațiuni cantitative în cifra îmbolnăvirilor, imprimând maladii cursul ei epidemic.

Prin colaborarea tuturor factorilor înșirați mai sus, într'o colectivitate contaminată cu un număr redus de cazuri, putem asista la un moment dat la izbucniri multiple de îmbolnăviri, cu toate caracterele înșirate mai înainte.

În cele ce urmează am dori să revenim cu unele detalii asupra particularităților pe care epidemiologia difterică le îmbracă în anumite colectivități. Facem aluzie, dela început, la colectivitatea familială și prin extindere la colectivitățile rurale, care din acest punct de vedere pot fi interpretate, după cum vom arăta, ca familii, într'un sens mai amplu al cuvântului.

Astfel *I. Moldovan*, cu ocazia combaterii mai multor focare de holeră în Dalmația, a observat în 4 familii o atenuare treptată a virulenței infecțiunii holerice, în raport cu progresiunea ei prin contact între membrii aceleiași familii. Primul caz de îmbolnăvire în familiile respective a avut totdeauna un decurs clinic fudroaiant, mortal. Al doilea (infectat dela primul) decurs grav cu reculegere. Cazul al treilea, (infectat dela al doilea) decurs ușor, în timp ce cazurile ulterioare au fost identificate numai ca purtători de germeni.

Asemenea observațiuni au putut fi făcute întâmplător, și în

cursul epidemiilor de difterie. *Gottstein* cu ocazia unei epidemii declarată la Charlottenburg în 1910 constată că, din 802 de îmbolnăviri prin difterie au fost semnalate cazuri singuraticice de familie de 649 ori, de 58 ori cât două cazuri, de 11 ori câte 3 cazuri și o singură dată 4 cazuri.

În epidemia din Frankfurt (1903) se citează cazul când cu prilejul unei mese comune, se îmbolnăvesc prin difterie 5 persoane din 4 familii diferite fără să se semnaleze ulterior îmbolnăviri noi printre ceilalți membrii ai familiilor respective, fapt care ar fi presupus cu siguranță o infecțiune prin contact în sânul familiei.

Neisser și *Heymann* ajung la concluzia că aproximativ numai a 5-a parte din membrii unei familii expuși infecțiunii difterice fac boala, tendința infecțiunii de a produce îmbolnăviri la mai mulți membrii, fiind limitată.

Sesizat de aceste observațiuni care se repetau cu o regularitate aproape matematică și la alte infecțiuni, *I. Moldovan* a ajuns la concluzia că în aceste cazuri nu putea fi vorba de o simplă întâmplare, ci de un fenomen epidemiologic de o importanță deosebită. Pasajul agentului patogen în aceste condițiuni speciale, care se repetă numai în sânul aceleiași familii, în loc să sufere o exaltare suferă o reducere progresivă a patogenității.

Problema a fost abordată dela început pe cale statistică urmând ca metoda experimentală să precizeze mecanismul intim al eventualei modificări a agentului patogen. Pentru obținerea unui material statistic cât mai bogat a fost adresat mai multor medici oficiali următorul chestionar:

1) Numărul cazurilor de difterie declarate în ultimii ani și mortalitatea relativă (pe an).

-2) Din acest total de câte ori s'a observat un singur caz de familie.

-3) De câte ori s'au declarat 2 cazuri de difterie în aceeași familie; dacă aceste îmbolnăviri au debutat sincron sau în care interval.

4) Aceleași date ca sub 3) referindu-se la numărul familiilor în care au urmat 3, 4 ori mai multe cazuri de difterie.

5) Detalii referitor la declararea difteriei înafară de cercul familiar și anume în internate, școli, cazarmе, spitale, orfelinate, azile de copii, etc.

La această anchetă au răspuns orașele Sighișoara, Cluj, Arad, Timișoara, Iași, Mureș-Turda, Târnava-Mare.

Prin prisma acestor date se cerea deslegarea următoarelor probleme:

a) Bacilul difteric intrând virulent în sânul unei familii, produce sau nu în mod constant numai o singură îmbolnăvire, indiferent de numărul și vârsta persoanelor expuse la infecțiune.

b) Dacă s'au produs îmbolnăviri mutiple, aceste au debutat sincron sau în interval și atunci recunosc fără îndoială o sursă comună de infecțiune și deci o singură poartă de intrare a maldiei în familie.

c) Dacă se declară îmbolnăviri multiple în intervale care pun în evidență o infecțiune prin contact în sânul familiei, deci o propagare între membrii familiei fără atenuarea virulenței agentului patogen.

d) Dacă este o diferență între epidemiologia difteriei în mediu familial și cea din colectivitățile temporare.

Reproducem mai jos din lucrarea Dlui Prof. I. Moldovan tabloul rezumativ al datelor obținute în orașele anchetate.

Tabloul rezumativ.

Oraș ori judet	No. total de			Numărul familiilor cu un singur caz de im- bolnăvire	Numărul familiilor cu								Observațiuni
	Imbolnăviri	Morți	Familii infec- tate		2 cazuri		3 cazuri		4 cazuri		5 cazuri		
					Simultane	în intervale de peste 2 zile	Simultane	în interval de peste 2 zile	Simultane	în interval de peste 2 zile	Simultane	în interval de peste 2 zile	
Sighișoara	901	129	740	618	74	15	20	7	3	3	—	—	
Cluj	278	89	677	641	19	5	6	4	1	—	1	—	
Arad	1011	84	958	914	35	—	9	—	—	—	—	—	
Timișoara	1471	174	1386	1322	56	10	3	2	2	1	—	—	
Iași	1667	146	1505	1386	51	38	7	13	5	2	1	2	
Mureș-Turda	291	58	251	220	12	11	2	5	—	1	—	—	
Târnava-Mar.	1382	145	1311	1250	42	10	7	1	1	—	—	—	
Total	7451	820	6828	6341	289	89	54	32	12	7	2	2	
%	—	—	100	9286	4.23	1.30	0.80	0.47	0.18	0.10	0.03	0.03	

Pentru a lărgi cadrul acestor observațiuni Oficiul Internațional de Igienă Publică la îndemnul Prof. Cantacuzino a inițiat o anchetă internațională la care au colaborat Cehoslovacia, Italia, Olanda și Norvegia. Reproducem din lucrarea Dlui Prof. I.

Moldovan datele statistice elaborate în Ministerul Sănătății Publice a republicii Cehoslovace prin Profesorul Hackla.

**Aperçu des Infections par la Diphtérie
pour l'époque de 1913- 1922 dans quelques villes
de la République Thécoslavaque.**

PLACE	NOMBRE TOTAL		Dans combien de familles est-il survenu un cas	Dans les familles aux plusters cas	
	de cas de diphtérie	des familles infectées		dans combien de familles les cas constatés sont-ils survenus simultanément (c. a. d. pendant les premières 48 heures	dans combien de familles sont-ils survenus à des interv. plus ionus?
Praha	2973	2870	2787	41	42
Smichof	2706	2445	2266	83	96
Kr. Vinohrady	3053	2927	2889	74	4
Brno	1772	1614	1591	18	36
Jihlava	224	204	187	5	12
Olomouc	169	161	166	1	3
Litovel	565	503	496	8	24
Mor Ostrava (ville)	181	177	174	3	—
Mor Ostrava (district)	483	473	464	7	2
Total	2126	11447	11014	240	219

Din aceste două tablouri reese în mod evident că difteria intrând în sânul unei familii produce în 92% a familiilor infectate câte un singur caz de îmbolnăvire, indiferent de numărul persoanelor expuse la infecțiune. Dacă adăugăm acestui procent numărul familiilor cu 2 sau mai multe cazuri cari au debutat simultan sau în interval de 1—2 zile (timpul minim de incubajie) ajungem la concluzia, că difteria în mediu familial, produce îmbolnăvire în 98.10%, numai la acele persoane cari au servit ca poartă de intrare a infecțiunii în familie, restul membrilor rămânând scutiți, indiferent de numărul și vârsta lor. Rămâne un mic procent de 1.90 care ar putea presupune o infecțiune de contact între membrii familiei, fără ca agentul patogen să fi suferit o pierdere sau o atenuare a virulenței sale inițiale. Aceste observațiuni nu exclud faptul că anturajul familial al bolnavului se poate infecta. Ei rămân însă simpli purtători de germeni fără a manifesta simptome clinice evidente, bacilul difteric eventual modificat, manifestându-se ca nepatogen pentru aceasta categorie de purtători.

Privind în aceste două tabouri cifra considerabilă a familii-

lor infectate, prin cazuri singuratice simultane sau în intervale, va trebui să admitem că aici nu poate fi vorba de o simplă întâmplare sau o eventuală greșală de interpretare, ci de un fenomen epidemiologic de o importanță capitală, care se repetă cu o regularitate de peste 98% în toate familiile infectate.

Judecând procentul de 1.90 prin care am recunoaște o eventuală infecțiune de contact în sânul aceleiași familii, acesta s'ar putea reduce și mai mult, admițând bineînțeles posibilitatea că o parte a persoanelor îmbolnăvite ulterior, au putut contracta boala dela aceeași, sau altă sursă de infecțiune și nu dela cea existentă în interiorul familiei.



INTERPRETĂRI POSIBILE IN FENOMENUL EPIDEMIOLOGIEI FAMILIALE.

Înainte de a intra în discuția amănunțită asupra fondului concepțiunii lui I. Moldovan, ținem să supunem unei revizuii critice, câteva interpretări cari și-au făcut loc între timp în literatură. Le-am numit posibile pe de-o parte din spirit de condescendență față de autori, iar pe de altă, din motivul că unele dintre ele se sprijină pe fapte experimentale a căror valoare a găsit aprobarea unor cercuri științifice.

În primul rând s'ar putea presupune că sero-profilaxia aplicată la toți membri unei familii, imediat după declararea primului caz de îmbolnăvire, ar împiedeca propagarea infecțiunii în sânul familiei respective. Aceasta ar fi o explicație: din observațiunile lui I. Moldovan reese însă în mod evident că această măsură profilactică n'a fost aplicată decât excepțional în familiile infectate și foarte rar imediat. Pe de altă parte revenind la cazurile de purtători precoci, cari găzduiesc agentul patogen în stare virulentă un timp îndelungat, până la declararea primelor simptome de boală, timp în care acești purtători infectează o serie întreagă de persoane din anturajul lor, se întredece o posibilitate sigură de contagiune, care în sânul aceleiași familii nu se produce, cu toate că terenul susceptibil există. În asemenea condițiuni deci, seroprofilaxia antidifterică nu explică fenomenul Moldovan.

Deasemenea explicația că un procent variabil de persoane controlate prin proba Schick sunt în mod natural imune contra intoxicației difterice nu satisface. Difteria este o boală a copilăriei cu o morbiditate care atinge cifra maximă între 0—5 ani, vârstă la care avem aproape 80% reacțiuni Schick pozitive; cu restul de 20% prin care am putea admite o imunitate naturală,

nu putem explica un fenomen care se produce cu o regularitate aproape matematică. În sensul acesta, sunt destul de categorice observațiunile lui *Benson* care prin proba Schick, executată la toți membri din 600 de familii constată următoarele:

a) În 143 de familii toți membri au prezentat o reacțiune Schick negativă.

b) În 280 de familii toți membri, o reacțiune Schick pozitivă.

c) În 126 de familii indivizii tineri au prezentat o reacțiune pozitivă pe când acei mai în vârstă, o reacțiune negativă.

c) În 51 de familii, membri tineri o reacțiune negativă în timp ce acei mai în vârstă o reacțiune Schick pozitivă.

Credem că nu este necesar a mai comenta aceste date, ele sunt prea evidente, pentru a nu recunoaște, că imunitatea naturală nu poate explica fenomenul Moldovan. Reacțiunea Schick pozitivă se întâlnește destul de des la mai mulți membri a unei familii fără să țină cont de vârstă.

S'ar mai putea presupune că difteria este în genere virulentă numai pentru un număr restrâns de persoane, la restul indivizilor, producându-se printr'o infecțiune simultană sau succesivă, o vaccinare fără manifestări clinice aparente. Este greu, ca printr'un fenomen care se produce cu frecvența unei regule sigure, să admitem că în fiecare familie, indiferent de numărul membrilor ei, să fie receptivă la îmbolnăvire, chiar numai o singură persoană. Vaccinarea care se produce prin infecțiunile oculte (cari pot avea loc în asemenea condițiuni familiale) nu instalează o imunitate atât de promptă ca să putem crede că prin anticorpi eventual formați, restul membrilor familiei au fost scutiți de o infecțiune manifestă. Dacă se extind aceleași observațiuni la persoane din colectivitățile temporare (internate, orfelinate, căzărmi, spitale, etc.), fenomenul Moldovan nu se mai observă ca o regulă epidemiologică deosebită, cu toate că o vaccinare prin infecțiuni oculte s'ar putea produce în condițiuni mai perfecte ca în mediu familial. Aici difteria cauzează frecvent serii de îmbolnăviri în intervale cari recunosc o propagare a infecțiunii prin contact dela persoană la persoană fără a observa nici o reducere în virulența inițială a agentului patogen.

În concluzie putem afirma că nici imunitatea naturală, nici aceia dobândită nu explică epidemiologia familială a difteriei. Colectivitățile temporare nu prezintă nici o particularitate, nici o abatere dela principiile cunoscute la infecțiunile prin contact,

în timp ce familia, luată ori în sens genetic ori în sensul unei convețuiri intime îndelungate, în aceleași condiții de mediu extern, se prezintă ca o unitate deosebită în ce privește terenul de infecțiune.

S'a crezut multă vreme că o aceeași constituție mai ales în componenta ei ereditară, ar da această particularitate epidemiologiei, difteriei. Ori din studiul gemenilor s'a constatat că nu există doi indivizi care să se comporte absolut identic în ce privește terenul favorabil sau defavorabil infecțiunii. Pentru această teză mai pledează încă un fenomen epidemiologic bine precizat. În coiectivitățile rurale, difteria produce cazuri izolate de îmbolnăviri, urmând aceeași regulă, pe care am observat-o în familiile singuratice. Colectivitatea se comportă din acest punct de vedere ca o familie într'un sens mai amplu al cuvântului, fără a putea fi vorba de o constituție ereditară identică.

În ultimul timp *Hirszfeld* și colaboratorii au lansat în literatură o nouă concepție imunologică familială, interpretabilă pe anumiți factori ereditari. După acești autori formațiunea anticorpilor specifici nu are nimic comun cu pătrunderea unui antigen în organism. Existența lor se datorește exclusiv „iso-anticorpilor” cari se formează printr'o diferențiere autonomă, lipsită de orice factor antigenic și care urmează drumul bine marcat al eredității. Apar la câteva săptămâni după naștere și progresează cu vârsta. Individul în cursul vieții sale trece printr'o perioadă de „maturație serologică” urmată de o perioadă de stare ca apoi la vârsta de 40—50 ani să asistăm la o involuție serologică, însoțită de o regresivitate a izo-anticorpilor. Acest proces de involuție serologică *Hirszfeld* îl numește „serogeneză”. Prin prisma acestei concepțiuni imunitatea anti-difterică, apare ca un fenomen spontan; antitoxinele normale, dezvoltându-se grație eredității și constituției individului. În aceeași familie, imunitatea are un caracter ereditar — familial — copii aceleași familii reacționând în mod identic la introducerea toxinei difterice intradermic, sensibilitatea sau rezistența moștenindu-se sub forma unor caractere cuplate cu grupa sanghină.

Au fost examinate 50 de familii din punct de vedere al reacțiunii Schick și a grupului sanghin. Numărul copiilor examinați a fost 105. Rezultatul acestor cercetări este următorul:

a) Reacțiunea Schick pozitivă sau negativă se poate întâlni la toți indivizii, la toate grupele sanghine.

b) In cazurile unde ambii părinți sunt sensibili la toxina difterică toți copii, indiferent de grupul sanghin, sunt la fel de sensibili.

c) In cazurile unde ambii părinți sunt rezistenți majoritatea copiilor sunt la fel de rezistenți, uneori găsim indivizi sensibili mai ales între copii tineri.

d) Dacă unul dintre părinți este sensibil iar celălalt rezistent copii cari au aceeași grupă sanghină ca părintele sensibil, sunt deasemenea sensibili, cei cari au grupa sanghină a părintelui rezistent sunt în majoritate rezistenți cu foarte rari excepții.

Concluzia care se impune din aceste observațiuni este următoarea:

1. Sensibilitatea sau rezistența fără de toxina difterică se moștenește în corelație cu grupa sanghină.

2. Prezența grupelor sanghine fiind o proprietate constituțională caracterele întâlnite în corelație cu ele trebuie să fie deasemenea constituționale.

3. Sensibilitatea copiilor născuți din părinți rezistenți dispăre la o etate diferită, e posibil ca ritmul producerii anticorpilor să fie ereditar, copii sensibili născuți din părinți rezistenți n'au atins încă vârsta la care părintele în cauză a produs anticorpii. Acești copii n'au decât o sensibilitate pasageră trecând repede într'un stadiu de rezistență stabilă și ereditară.

4. Durata și eficacitatea imunității câștigate nu poate avea o semnificație epidemiologică sau statistică, numai dacă luăm în considerare sensibilitatea sau rezistența părinților.

Aceasta este în câteva rânduri concepția lui Hirszfeld, acceptată de unii și respinsă de majoritatea cercetătorilor.

Așa *Ramon* printr'o serie întregă de experiențe demonstrează că antitoxina de origină naturală se identifică perfect cu aceea de origină artificială, că între ele există un raport de filiațiune foarte strâns. Nu există formațiune de antitoxină fără ca un antigen specific să intre în joc.

Dacă dezvoltarea anticorpilor naturali este spontană, ereditară și constituțională, de ce unii indivizi posedă anticorpi, în timp ce alții cari aparțin aceleași rase, aceleași familii, sunt complet lipsiți de ei? De altfel este un fapt bine cunoscut că procentul reacțiunilor Schick pozitive este mai mare la copii din cartierele populate ale orașelor unde posibilitatea de a veni în contact cu agentul patogen este mai mare. Contra acestei păreri mai ple-

dează și faptul că în primul an al vieții 90% a corpurilor sunt receptivi la difterie. Nu putem trece cu vederea influențele mediului ambiant care au rol hotărâtor în formațiunea anticorpilor specifici mai ales în păturile sociale inferioare, unde efectul lor apare la copii de cea mai fragedă vârstă.

Pe de altă parte imunitatea față de bolile infecțioase este datorită unui mecanism mult mai complex, ca să putem admite o transmitere atât de simplă cum e ereditatea grupurilor sanghine.

Din inițiativa Dlui Prof. Moldovan, cu ocazia unei epidemii de difterie și scarlatină din Opișeni-Turda, am încercat o confirmare experimentală a celor susținute de școala lui Hirszfeld.

Au fost studiate, urmând tehnica acestui autor 18 familii cu câte 4 copii în medie. Observațiunile lui Hirszfeld au fost astfel confirmate în 7 familii, în cari la toți membri examinați, s'a găsit la conotrol o reacție Schick negativă, în timp ce copiii din 11 familii au prezentat o reacțiune Schick, diferită de aceia a părinților.

Reacțiunea Schick negativă se întâlnește deobicei la părinți și la copii cu o vârstă mai înaintată în timp ce reacțiunile Schick pozitive le întâlnim la indivizii vârstelor mai tinere. E probabil că atât părinți cât și copii lor n'au venit în contact cu agentul patogen și deci posibilitatea de formațiune a anticorpilor în asemenea împrejurări n'au putut avea loc.

În aceeași ordine de idei trebuie să ne gândim la rezultatele vaccinărilor antidifterice, care prin eficacitatea lor reduc pe de o parte morbiditatea cu aproape 98% a cazurilor vaccinate, iar pe de alta instalează o imunitate durabilă, care chiar după mai mulți ani își manifestă efectul, fie că nu observăm decât excepțional cazuri de îmbolnăviri la cei vaccinați, fie că la un control prin proba Schick chiar după 8—10 ani prezintă o reacțiune negativă. Sunt numeroase cercetările autorilor cari au demonstrat că 92—96% a celor imunizați, după mai mulți ani, la un nou control prin proba Schick s'au dovedit cu imunitatea conservată. În astfel de împrejurări desigur vom recunoaște că imunitatea în difterie nu poate fi ereditară și mai ales nu poate fi transmisă solitară, cu grupa sanghină.

Dacă susceptibilitatea este o achiziție ereditară atunci foarte greu ar putea fi influențată printr'o imunizare artificială și mai ales nu ar fi atât de durabilă, fiindcă un caracter ereditar sau un

complex de caractere presupune prin însăși definiția lor o fixitate sau cel puțin o achiziție de durată.

Ori printre indivizii ereditari susceptibili sau pur și simplu susceptibili nu există o diferență evidențiabilă între durata și intensitatea rezistenței provocate prin vaccin. Ei se află desigur din acest punct de vedere pe acelaș plan. Cu alte cuvinte importanța eredității în stabilirea rezistenței antidifterice se află la un nivel mai scăzut în comparație cu rezistența indusă ambiental.

În lumina acestor date imunitatea în difterie nu poate fi deci ereditară: dar facultatea de a produce anticorpi poate fi transmisă dela părinți la copii. Acei părinți cari n'au câștigat ca adulți o rezistență față de intoxicațiunea difterică pot transmite această însușire descendenților, cari vor face apoi parte din categoria acelor cu slabe resurse de a primi și desăvârși o rezistență, dovedindu-se tot așa de refractari și la o imunizare artificială. Sunt indivizi cari se reinbolnăvesc deopotrivă după trecerea prin boală cât și după o vaccinare completă; ei dovedesc o lipsă de rezistență față de un mănunchi întreg de boale infecțioase și fac adeseori întreaga serie de toxi-infecțiuni caracteristice copilăriei și preadolescenței, pentru a le reedita cu multă ușurință și la o vârstă mai înaintată.

Alături de interpretările cari s'au dat epidemiologiei familiale a difteriei, trebuie să ne mai oprim un moment asupra părerii lui *Friedemann*. Acest autor bazat mai mult pe considerațiuni teoretice decât pe cercetări experimentale ajunge la concluzia că în răspândirea infecțiunii difterice purtătorii de germeni sănătoși joacă rolul principal. Din acest punct de vedere omul bolnav ca izvor de infecțiune are o importanță redusă; în calculul lui *Friedemann*, bolnavul contribuie la răspândirea infecțiunii abia cu 3,2%, în timp ce cazurile datorite purtătorilor sănătoși, se ridică până la 96,8%. Pentru a ne face o idee aproximativă asupra importanței infecțiunii latente din punct de vedere epidemiologic, ar fi destul să stabilim, numărul cazurilor de difterie, datorite contactului în familie. Pornind dela observațiunile lui I. Moldovan și ale altor autori *Friedemann* interpretează aceste date și supunându-le unei sinteze teoretice proprii, ajunge la concluziunile cari desigur nu sunt de natură de-a-se identifica de loc cu acelea formulate de I. Moldovan. Astfel, având în vedere pe de-o parte că în mediu familial infecțiunea se răspândește între membrii, numai în 12% a cazurilor iar pe de altă,

că în afară de familie pericolul de contagiune este mult mai redus, ar urma după calculul lui Friedemann, că cifra totală a îmbolnăvirilor cari recunosc omul bolnav ca sursă de infecțiune nu poate fi mai mare ca 2—3%. Rămân deci, 97% îmbolnăviri, cari nu pot avea altă origină de contagiune, decât purtători sănătoși.

Fără pretențiunea de a critica părerile acestui autor sau de a fixa măsura în care ele corespund unei realități epidemiologice—ținem totuși să subliniem că ele n'au nimic comun cu fenomenul epidemiologiei familiale descris de I. Moldovan. Aceasta din următoarele motive:

1. I. Moldovan în interpretarea pe care o dă fenomenului, înțelege să rămână în cadrul restrâns al familiei, fără să încerce vre-o generalizare inoportună, din lipsă de date suficiente. Tocmai acest lucru îl face Friedemann; el ia familia ca punct de plecare, iar datele care cadrează perfect cu observațiunile epidemiologiei intrafamiliale le transpune asupra colectivității întregi.

2. În fenomenul Moldovan bolnavul nu transmite boala la membri familiei din care face parte; dar aceasta nu înseamnă că el nu o poate transmite la alți indivizi, străini de anturajul său intim, preluând astfel rolul purtătorilor lui Friedemann.

3. În cece privește purtătorii de germeni, acest calcul epidemiologic este tocmai opus fenomenului Moldovan. Dacă în cadrul familiei, bolnavul cu bacili virulenți poate să transmită boala la ceilalți membri abia în 2.9% cu atât mai puțin o va putea transmite purtătorul cu bacili deja avirulenți, pentru restul membrilor aceleși familii. *Amintim că din 510 familii controlate în Turda, unde fenomenul Moldovan s'a observat cu aceeași regularitate descrisă, abia în 0,58% a familiilor cercetate s'ar putea admite o infecțiune prin purtătorii aceleși familii, în timp ce transmisiunea infecțiunii prin bolnavi este de 3%; deci un procent mult inferior aceluia presupus de Friedemann.*

INTERPRETAREA DATĂ DE I. MOLDOVAN PROBLEMEI EPIDEMIOLOGIEI FAMILIALE A DIFTERIEI.

În paginile anterioare am încercat să arătăm vulnerabilitatea diferitelor întrepreri date fenomenului pe care îl descriem. Interpretarea dată de I. Moldovan satisface majoritatea exigențelor științifice. Nu ne îndoim că recunoașterea oficială nu va întârzia să o plaseze în locul care de drept îi revine. Conturul acestei interpretări l'am schițat sumar cu diferite ocazii în cursul descrierii noastre. Am menționat atunci că bacilul difteriei întrând în stare virulentă, în cercul restrâns al unei familii, se manifestă patogen exclusiv pentru persoana receptivă, care a servit infecțiunii ca poartă de intrare în familie. Atunci când avem mai multe cazuri în aceeași familie, acestea vor fi de obicei cazuri simultane care recunosc un izvor de infecțiune comun.

Înmulțindu-se pe suprafața mucoaselor (amigdaliană, faringiană, etc.) și întrând în acelaș timp în reacțiune cu terenul local, bacilul difteric este modificat de o așa manieră, încât păstrându-și infecțiozitatea, devine cu toate acestea nepatogen pentru restul persoanelor cu un teren local identic. Acest proces de atenuare a patogenității, la care este supus bacilul difteric în sânul familiei, este rezultatul asociațiunii sale cu flora microbiană locală, identică sau cel puțin asemănătoare în compoziția ei la toți membri aceleași familii. Cu alte cuvinte, se presupune cu drept cuvânt că în mediul familial se întâlnește o constelațiune microbiană aproape identică, datorită desigur unei conviețuiri intime de lungă durată, în cadrul unor condițiuni identice de ordin ambiental și alimentar. Această constelațiune microbiană stabilă în compoziția ei și în acelaș timp încetățenită de mult pe suprafața mucoaselor, se apără împotriva invaziunii microbului intrus fie el patogen fie saprofit.

Mecanismul intim al acestui fenomen nu poate fi precizat

pentru moment. Dacă această floră microbiană, în complexul ei, neutralizează toxinele eliberate de bacilul difteric, sau se opune unei dezvoltări optime a agentului patogen, sau dacă acest rol revine numai anumitor asociațiuni microbiene, rămâne de cercetat.

Un fapt este totuși sigur: bacilul difteric se poate constata destul de frecvent în secrețiunile persoanelor din anturajul intra-familial a bolnavului, fără ca aceste persoane să prezinte simptome evidente de boală, cu toate că nu sunt inzestrate cu o rezistență care ar putea exclude o eventuală contagiune. Aceste persoane rămân simplii purtători de germeni, constituind un izvor important de infecțiune pentru comunitățile extrafamiliale, fără a fi câtuși de puțin periculoși pentru membri familiei lor. Inșă fenomenul Moldovan nu exclude posibilitatea unei imunizări active a persoanelor purtătoare. Numai că imunitatea astfel instalată după cum am mai amintit, e lipsită de o atât de mare urgență ca să ne permită explicația acestei legi epidemiologice prin conceptul imunității. Bariera care se opune propagării infecțiunii în familie o vedem numai în constilația microbiană locală, în același teren de infecțiune, care modifică agentul patogen în așa fel, încât îl face inofensiv pentru restul membrilor familiei.

În ce privește rolul florei microbiene în apărarea organismului față de infecțiuni, comportamentul deosebit al asociațiunilor microbiene, cât și antagonismul ce există între anumiți germeni, cercetările autorilor se impun cu destulă precizie, cu toate că nu sunt de dată prea recentă.

Animalele care în stare adultă sunt rezistente față de o infecțiune intestinală cu bacili tifici, sunt susceptibile față de aceeași infecțiune imediat după naștere când flora lor intestinală lipsește sau nu are încă echilibrul stabil, în compoziția ei ulterioară. De asemenea este bine cunoscut faptul că un germene în anumite asociațiuni poate să-și modifice virulența, fie în sensul unei exagerări fie a unei reduceri. Ar fi destul să amintim aici asociațiunea bacilului difteric cu streptococul hemolitic lung sau cu streptococul viridans, care atât clinic cât și experimental, este destul de bine dovedită. Bacilul difteric grefat la un scarlatinos sau o difterie complicată cu o scarlatină sau numai o ușoară angină difterică, la care se asociază un streptococ oarecare, sunt toate exemple care din punct de vedere clinic au o evoluție mult mai gravă și uneori o terapie etiologică dificilă.

Bernheim a demonstrat pe cale experimentală, că între bacilii difterici și streptococi, cultivați în bulion, se naște un antagonism care este întotdeauna în defavorul streptococilor, în sensul că produsele secretorii ale streptococilor, uneori chiar a stafilococilor, favorizează înmulțirea bacilului difteric. Pe de altă parte, bacilii difterici cultivați în filtrate sterile de culturi streptococice își măresc apreciabil gradul lor de toxicitate. Cercetări asemănătoare au fost făcute și de alți autori: concluziile lor, sunt în linii generale aceleași. Din toate aceste încercări se desprinde faptul important, că diferitele surse de streptococi utilizate în experiențe, favorizează în mediile de cultură o dezvoltare optimă bacilului difteric, exagerându-i în același timp și toxicitatea.

Fără să susținem că ceea ce se petrece în mediul de cultură se reproduce exact și în cel biologic la om, totuși din aceste experiențe, un fapt se desprinde fără îndoială: și anume că proba experimentală în ce privește asociațiunea bacilului difteric cu streptococul nu este străină de ceea ce se petrece la patul bolnavului.

Dacă în asociațiunea bacilului difteric cu streptococul am asistat la o exagerare a virulenței celui dintâiu, în alte asociațiuni cum este aceea cu pneumobacilul, cu stafilococul, sau pneumococul se petrece un proces invers de atenuare a virulenței. *Papacostas* și *Gaté*, printr'o serie de experiențe, ajung la concluzia că toxina pneumobacilară împiedică atât dezvoltarea în mediile de cultură a bacilului difteric, cât și secrețiunea normală a toxinelor lui. Acest fenomen nu este rezultatul unei simple modificări a Ph-lui mediului de cultură de către pneumobacil, după cum s'ar părea la prima vedere, ci o realitate care își găsește confirmarea și la omul contaminat; dovadă că anginele difterice la care se pune în evidență această asociațiune microbiană prezintă un tablou clinic benign.

În aceeași ordine de idei, *Paul Hillbert*, a constatat că infecțiunile mixte de bacili difterici și stafilococi sunt mai benigne ca infecțiunile pure.

Din puținele observațiuni pe care le-am schițat mai sus reese în mod neîndoelnic că asociațiunile microbiene pot contribui atât la exagerarea cât și la atenuarea virulenței unui microb. Vor trebui să urmeze însă cercetări numeroase pentru a stabili cu precizie condițiunile în care un microb în asociație poate deveni mai virulent sau mai avirulent decât în cultură pură.

Odată stabilit acest lucru rămâne să precizăm în primul rând măsura în care constelația microbiană este identică în sânul aceiași familii, iar în al doilea, dacă agentul patogen în primul pasaj pe acest teren de infecțiune își pierde patogenitatea pentru persoanele cu o constelație identică a florei locale, în urma interferenței acestei asociațiuni. Privind lucrurile în perspectivă observațiilor epidemiologice, suntem încredințați că verificarea experimentală a interpretării lui I. Moldovan va veni să transforme teoria într'un fapt real.



DISCUȚII.

Inercând o reprivire asupra problemelor schițate în paginile anterioare, trebuie să recunoaștem, că epidemiologia difteriei, atât de simplă în aparență este departe de a fi definitiv rezolvată. Pe lângă tabloul diferit pe care îl îmbracă fiecare epidemie de difterie, mai intervin factorii de ordin individual, familial și colectiv a căror clarificare definitivă rămâne încă în sarcina viitorului

Agentul patogen în lumina cercetărilor actuale nu mai poate fi nici el privit ca o unitate microbiologică bine definită. El este reprezentat prin tipuri diferite, care luate fiecare în parte, prezintă caractere microbiologice și epidemiologice deosebite. Aspectul microscopic, creșterea pe medii de cultură, frecvența la purtători și excretori, virulența la om și animale, sunt toate caractere care variază dela un tip la altul.

Am notat în linii generale factorii epidemiologici mai importanți. Dntr'un spirit de schematizare i-am grupat în două categorii mai mari.

În prima categorie am clasificat factorii epidemiologici determinanți, legați de prezența agentului patogen, cari determină și întrețin boala ca fenomen individual și colectiv, iar în a doua, factorii epidemiologici favorizanți cari fără să aibă vre-o importanță etiologică, produc totuși oscilațiuni în curba epidemică.

Din numeroșii factori înșirați în cele două categorii am insistat în diferite ocazii, mai ales asupra eredității ca fiind o problemă de actualitate, apoi asupra factorilor de origine ambientală pe cari îi credem mai verosimili în interpretarea diferitelor fenomene epidemiologice privind colectivitatea, familia și individul.

Problema eredității în difterie, susținută cu multă autoritate de *Hirschfeld* și colaboratorii săi este combătută de majoritatea autorilor. Imunitatea față de boalele infecțioase se datorește,

unui fenomen mult mai complex decât susține acest autor. Ea este subordonată unei serii întregi de împrejurări la cari colaborează atât factorul ambiental cât și individul însuși, în măsura în care el poate primi sau desăvârșii la un moment dat o imunitate.

Nu poate fi moștenită o imunitate durabilă în boalele infecțioase; ea se crează numai în urma intervenției unui antigen specific. Facultatea de a produce anti-corpi poate fi transmisă dela părinți la copii, în sensul că acei părinți care n'au câștigat ca adulți o rezistență față de o intoxicațiune difterică pot transmite, această însușire descendenților. Această categorie de indivizi dovedesc însă, deobicei o lipsă de rezistență față de un mănunchi întreg de boale infecțioase și fac adeseori întreaga gamă de toxinfecțiuni caracteristice copilăriei, reeditându-le cu multă ușurință și la o vârstă mai înaintată.

Rezistența de origine ambientală pare mult mai plausibilă la data actuală. În prezența infecțiunilor oculte și repetate, organismul reacționează prin producerea de anticorpi specifici, cari cu toate că pot să dispară la un moment dat, lasă totuși organismului un fel de sensibilitate de ordin specific, care face ca la cel mai mic stimul exercitat de o infecțiune ulterioară, organismul să reacționeze prompt la crearea unor noi cantități de anticorpi.

Revenind la problema epidemiologiei familiale a difteriei vom întâlni o probă în plus; anume că și în aceste condițiuni speciale ereditatea și constituția identică a indivizilor nu explică rezistența față de intoxicațiunea difterică. Prin prisma acestui fenomen, rezistența se datorește interferenței florei microbiene locale, identică în compoziția ei la membri aceleași familii. Această identitate este desigur rezultatul unei conviețuiri intime de lungă durată, în cadrul unor condițiuni identice de ordin ambiental și alimentar.

Grație acestei interpretări, epidemiologia difteriei se prezintă într'o nouă lumină; nu numai epidemiologia familială dar chiar și epidemiologia generală primește un contur mai clar. Rezistența naturală față de difterie, reducerea virulenței în focare endemice, încetarea spontană de epidemii, valoarea selectivă a bolilor infecțioase, pot lua o nouă orientare, iar seroprofilaxia antidifterică o apreciazabilă simplificare.

CONCLUZII.

1. Difteria întrând în stare virulentă într'o familie, produce în 95% un singur caz de îmbolnăvire.

2. Adăugând cazurile în care se declară îmbolnăviri multiple, simultane sau distanțate de cel mult 48 ore, timpul minim de incubație, acest procent se ridică până la 98.10.

3. Fenomenul se datorește probabil interferenței florei microbiene locale, identică sau cel puțin asemănătoare în compoziția ei la membrii aceleași familii.

4. Acțiunea florei microbiene este de așa natură, încât modifică bacilul difteric în sensul pierderii patogenității pentru restul membrilor familiei.

5. Seroprofilaxia antidifterică, imunitatea naturală, imunitatea câștigată, constituția identică, nu pot servi ca explicație acestui fenomen.

6. În colectivitățile temporare (internate, azile, etc.) acest fenomen nu mai are loc, așa încât nu există nici o abatere dela principiile infecțiilor prin contact.

7. Ereditatea nu este în măsură să explice fenomenul epidemiologiei familiale, după cum susțin unii autori în frunte cu Hirszfeld. Prin cercetări personale și respectând tehnica acestui autor, noi nu am putut verifica importanța factorilor ereditari în geneza fenomenului descris.

8. Dintre interpretările care s'au dat epidemiologiei familiale, interpretarea lui I. Moldovan ne apare ca fiind singura, pe care observația epidemiologică și experimentală o confirmă.

Văzută și bună de imprimat:

Decan:
Prof. Dr. D. MICHAİL

Președintele tezei:
Prof. Dr. I. MOLDOVAN

BIBLIOGRAFIE.

1. *Bălteanu I. și Alexa I., Alexa E.*: Epidemiologia, Profilaxia și tratamentul difteriei. Congr. Naț. de boli contagioase, Craiova, pag. 91. 1934.
2. *Christison H.*: Untersuchungen über das Vorkommen der 3 Typen des Diphtheriebazillus in Berlin und deren Bedeutung. Centralbl. f. Bact. I. T. CXXXIII. pag. 59. 1934.
3. *Clauberg și Pfatz*: Untersuchungen über Diphtheriebazillenträger und ihre seuchenpolizeiliche Auswertung *Klinische Wochenschrift*, pag. 1673. 1936.
4. *Cooper K. E., Happold F. C., Mc.Leod*: Review of the observations which have accumulated with regard to the significance of diphtheria types in the last four years (1931—1935) *Proceed. Roy. Soc. Med. T. XXIX.* pag. 1030. Julie 1936.
5. *Dopter-Lavergne*: *Epidemiologie* vol. III. 1927.
6. *Friedemann*: Das Diphtherieproblem. *Klinische Wochenschrift*. Nr. 10. pag. 433. 1928.
7. *Gundel M. și Liebethuth E.*: Die Diphtheriebazillen II. Diagnose und Typendifferenzierung. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten T. 117, fasc. 1.* pag. 66. 1935.
8. *Gundel M.*: Die Typenlehre in der Microbiologie G Fischer. Jena 1934.
9. *Hanna Hirszfeld, L. Hirszfeld, H. Brokman*: On the Susceptibility to diphtheria (Schickt est pozitive). With reference to the inheritance of blood groups. *The journal of Immunology*, pag. 571. 1924.
10. *Jürgens G.*: *Grundlagen der Epidemiologie*. Berlin 1936.
11. *Moldovan I.*: Die Familienepidemiologie der Diphtherie din Seuchen bekämpfung fasc. 5—6. pag. 188. 1926.
12. *Moldovan I.*: Cercetări asupra epidemiologiei difteriei. *Clujul Medical*, pag. 229. 1924.
13. *Murray I. F.*: 166 cases of diphtheria correlated with the type of B diphtheriae concerned. *Journ. Path. and Bact. T. XLI.* pag. 97. Julie 1935.
14. *Murray I. F.*: The serological relationship of 250 strains of B. diphtheriae. *Journ. Path. and Bact. T. XLI.* uag. 439. Noemvrie 1935.
15. *De Rudder*: Die akuten Zivilisationsseuchen G. Thieme. Leipzig, 1934.
16. *Ramon G.*: Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise son existence son mecanisme. *Revue d'Immunologie. T. II.* pag. 305. 1936.

17. *Papacostas G. și Gaté I.*: Apropos de l'antagonisme entre le bacille diphtérique et le pneumobacille. C. R. de la Soc. de Biologie, T. LXXXV. pag. 869. 1921.
18. *Stallybrass C. O.*: The principles of epidemiology. Routledge, London, 1931.
19. *Turcu T.*: Noui directive în combaterea difteriei și scarlatinei. Bul. Eugenic și Biopolitic. No. 11—12. pag. 268. 1934.
20. *Vonica I.*: Contribuțiuni la studiul epidemiologiei difteriei pojarului și scarlatinei. Teză pentru doctorat în medicină și chirurgie. Cluj, 1925.

