

LE VITAMINE NEI LORO RAPPORTI CON L'OFTALMOLOGIA

I. LE VITAMINE LIPOSOLUBILI

A. JUHÁSZ-SCHÄFFER, Milano.

INDICE

Bibliografia.

Definizione del concetto di vitamina.

PARTE I. — LE VITAMINE LIPOSOLUBILI.

I. LA VITAMINA A :

La natura della vitamina A.

Contenuto di vitamina A nel corpo e nei suoi organi.

Tenore in vitamina A degli alimenti.

Cenni storici sulla malattia da carenza del fattore A.

Quadro clinico della malattia da carenza del fattore A :

1. L'arresto dell'accrescimento.
2. La diminuita resistenza contro le infezioni.
3. Alterazioni cutanee.
4. Il comportamento dell'apparato respiratorio e digerente.
5. Il comportamento delle vie urinarie.
6. Altri organi ghiandolari.
7. Il sistema nervoso.
8. Il sangue.
9. L'occhio nella carenza di vitamina A :
 - a) Emeraldopia.
 - b) Il fondo dell'occhio nell'emeralopia.
 - c) La vitamina A e la rigenerazione della porpora visiva.
 - d) Xeroftalmia e cheratomalacia. Alterazioni degli annessi oculari.
 - e) L'importanza dell'età e del clima nei riguardi della xeroftalmia.
 - f) L'importanza del sesso nei riguardi della xeroftalmia.
 - g) Altri fattori in rapporto con la xeroftalmia.
 - h) Il fegato e il suo rapporto con la carenza di vitamina A.
 - i) L'influsso stagionale. L'effetto della radiazione solare. Altri fattori.

Gli esperimenti su animali.

L'impiego terapeutico della vitamina A.

L'ipervitaminosi A.

II. — LA VITAMINA D.

III. — LA VITAMINA E.

BIBLIOGRAFIA

- ABELIN: Ueber den Antagonismus A-Vitamin: Thyroxin. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 4, 120, 1935.
- ABELIN und SCHÖNENBERGER: Analyse der Dijodthyrosin- und Diätwirkung bei der experimentellen Hyperthyreose. *Ztschr. exp. Med.*, 90, 489, 1933.
- ABELS: Ueber die Wichtigkeit der Vitamine für die Entwicklung des menschlichen fötalen und mütterlichen Organismus. *Klin. Woch.*, 1922, 1,785.
- ABELS: Physiologie des fettlöslichen Vitamins. *Wien. klin. Woch.*, 1927, 1,105.
- ACHILLE: Considerazioni sulla casistica delle affezioni oculari da avitaminosi osservate nella Clinica Oculistica di Napoli dal 1930-1935. *Quad. Nutriz.*, 3, 82, 1936.
- AGDUHR: Changes of the hearth through presence of cod-liver oils in the food. *Acta paediat.*, 5, 319, 1925-1926.
- AGDUHR: Changes in the organism caused by cod-liver oil added to the food. *Acta paediat.*, 6, 165, 1926.
- AGDUHR: Are so-called « A » vitamins in cod-liver oil the cause of its toxic effect on the organism? *Acta paediat.*, 7, 289, 1928.
- AGDUHR: Possible dangers of cod-liver oil. *Brit. Med. Journ.*, 1, 639, 1928.
- AGDUHR and STENSTROM: Appearance of the electro-cardiogram in heart lesions produced by cod-liver oil treatment. *Acta paediat.*, 8, 493, 1929.
- ALESSANDRO: Contributo clinico e sperimentale sull'eziologia della xerosi. *Ann. Ocul.*, 121, 231, 1899.
- ALVAREZ: Bacillémie tuberculeuse et milieux riches en vitamines. *El Sig. Med.*, 95, 4,231, 1935.
- AMAT: Las vitaminas en aplicacion local en oftalmologia. *Gaceta Med. Espan.*, 4, 194, 1936.
- AMENOMIYA: Experimentelle Untersuchungen über die Ausbleichung und Regeneration des Sehpurpurs der Netzhaut im Leben. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 35, 132, 1931.
- ANDERSEN: Ueber die Verhältnisse des Lysozyms bei Xerophthalmie. *Acta paediat.*, 14, 81, 1932.
- ANDERSEN: Ueber Lysozymgehalt in den Tränen bei Xerophthalmie. *Ugeskr. Laeg.*, 1934, 1,351.
- ANDERSON and FRASER: The influence of nutrition on the natural immunity reactions of blood and skin reactions to bacterial toxins. *Journ. Immunol.*, 27, 1, 1934.
- ANDROGUÉ und SENÁ: Augensymphthomæ bei Leberinsuffizienz. *Seman. Méd.*, 1, 106, 1935.
- ARCHANGELSKY: Experimentelle Xerophthalmie (Avitaminose A bei weissen Ratten). *Sbornik v. osn. sorok. nanc. dejat. nauki M. I. Averbach*, 49, 52, 1935. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 36, 635, 1936).
- APPELMANS: Xérosis et héméralopie chez l'adulte. *Soc. Belg. Opht.*, 13 avril 1937. *Arch. d'Opht.*, 1, 912, 1937.
- ARONS and VAN DER RIJST: On the cause of infections in cases of vitamin A deficiency. *Arch. Neerl. Physiol.*, 17, 578, 1932.
- ÁRVAY: Die Wirkung von Ueberfluss an A- und B-Vitamin in der Nahrung. *Pflüg. Arch.*, 214, 421, 1926.

- ASAYAMA: Die ophthalmologischen Betrachtungen über A-Hypervitaminose. *Acta Soc. Opth. Jap.*, 41, 718, 1937. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 38, 643, 1937).
- AUBARET: Sur un cas isolé de syndrome de Bitôt. *Mars. Méd.*, 1, 2, 1929.
- AUGSTEIN: Kriegserfahrungen über Hemeralopie und Augenhintergrund. *Klin. Mbl. Augenh.*, 55, 474, 1915.
- AYKROYD: Vitamin A deficiency in Newfoundland. *Irish Journ. Med. Sci.*, 6, 161, 1928.
- AYKROYD: Functional night-blindness due to vitamin deficiency. *Lancet.*, 1, 824, 1930.
- AYKROYD: Night-blindness due to vitamin deficiency. *Trans. Opth. Soc. Unit. Kingd.*, 50, 230, 1930.
- AYKROYD: International vitamin standards and units. *Ergebn. Hyg.*, 14, 376, 1933.
- AYKROYD and WRIGHT: Red-palm oil in the treatment of human keratomalacia. *Indian Journ. Med. Res.*, 25, 7, 1937.
- BAAS: Ueber eine Ophthalmia hepatica, nebst Beiträgen zur Kenntnis der Xerosis conjunctivæ. *Graefes Arch.*, 40, 212, 1894.
- BARONDES: Glycerol trinitrate (nitroglycerine) in the treatment of hemeralopia (night-blindness). *Brit. Journ. Opth.*, 20, 528, 1936.
- BASU: Tuberkulosis and the deficiency of vitamin A in the diets of the young children in India. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 2, 190, 1933.
- BASU: Tuberkulosis and the deficiency of vitamins. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 91, 1934.
- BASU: Vitamin A and fat metabolism. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 6, 106, 1937.
- BAUMANN and STEENBOCK: Fat soluble Vitamins. The ophthalmogenic properties of certain rations low in vitamin A. *Journ. Nutr.*, 7, 41, 1934.
- BAUMANN, RIISING and STEENBOCK: Fat soluble vitamins. XL. The growth method of determining Vitamin A. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 81, 1934.
- BEN-ADAMANTIADIS: Héméralopie épidémique idiopathique e keratomalacie. *Ann. d'Ocul.*, 162, 449, 1925.
- BENDENRITTER: Keratomalacie-Therapie mit Halsterin. *Orvosi Hetilap.*, 1937, 181. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 38, 555, 1937).
- BELL, GREGORY and DRUMMOND: Studies of the alleged toxic action of cod-liver oil and concentrates of vitamin A. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 2, 161, 1933.
- BIRCH-HIRSCHFELD: Nachtblindheit im Felde. *Ber. d. Opth. Ges. Heidelberg*, 1916, 197.
- BIRCH-HIRSCHFELD: Ueber Nachtblindheit im Kriege. *Graefes Arch.*, 92, 273, 1917.
- BIRCH-HIRSCHFELD: Weitere Untersuchungen über Nachtblindheit im Kriege. *Ztschr. Augenh.*, 38, 57, 1917.
- BIRCH-HIRSCHFELD: Das Fünfpunktadaptometer und seine Anwendung. *Ztschr. Opth. Optik.*, 5, 44, 1917.
- BIRNBACHER: Die epidemische Mangelhemeralopie (sog. essentielle Hemeralopie). S. Karger, Berlin, 1927.
- BIRNBACHER: Ueber den Frühlingsgipfel der epidemischen Mangelhemeralopie und die pathogenetische Bedeutung des Frühjahrs. *Wien. klin. Woch.*, 1928, 140.
- BIRNBACHER und KLAFTEN: Die Hemeralopie der Schwangeren. *Ztsch. Augenh.*, 51, 309, 1923.

- BITÔT : Mémoire sur une lésion conjonctivale non encore décrite coïncidant avec l'héméralopie. *Gaz. Sci. Méd. et Chir.*, 10, 284, 1868.
- BLACKFAN, KENNETH and WOLBACH : Vitamin A deficiency in infants. A clinical and pathological study. *Journ. Pediatr.*, 3, 679, 1933.
- BLEGVAD : Parenteral treatment of xerophthalmia with fat-soluble A. *Acta ophth.*, 1, 172, 1923.
- BLEGVAD : Ueber die Xerophthalmie und ihr Vorkommen in Dänemark in den Jahren 1919-1920. Kopenhagen. Gyldendalske Boghandel, 1923. *Bibl. Laeger.*, 115, 300, 1923.
- BLEGVAD : The parenteral vitamin treatment of keratomalacia. *Ugeskr. Laeger.*, 85, 942, 1923.
- BLEGVAD : Xerophthalmiæ, keratomalacia and xerosis conjunctivæ. *Amer. Journ. Ophth.*, 7, 89, 1924.
- BLISS, LIVERMORE and PRATHER : The relation of vitamin A and vitamin D to urinary calculus formation. *Journ. Urol.*, 30, 639, 1934.
- BLOCH : Fat deficiency disturbances in infants. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 68, 1,516, 1917.
- BLOCH : Der fettlösliche A-Stoff und die Rachitis. *Mon. f. Kinderh. XXV. Festschr. f. Czerny*, 1917.
- BLOCH : Xerophthalmia and dystrophy in infants. *Ugeskr. Laeger.*, 80, 775, 1918.
- BLOCH : Klinische Untersuchungen über Dystrophie und Xerophthalmie bei jungen Kindern. *Jahresb. f. Kinderh.*, 89, III. Folge, 39, 405, 1919.
- BLOCH : Clinical investigation of xerophthalmia and dystrophy in infants and young children. *Journ. Hyg.*, 19, 283, 1921.
- BLOCH : Blindness and other diseases in children arising from deficiency nutrition. *Journ. Dairy Sci.*, 7, 1, 1924.
- BLOCH : Blindness and other diseases in children arising from deficiency nutrition. *Amer. Journ. Dis. Childr.*, 27, 139, 1924.
- BLOCH : Weitere Untersuchungen über mittels A-Vitaminmangel entstandene Krankheiten. *Ugeskr. f. Laeg.*, 85, 783, 1924.
- BLOCH : Light and vitamin A. *Ugeskr. Laeger*, 87, 1,183, 1925.
- BLOCH : Light and the A-body. *Amer. Journ. Dis. Childr.*, 31, 315, 1926.
- BLOCH : Diminished immunity as a sign of lack of vitamin A and vitamin C. *Ugeskr. Laeger.*, 90, 185, 1928.
- BOLL : Zur anatomie und Physiologie der Retina. *Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.*, 4, 1877.
- BOLLER und BRUNNER : Ausscheidung von Vitamin A im Harn. *Klin. Woch.*, 1937, 1,861.
- BOMSKOV und SEEMANN : Ueber eine Wirkung des Vitamins A auf den Mineralhaushalt. *Ztschr. exper. Med.*, 89, 771, 1933.
- BOUNIN et LÉVINSON : Sur la clinique et la pathogénèse de la caroténémie. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 5, 12, 1936.
- BOYD : Nutrition of the normal infant. *Journ. Pediatr.*, 4, 263, 1934.
- BRAUN : Vitamine und Auge. *Ztbl. Ophth.*, 33, 545, 1935.
- BRAUNSCHWEIG : Kurze Mitteilung über die epidemische Hemeralopie im Felde. *Münch. Med. Woch.*, 1915, 308.
- BROWNING : The vitamins. Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 1931.
- BRUGSCH : Erfolgreiche Keratomalaciebehandlung beim Menschen durch Carotin und Vogan. *Deutsch. med. Woch.*, 1933, 325.

- BRUGSCH: Weitere Heilungen von Keratomalacie mit Vitamin A-Präparaten und über die Voraussetzungen einer erfolgreichen Anwendung solcher Mittel. *Münch. Med. Woch.*, 1934, 1.062.
- BRUNN: Beiträge zur Geschichte der Mangelkrankheiten. *Münch. Med. Woch.*, 1937, 223.
- BURROWS: Some factors regulating growth. *Anat. Rec.*, 11, 247, 1917.
- BURROWS and NEYMANN: Studies on the metabolism of cells in vitro. *Journ. Exp. Med.*, 25, 93, 1917.
- BUSCHKE: Merkwürdiger Krankheitsverlauf bei einem mit Carotin behandelten Fall von Ikterus mit Nachtblindheit. *Schweiz. med. Woch.*, 1937, 777.
- BUSSON: Le métabolisme et le rôle de facteur de croissance ou facteur « A » dans l'espèce animale et dans l'espèce humaine. G. Doin, Paris, 1933.
- BUSSON et SIMONNET: Variations de la réserve en vitamine A du foie suivant l'âge chez le chien. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 109, 1,253, 1932.
- CAMERON: Cod-liver oil in external eye affections. *Brit. med. Journ.*, 11, 785, 1936.
- CARSTEN: Ueber Hemeralopia idiopathica mit besonderen Hinblick auf Untersuchung und Behandlung. *Acta ophth.*, 2, 225, 1924.
- CARSTEN: On erythroptosis and xantopsia in hemeralopia. *Acta ophth.*, 5, 18, 1927.
- CASINI: Sulle retinosi pigmentarie ed avitaminosi. *Arch. di Ottalm.*, 42, 3, 1935.
- CHABRE: Les huiles de foie de morue. Leur teneur en vitamin A et D. Masson & Co, Paris, 1936.
- CHARISTONOW: Zur Frage von der Aetiologie der Hühnerblindheit. *Michels Jahresb.*, 24, 346, 1897.
- CHARPENTIER: Das Elektroretinogramm normaler und hemeraloper Ratten. *Acta Ophth.*, Suppl. 1936, 9.
- CHESNEY and McCOORD: Vitamin A of serum following administration of haliver oil in normal children and in chronic steatorrhoea. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 31, 887, 1934.
- CHICK and ROSCOE: Effect of sunlight and diet on milk quality. *Biochem. Journ.*, 20, 632, 1926.
- CHICK and ROSCOE: Influence of diet and sunlight upon the amount of vitamin A and vitamin D in the milk afforded by a cow. *Biochem. Journ.*, 20, 632, 1926.
- CHOU: The effect of vitamin deficiency on light sense in cases of xerosis and pigmentation of the conjunctiva. *Nat. Med. Journ. China*, 16, 365, 1930.
- CHRISTIANSEN: Vitaminmangelkrankheit in Dänemark. *Deutsch. med. Woch.*, 1936, 1,262.
- CHRISTIANSEN: Pellagra, Achylia und Nachtblindheit (kleiner Reisebrief). *Ugeskr. Laeger.*, II, 1,073, 1936. (*Rif. Ztbl.*, 38, 154, 1937).
- COCCHI: Aspetti clinici delle carenza vitaminiche nel bambino. *Studi sassar.* 16, 1, 1938.
- COLLAZO and SANCHEZ RODRIGUEZ: Hypervitaminose A. Die Symptomatologie der durch Fütterung von reinem A-Vitamin an jungen Ratten hervorgerufenen Hypervitaminose A. *Klin. Woch.*, 1933, 1,732.
- COLLAZO und SANCHEZ RODRIGUEZ: Ueber Hypervitaminose A. II. Exophthalmus und Spontanfrakturen. *Ann. Med. Int.*, 2, 647. 1933.

- COLLAZO und SANCHEZ RODRIGUEZ: Hypervitaminose A. II. Exophthalmus und Spontanfrakturen. *Klin. Woch.*, 1933, 1,768.
- COLLAZO, TORRES und SANCHEZ RODRIGUEZ: Das A-Vitamin und der Cholesterinstoffwechsel. *Klin. Woch.*, 1934, 1,678.
- COLLAZO, TORRES und SANCHEZ RODRIGUEZ: Die Hypervitaminose A. Das Vitamin A und der Cholesterinstoffwechsel. III. *Ann. Med. Int.*, 3, 523, 1934. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 32, 468, 1935).
- COLLET et PIERRE: Sur un cas de xérophtalmie chez le chien. *Bull. Soc. Sci. Vét. Lyon.*, 37, 138, 1934.
- COOK and AXTMAYER: Nutrition studies of foodstuffs used in the Puerto Rican dietary. VI. The Vitamin A content of pasteurized milk and native cheese. *Puerto Rico Journ. Publ. Health.*, 9, 90, 1933.
- CORNET: Le xérosis en clinique oculaire. Son nouveau traitement local. (Facteur A liposoluble). *Ann. d'Ocul.*, 171, 484, 1934.
- COWARD: The persistence of vitamin A in plant tissues. *Biochem. Journ.*, 19, 500, 1925.
- COWARD: The vitamin content of margarines. *Lancet.*, 1928, 726.
- COWARD: The influence of vitamin A deficiency on the oestrous cycle of the rat. *Journ. Physiol.*, 67, 26, 1929.
- COWARD, CAMBEN and LEE: The determination of vitamin A by means of its influence on the vaginal contents of the rat. *Biochem. Journ.*, 29, 2,736, 1935.
- COWARD, MORGAN and DYER: The influence of vitamin A deficiency on the oestrous cycle of the rat. *Journ. Physiol.*, 69, 349, 1930.
- CRIMM and SHORT: Vitamin A deficiency in the dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 118, 477, 1937.
- CRITCHLEY, MACDONALD and MEADOWS: Xerostomia and Xerophthalmia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 26, 308, 1933.
- CVETOJEVIĆ: Hemeralopie in unserer Armee. *Vojno-san. Glasnik.*, 7, 23, 1936. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 37, 251, 1937).
- DANIS: L'héméralopie au front belge. *Ann. d'Ocul.*, 156, 347, 1919.
- DAVIS: Xerphthalia, relation of a case. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 98, 1,640, 1932.
- DEBRÉ et BUSSON: Sur la répartition du facteur A dans l'organisme humain. *Soc. Biol.*, 9 déc. 1933.
- DEBRÉ et BUSSON: Teneur en vitamine A des différents laits ou de certains dérivés du lait. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 114, 1,927, 1933.
- DEBRÉ et BUSSON: Sur le métabolisme de la vitamine A. *Press. Méd.*, 18 avr. 1934.
- DEBRÉ et BUSSON: La vitamine A, son métabolisme, son rôle dans certains états pathologiques chez l'homme. *Rev. Franç. Pédiatr.*, 10, 413, 1934.
- DEBRÉ et BUSSON: La vitamine A. *Le Monde Méd.*, 46, 278, 1936.
- DE GUYEA: Beiträge zur Kenntnis der Hemeralopie und der Xerophthalmie als Ernährungsstörungen. *Graefes Arch.*, 29, 166, 1883.
- DE HAAS: On Keratomalacia in Java and Sumatra (in particular upon the Karo plateau) and in Holland. *Meded. Dienst. Volksges. Nederl. Ind.*, 20, 1, 1931.
- DERKAČ: Keratomalacie bei Erwachsenen als Vorbote des Todes. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 96, 380, 1936.

- DERKAČ : Keratomalacia luetica bei Erwachsenen. *Klin. Mtsbl. Augenh.*, 78, 386, 1927.
- DE TROJ : La vitamina A nella cura di infezioni varie in bambini con e senza avitaminosi A. *Pediat. Riv.*, 42, 1,065, 1933.
- DE VILLIERS : Xerophthalmia and its treatment. A new indication for a central tarsorrhaphy. *South Afric. Med. Journ.*, 9, 18, 1935.
- DIACONO : L'œil dans les avitaminoses. L. Hardy, Paris (senza data).
- DINULESCU und NESTIANU : Ueber einen Fall des Bitotschen Symptomkomplexes. *Cluj. Med.*, 8, 493, 1927. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 19, 387, 1927).
- DOMAGK und DOBENECK : Ueber histologische Befunde bei der Ueberdosierung mit Vitamin-A-Konzentrat. *Virchows Arch.*, 290, 385, 1933.
- DOR : Strabisme et avitaminose. *Bull. Soc. Franç. Ophthalm.*, 46, 431, 1933.
- DORÉ : Amblyopie crépusculaire de fatigue chez un azotémique d'alarme, hypochlorémique global. Hépatorésistance. Possibilité d'accidents cutanés d'hypervitaminose A. *Arch. Mal. Reins*, 10, 563, 1936.
- DÖTSCH : Keratomalacie und Xerose bei Kindern. *Graefes Arch.*, 49, 2, 1900.
- DRIGALSKI : Ueber Carotin-Vitamin A im menschlichen Körper. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 37, 1934.
- DRIGALSKI : Ueber lokale Vitaminwirkung bei Lebertranverbänden. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 26, 1934.
- DRUMMOND : Researches on the fat-soluble accessory substance. Observations upon its nature and properties. *Biochem. Journ.*, 13, 81, 1919.
- DRUMMOND : Cod-liver oil. *Journ. Soc. Chem.*, 43, 928, 1924.
- DRUMMOND : New facts concerning the fat-soluble vitamins. *Lancet.*, 1926, 272.
- DRUMMOND, AHMAD and MORTON : Further observations on the relation of carotene to vitamin A. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, 49, 291, 1928.
- DRUMMOND and BAKER : Further studies of the chemical nature of vitamin A. *Biochem. Journ.*, 23, 274, 1930.
- DRUMMOND, COWARD and WATSON : Researches on vitamin A. Note on the factors influencing the value of milk and butter as sources of vitamin A. *Biochem. Journ.*, 15, 540, 1921.
- DRUMMOND and ZILVA : Studies of the nutritive value of the edible oils and fats. The oil-bearing seed and crude vegetable oils and fats. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, 41, 125, 1922.
- DUMONT : Contribution à l'étude des syndromes d'avitaminose. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 14, 49, 1934.
- EDDY and KELLOGG : The place of the banana in the diet. *Amer. Journ. Publ. Health.*, 17, 27, 1927.
- EDMUND : Ueber Hemeralopia idiopatica mit besonderem Hinblick auf Untersuchung und Behandlung. *Acta ophth.*, 2, 225, 1924.
- EDMUND : Some methods of testing dark vision. *Acta ophth.*, 3, 153, 1926.
- EDMUND and CLEMMESSEN : On deficiency of A vitamin and visual dysadaptation. Lewin & Munksgaard, Copenhagen, 1936.
- EDMUND und CLEMMESSEN : On parenteral A vitamin treatment of dysadaptation (nyctalo-hemeralopia) in some pregnant women. *Acta Med. Scand.*, 89, 69, 1936.
- EDMUND and CLEMMESSEN : On the deficiency of A vitamin and visual dysadaptation. II. Lewin & Munksgaard, Copenhagen, 1937.

- VAN EEKELLEN, EMMERIE und WOLFF: Ueber die Diagnostik der Hypovitaminosen A und C durch die Bestimmung dieser Vitamine im Blut. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 6, 150, 1937.
- VAN EEKELLEN und DE HAAS: Karotin und Vitamin A in Frauenmilch, bes. im Colostrum. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 14, 2,671, 1934.
- ELIZALDE: Ein Fall von Xerophthalmie. *Arch. Argent. Pediat.*, 5, 316, 1934. (*Rij. Ztbl. Opth.*, 32, 546, 1935).
- ÉMERIQUE: L'absorption et l'élimination des lipides au cours de la carence en vitamine A. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 14, 305, 1932.
- ÉMERIQUE: L'avitaminose A et la composition chimique de l'animal. *Compt. rend. Acad. Sci.*, 3, 243, 1934.
- ENDER: Ueber den Unterschied im A-Vitamingehalt der Kuh- und Stierleber. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 247, 1934.
- ERDMANN: Einige Gedanken über Zellwucherungen in weitestem Sinne nach experimentellen Erfahrungen der in-vitro-Kultur. *Med. Klin.*, 1923, 30.
- ERDMANN: Die Beziehungen der Zellen und Körpersäfte zueinander nach Erfahrungen der in-vitro-Kultur. *Deutsch. med. Woch.*, 1924, 1,108.
- V. EULER und ADLER: Beobachtungen über Sehpurpur. *Ark. Kemi. Mineral., Geol.*, 11 B., 20, 1934.
- V. EULER, KARRER, KLUSSMANN und MORF: Spektrometrische Messungen an Carotinoiden. *Helv. Chim. Acta*, 15, 502, 1932.
- V. EULER, KARRER und ZUBRYS: Wachstumsversuche mit Carotinoiden. *Helv. Chim. Acta*, 17, 24, 1934.
- V. EULER und KLUSSMANN: Studien an Wachstumswirkungen und Carotinoiden. *Ark. Kemi. Mineral., Geol.*, 10 B, 1, 1931.
- V. EULER und KLUSSMANN: Carotinoide und Hormone im Sexualsystem. *I. Biochem., Ztschr.*, 250, 1, 1932.
- V. EULER und KLUSSMANN: Zur Kenntnis der Rolle der Carotinoide im Tierkörper. *Biochem. Ztschr.*, 256, 11, 1932.
- V. EULER und RYDBOM: Antirachitische Wirkungen und Wachstumswirkungen an Ratten durch Blutsterin und Sterylphosphate. *Acta Med. Scand.*, 68, 371, 1928.
- V. EULER und STEFFENBERG: Zur Kenntnis der Wachstumsfaktoren. *Hoppe-Seylers Ztschr. f. phys. Chem.*, 155, 270, 1926.
- V. EULER und VIRGIN: Carotinoide und Vitamin A im Blutserum und in Organen höherer Tiere. *Biochem. Ztschr.*, 245, 252, 1932.
- V. EULER und WIDDELL: Der Einfluss von A- D-Ueberschüssen auf das Wachstum von Ratten. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 144, 132, 1925.
- EVANS: On an invariable and characteristic disturbance of the reproductive function in animals reared on a diet poor in fat-soluble vitamin A. *Anat. Rec.*, 23, 17, 1922.
- EVANS: On the existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction. *Proc. World's Dairy Congr., Washington*, 2, 1,027, 1923.
- EVANS: Testicular degeneration due to inadequate vitamin A in cases where E is adequate. *Amer. Journ. Physiol.*, 99, 477, 1932.
- EVANS, BURR (and ALTHAUSEN): The antisterility vitamine fat soluble E. *University of California Press. Berkeley*, 1927.
- EZICKSON and FELDMAN: Signs of vitamin A deficiency in the eye correlated with urinary lithiasis. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 109, 1,706, 1937.

- FALCONER and PEACHEY: Blood counts in vitamin A deficiency disease, with especial reference to the platelets. *Amer. Journ. Physiol.*, 76, 145, 1926.
- FASOLD und PETERS: Ueber die Bedeutung des Uebertrittes des Vitamin A in die Milch. *Münch. med. Woch.*, 1933, 1427.
- FEIG: Bemerkungen über die Nachtblindheit bei den Versicherten der Krankenkasse von Tarnow. Tarnow, 1928.
- FERNANDEZ-ALDAVE und COLOMA: Ein Fall von Bidehautxerosis (Bitotsche Flecken). *Arch. Oftalm. Hispan. Amer.*, 34, 431, 1934. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 32, 547, 1935).
- FINDLAY: A contribution to the aetiology of experimental keratomalacia. *Brit. Journ. Exp. Pathol.*, 6, 16, 1925.
- FINDLAY und McLEAN: The bactericidal action of the blood in certain dietary deficiencies. *Biochem. Journ.*, 19, 63, 1925.
- FINUCCI: Sulla reazione consecutiva a cauterizzazione della cornea in cavie in avitaminosi. *Arch. Ital. Chir.*, 39, 519, 1935.
- FINUCCI: Rigenerazione patologica e reazione infiammatoria nell'ipervitaminosi (A). *Arch. Ital. Chir.*, 41, 480, 1935.
- FOSTER: Vitamins in ophthalmology. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 29, 755, 1936.
- FRANSEN: Hemeralopia as an early criterion of A avitaminosis and clinical symptoms and treatment of his disease. *Acta ophth.*, 1935. Supplem. V.
- FRANK: Folge einseitiger Vitaminfütterung (Fakt. A) und ihre Korrektur durch Herstellung einer bestimmten Korrelation der Vitamine. *Mon. Kinderh.*, 25, 231, 1925.
- FRANK: Vitamine und Infektion. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 1, 51, 1932.
- FRANK: Ueber die Beziehungen des Lysozyms zur A-Avitaminose. *Mtschr. Kinderh.*, 60, 345, 1934.
- FRANK: Beitrag zur Haematologie der A-Avitaminose. *Mtschr. Kinderh.*, 60, 350, 1934.
- FRANK: Zur Frage der Resistenzverminderung bei der A-Avitaminose. *Med. Klin.*, 1935, 468.
- FRANK: Experimentelle Untersuchungen zur A-Avitaminose. *Med. Klin.*, 1936, 1.077.
- FRANK: Untersuchungen über experimentelle Beeinflussung der Vitamin-A-Mangelkrankheit. *Arch. Kinderh.*, 110, 91, 1937.
- FRAZIER und PILLAT: Melanin pigment of the skin and conjunctiva in avitaminosis A in man. *Chinese Journ. Physiol.*, 11, 247, 1937.
- FREISE, GOLDSCHMIDT und FRANK: Experimentelle Beiträge zur Aetiologie der Keratomalacie. *Mon. Kinderh.*, 12, 687, 1914.
- FREYTAG and SMITH: The unsaponifiable lipids of beef liver. I. Methods of separation; crystallin fraction. *Journ. Biol. Chem.*, 100, 309, 1933.
- FREYTAG and SMITH: The unsaponifiable lipids of beef liver. II. Vitamins A and E; Antioxygens. *Journ. Biol. Chem.*, 100, 319, 1933.
- FRIDERICIA und HOLM: Ueber das Auftreten von Nachtblindheit mit Xerophthalmie und den Einfluss des A-Vitaminmangels auf die Erneuerung des Sehpurpurs. *Bibl. j. Laeger.*, 115, 441, 1923.
- FRIDERICIA and HOLM: Experimental contribution to the study of the relation between night blindness and malnutrition. Influence of deficiency of fat-soluble A-vitamin in the diet on the visual purple in the eyes of rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 73, 63, 1925.

- FRISCH und WILLHEIM: Ueber Beeinflussung der Muskelglykolyse durch Carotin. *Biochem. Ztschr.*, 272, 332, 1934.
- FRONTALI: Infezioni delle vie urinarie in carenza di vitamina A. *Riv. Clin. Pediat.*, 3, 505, 1926.
- FUCHS: Ueber den Einfluss ultravioletter Strahlen auf die idiopathische Hemeralopie und Keratomalacie nebst einigen Bemerkungen über Beri-Beri. *Klin. Woch.*, 1927, 809.
- FUCHS: Ein Fall von weisspunktirten Fundus bei Hemeralopie mit Xerose. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 1928.
- FUCHS: Ophthalmologisches und Medizinisches aus den Tropen. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 94, 244, 1935.
- FUCHS und PILLAT: Keratomalacie. *Ztschr. Augenh.*, 49, 134, 1922.
- FUJIHIRA: Aetiologie der idiopathischen Hemeralopie bei Soldaten. *Jahresv. Jap. Ophth. Ges. Kyoto*, 1922 (*Rif. Ztschr. Augenh.*, 9, 93, 1923).
- FUJIMAKI: The formation of urinary and bile duct calculi in animals fed on experimental rations. *Jap. Med. World.*, 4, 29, 1926.
- FUMAGALLI: Sulla patogenesi dell'emeralopia essenziale. *Ann. di Ott.*, 21, 342, 1872.
- FUNK: Die Vitamine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen. J. A. Barth, Wiesbaden, 1924.
- FUNK: Histoire et conséquence pratique de la découverte des vitamines, Vigot, Paris, 1924.
- GAETHGENS: Ueber die Ausscheidung von Vitamin A in der Gravidität. *Klin. Woch.*, 1937, 1,043.
- GAMA LOBO: Brasilianische Augenentzündung. Uebersetzt von Ullersperger. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 4, 65, 1866.
- GARTEN: Ueber die Veränderungen des Sehpurpurs durch Licht. *Graefes Arch.*, 63, 112, 1906.
- GARTEN: Die Veränderungen der Netzhaut durch Licht. *Graefe-Saemisch' Handb.*, Bd. III. Teil I. Kap. 12, 1907.
- GIZA: Memorial Ophthalmic Laboratory. *Annual report 5-11*. Cairo, 1930-1936.
- GLÜH: Experimentelle Untersuchungen über Sehpurpurbildung bei Ikterus am Kaninchen. *Ztschr. Augenh.*, 64, 69, 1928.
- GOLDBLATT and BARNETT: Carotène and vitamin A. *Ann. Biol.*, 2, 140, 1933.
- GOLDBLATT and BENISCHER: Vitamin A deficiency and metaplasia. *Journ. Exp. Med.*, 46, 699, 1927.
- GOLDBLATT and SOAMES: Study of rats on a normal diet irradiated dayly by the mercury-vapeur quartz lamp or kept in darkness. *Biochem. Journ.*, 17, 294, 1923.
- GOLDSCHMIDT: Experimenteller Beitrag zur Aetiologie der Keratomalacie. *Graefes Arch.*, 90, 354, 1915.
- GOLDSCHMIDT: Zur Frage der Kataraktbildung bei Vitaminmangel. *Klin. Woch.*, 1927, 635.
- GONZALÈS: L'hormone du foie et de l'héméralopie essentielle épidémique. *Rev. Cuban. Opht.*, 4, 3, 1922.
- GONZALÈS: Insuffisance surrénale aiguë et avitaminose. *Ann. Mex. Oft. y Oto-Rhin.-Lar.*, 7, 33, 1928.

- GONZALÈS: Deficiency diseases in keratomalacia. *Ann. Mex. Oft. y Oto-Rhin.-Lar.*, 7, 3, 1928.
- GOREZYCKI: A propos d'un cas d'héméralopie traitée par le « Redoxon ». *Schweiz. med. Woch.*, 1937, 250.
- GOW: Some clinical observations on cases of keratomalacia in Manchuria. *Chin. Med. Journ.*, 48, 885, 1934.
- GRAEFE: Beiträge zum Wesen der Hemeralopie. *Graefes Arch.*, 5, 112, 1859.
- GRALKA: Ueber gehäuftes Auftreten von Keratomalazie. *Mtschr. Kinderh.*, 26, 217, 1923.
- GRALKA und ARON: Die akzessorischen Nährfaktoren. *Biochem. Ztschr.*, 126, 147, 1922.
- GRALKA und REIMOLD: Leberuntersuchungen bei Nährschäden und Ernährungsstörungen. *Jahrb. f. Kinderh.*, 115, 127, 1927.
- GREEN and MELLANBY: Vitamin A as an anti-infective agent. *Brit. Med. Journ.*, 1928, 691.
- GREEN and MELLANBY: The anti-infective action of carotene. *Brit. Journ. Exp. Path.*, 11, 81, 1930.
- GROSSMANN: Ueber die im Frühjahr 1912 in der Provinz Sachsen und in Thüringen beobachteten Fällen von Hemeralopia epidemica und Xerosis conjunctivæ epithelialis. *Inaug. Diss. Halle*; Köester & Schell, Marburg, 1913.
- GUILBERT and HART: Storage of vitamin A in cattle. *Journ. Nutrit.*, 8, 25, 1934.
- GUILBERT and HINSHAW: Vitamin A storage in the livers of turkeys and chickens. *Journ. Nutrit.*, 8, 45, 1934.
- GYÖRGY: Ueber Rachitis und Tetanie. *Jahrb. Kinderh.*, 102, 3, 1923.
- GYÖRGY: Die Grundlagen der Vitamin-D-Therapie. Vortrag: Der Weg zur rationellen Therapie. Leipzig 2. August 1932. Thieme, Leipzig, 1932.
- HALE: The relation of vitamin A to anophthalmos in pigs. *Amer. Journ. Ophth.*, 18, 1,087, 1935.
- HAMBURGER: Ueber Keratomalacie bei Kindern. *Ztschr. Augenh.*, 49, 134, 1922.
- HAMBURGER: Ueber Keratomalacie bei Kindern. *Deutsch. med. Woch.*, 1923, 1,301.
- HANKE: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutbakterizide und des Blutchemismus durch die Vitamine A und D. *Inaug. Diss. Marburg*, 1934.
- HARRIS and MOOR: Hypervitaminosis and vitamin balance. *Biochem. Journ.*, 22, 1,461, 1928.
- HARRIS and MOOR: Hypervitaminosis and vitamin balance. *Lancet.*, 1928, 892.
- HARRIS and MOOR: Hypervitaminosis and vitamin balance. IV. An instance of vitamin balance. *Biochem. Journ.*, 23, 1,114, 1929.
- HART DE RUYTER: Investigations into the histology of the A-avitaminosis. I. *Acta Brev. Neerl. Physiol.*, 4, 122, 1934.
- HART DE RUYTER: Investigations into the histology of the A-avitaminosis. II. *Acta Brev. Neerl. Physiol.*, 4, 124, 1934.
- HART DE RUYTER und ROSENTHAL: Primär-Effekte, Sekundär Effekte und unspezifische Effekte bei der experimentellen A-Avitaminose der Ratten. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 5, 169, 1936.

- HAUROWITZ: Vitamin A und Sehpurpur. Ein Beitrag zur Kenntnis der Hemeralopie. *Med. Klin.*, 1933, 1,148.
- HAUROWITZ: Neuere Ergebnisse der Vitaminforschung. *Med. Klin.*, 1927, 16.
- HAYASHI: Experimentelle Studien über die Entstehung des Xerophthalmus beim Kaninchen. *The Tohoku Journ. Exp. Med.*, 3, 107, 1922. (*Rif. Klin. Mtbl. Augenh.*, 70, 258, 1923).
- HEINICKE: Avitaminose und Resistenz gegen Infektionskrankheiten. *Ztschr. Immun.*, 83, 245, 1934.
- HEINSIUS: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Vitamin-A auf die Regeneration des Hornhautepithels. *Graefes Arch.*, 136, 103, 1936.
- HEMBD: Zur Bewertung der Hefe und ihrer Heilfaktoren (Vitamin R). *Die Volksern.*, 2, 14, 1929.
- HENRIKSEN: General cell degeneration as a result of vitamin A deficiency. Cod-liver oil in large dosis. *Acta paediat.*, 8, 397, 1929.
- HERRENSCHWAND: Zur epidemischen, idiopathischen Hemeralopie. *Arch. Augenh.*, 73, 133, 1916.
- HERZBERG, ARCHANGELSKI und FAVIUS-GORDON: Zur pathologischen Anatomie der Avitaminose A. *Sowiet Klin.*, 19, 638, 1935. (*Rif. Ztschr. f. Vitaminsf.*, 4, 149, 1935).
- HESS: Kurzer Bericht über Hemeralopie. *Arch. Augenh.*, 62, 50, 1909.
- HESS: The prevention and cure of rickets by sunlight. *Amer. Journ. Publ. Health*, 12,104, 1922.
- HESS: Antirachitic activity of irradiated cholesterol, ergosterol and allied substances. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 89, 337, 1927.
- HESS and ANDERSON: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. *Journ. Biol. Chem.*, 74, 651, 1927.
- HESS and KIRBY: Incidence of xerophthalmia and night blindness in U. S. Gange of vitamin A deficiency. *Amer. Journ. Pub. Health.*, 23, 935, 1933.
- HESS, LEWIS and BARENBERG: Does our dietary require vitamin A supplement? *Journ. Amer. Med. Ass.*, 101, 657, 1933.
- HESS, MCCANN and PAPPENHEIMER: Rachitisme expérimental chez le rat. Inefficacité de la carence en vitamine A. *Journ. Biol. Chem.*, 47, 395, 1921.
- HESS, WEINSTOCK and SHERMAN: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. *Journ. Biol. Chem.*, 66, 145, 1925.
- HESS, WEINSTOCK and SHERMAN: Antirachitic value of irradiated cholesterol. *Journ. Biol. Chem.*, 70, 123, 1926.
- HESS and WINDAUS: The development of marked activity in ergosterol following ultra-violet irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 24, 461, 1927.
- HESS and WINDAUS: Marked activity in ergosterol following ultra-violet irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 24, 471, 1927.
- HETLER: The development of xerophthalmia and the keratinisation of epithelial tissue on withdrawal of vitamin A from the diet of the monkey (*Macacus rhesus*), guinea pig, rabbit and adult albino rat. *Journ. Nutrit.*, 8, 75, 1934.
- HETLER and JAMES: The influence of dietary deficiency in the transmissibility of trachoma to monkeys. *Amer. Journ. Ophth.*, 17, 1,048, 1934.
- HIPPEL: Kurzer Bericht über das Ergebnis einer Umfrage betreffend das gehäufte Vorkommen von Hemeralopie mit Xerose im Frühjahr 1912. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 51, 603, 1913.

- HIRO und YAMADA: Die Masern und die Keratomalacie. *M Schr. Kinderh.*, 65, 438, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 37, 179, 1937).
- HITOMI: Ueber zwei Fälle von Keratomalacie. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 39, 645, 1935. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 36, 295, 1936).
- HOAT: Das Vorkommen von Xerophthalmie in einigen Gegenden Dessas der Regentschaft Keboemen. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië*. I, 1,101, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 37, 177, 1937).
- HOHLWEG und DOHRN: Kolpokeratose. ein Test für Vitamin A. *Ztschr. Exp. Med.*, 71, 762, 1930.
- HOJER: Changes in the hearth through the presence of cod-liver oil in the food. *Acta paediat.*, 6, 180, 1927.
- HOLLWICH: Hemeralopie mit Augenhintergrundsbefund. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 98, 389, 1937.
- HOLM: Sur la xerophthalmie du rat. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 87, 463. 1922.
- HOLM: Beobachtungen über Xerophthalmie bei Ratten. *Graefes Arch.*, 111, 79, 1923.
- HOLM: Demonstration von Sehpurpur und von Ratten mit Xerophthalmie. *Hospitalstid.*, 67, 40, 1924.
- HOLM: Demonstration of hemeralopia in rats nourished on food devoid of fat-soluble A-vitamin. *Amer. Journ. Physiol.*, 73, 79, 1925.
- HOLM: Vitamins A, D and E and the oxidation of fats and oils. *Science (N. Y.)*, 67, 424, 1928.
- HOLM: Demonstration of vitamin A in retinal tissue and a comparison with the vitamin content of brain tissue. *Acta ophth.*, 7, 146, 1929.
- HOLSTHAUSEN: Zur Entstehung der Keratomalacie. *Arch. Kinderh.*, 109, 34. 1936.
- HOLTZ: Kalktherapie und AT 10. *Deutsch. med. Woch.*, 1934, 560.
- HOLTZ: Wann ist eine Tetanie mit AT 10 zu behandeln? *Deutsch. med. Woch.*, 1934, 1830.
- HOLTZ: Welche Störungen im Nerven und Kreislaufsystem lassen durch AT 10 beseitigen? *Med. Welt.*, 1937, 6.
- HOLTZ und KRAMER: Wirkungsweise, Indikation und Gefahren von AT 10. *Therapie d. Gegenwart.*, 1936, H. 6-7.
- HOPKINS: Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *Journ. Physiol.*, 49, 425, 1912.
- HOPKINS: Diseases due to deficiencies in diet. *Lancet.*, 1913, 1,309.
- HOPKINS: The present position of the vitamin problem. *Brit. Med. Journ.*, 2, 691, 1923.
- HORI: Zur Anatomie einer Ophthalmia hepatica. *Arch. Augenh.*, 31, 393, 1895.
- HORN und SÁNDOR: Ueber lokale Verwendung von A-Vitamin bei der Behandlung von Wunden. *Orvosi Hetil.*, 78, 261, 1934. (*Rif. Ztschr. f. Vitaminj.*, 3, 286, 1934).
- HORN und SÁNDOR: Ueber lokale Verwendung von A-Vitamin. *Deutsch. med. Woch.*, 1934, 1,018.
- HUME and CHICK: Reports on biological standards. IV. The standardisation of vitamine A. (*Med. Res. Council, spec. Rep. Ser.*, N° 202). His Majesty's stat. off. London, 1935.

- HUME and SMITH: The effect of air which has been exposed to the radiations of a quartz-mercury vapour lamp in promoting the growth of rats. *Biochem. Journ.*, 17, 364, 1923.
- HUME and SMITH: The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats. *Biochem. Journ.*, 18, 1,334, 1924.
- HUME and SMITH: The value of ultra-violet rays in the prophylaxis and cure of rickets in monkeys. *Vet. Journ.*, 83, 368, 1927.
- HULDSCHINSKY: Heilung von Rachitis durch künstliche Hohensonne. *Deutsch. med. Woch.*, 45, 712, 1919.
- HULDSCHINSKY: Die Behandlung der Rachitis durch Ultraviolett-Bestrahlung. *Ztschr. Orthop. Chir.*, 39, 426, 1920.
- HULDSCHINSKY: Die Beeinflussung der Tetanie durch Ultraviolettlicht. *Ztschr. Kinderh.*, 26, 207, 1920.
- IBATA: Ueber die Augenveränderungen bei experimenteller A-Avitaminose an Albino-ratten, insbesondere die durch Lipoidfärbung nachweisbaren Netzhautveränderungen. *Acta Soc. Opth. Jap.*, 34, 1, 1930.
- IMACHI, MARUO und SHINTANI: Ueber einen beriberiähnlichen allgemeinen Symptomkomplex bei Vitamin A-armen Patienten bei Xerophthalmie und idiopathische Hemeralopie. Sowie über die Bedeutung von B-Vitamin in der Pathogenese der eigenartigen chronischen retrobulbären Neuritis d. i. sog. Beriberiamblyopie. *Iber. Kurashiki-Z. hosp.*, 12, 51, 1937. (*Rij. Ztbl. Opth.*, 40, 55, 1938).
- IMAI: Klinische Beobachtungen über vier Fälle von weisspunktierten Fundus bei idiopathischer Hemeralopie mit Xerose. *Acta Soc. Opth. Jap.*, 34, 34, 1930.
- ISHIHARA: Zur Aetiologie der idiopathischen Hemeralopie, bzw. Xerosis conjunctivæ. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 51, 596, 1913.
- ISHIKAWA: Experimentelle Xerosis conjunctivæ und Keratomalacie. *Nippongankagak. Zasshi.*, 1921. (cit. Sugita).
- JACKSON: Congenital blindness. *Amer. Journ. Opth.*, II. s. 20, 642, 1937.
- JAMANAKA: Existiert die Pigmentverschiebung im Retinalepithel im menschlichen Auge? Der erste Sektionsfall von sog. Oguchischer Krankheit. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 73, 782, 1924.
- JANCSÓ und JANCSÓ: Fluoreszenzmikroskopische Beobachtung der reversiblen Vitamin A-Bildung in der Netzhaut während des Sehaktes. *Biochem. Zeitschr.*, 287, 289, 1936.
- JAVILLIER et ÉMÉRIQUE: Le facteur accessoire de l'alimentation dit « facteur A » dans les huiles d'olive brutes et raffinées. *Bull. Soc. Sci. d'Hyg. Alim.*, 17, 420, 1929.
- JAVILLIER et ÉMÉRIQUE: Sur l'activité vitaminique du carotène. *Compt. rend. Acad. Sci.*, 190, 655, 1930.
- JEANS, BLANCHARD and ZENTMIRE: Dark adaptation and vitamin A. A new photometric technic. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 108, 451, 1937.
- JEANS and ZENTMIRE: A clinical method for determining moderate degrees of vitamin A deficiency. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 102, 892, 1934.
- JEANS and ZENTMIRE: The prevalence of vitamin A deficiency among Iowa children. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 106, 996, 1936.

- JEGHERS: Night blindness as a criterion of vitamin A deficiency: Review of the literature with preliminary observations of the degree and prevalence of vitamin A deficiency among adults in both health and disease. *Ann. Int. Med.*, 10, 1,304, 1937.
- JESS: Die Untersuchung über Nachtblindheit an der Front. Ber. 40. *Vers. Ophth. Ges. Heidelberg*, 1916, 210.
- JESS: Nachtblindheit nach Gaserkrankung. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 62, 400, 1919.
- JESS: Zur Frage der Augenhintergrundsbefunde bei Nachtblindheit. *Ztschr. Augenh.*, 82, 177, 1934.
- JOACHIMOGLU und LOGARAS: Ueber das Vorkommen von Nachtblindheit bei Mann und Weib. *Deutsch. med. Woch.*, 1933, 1,043.
- JOACHIMOGLU und LOGARAS: Chemische Verschiedenheiten zwischen Mann und Frau. *Praktika*, 8, 16, 1933. (*Rif. Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 116, 1934).
- JOHN: Sedimentation velocity of blood cells in eye diseases caused by vitamin A deficiency. *Amer. Journ. Ophth.*, III, 14, 590, 1931.
- JOHN: Disturbances of sensibility of cornea and conjunctiva in xerosis and keratomalacia of adults with contribution to explanation of genesis of these diseases. *Arch. Ophth.*, 5, 374, 1931.
- JONES: The relation of the inorganic constituents of a ration to the production of ophthalmia in rats. *Journ. Biol. Chem.*, 75, 139, 1927.
- JONES and NELSON: Vitamin content of ethylene-treated and untreated tomatoes. *Amer. Journ. Pub. Health*, 20, 387, 1930.
- JONES, STEENBOCK and NELSON: Fat-soluble vitamins. The comparative amounts of vitamin A and antirachitic factor in butter fat and cod-liver oil. *Journ. Metab. Res.*, 6, 169, 1930.
- JOYET-LAVERGNE: Contribution cytophysiologique à l'étude du rôle de la vitamine A. *Bull. Soc. Chim. Biol. Paris*, 18, 1,041, 1936.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Die Technik der Gewebezüchtung. — Die physiologischen Forschungsprobleme der Gewebezüchtungen « in vitro ». — Die pathologischen Forschungsprobleme der Gewebezüchtungen « in vitro ». In Bisceglie und Juhász-Schäffer. Die Gewebezüchtung in vitro. Monogr. aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere. XIV. J. Springer, Berlin, 1928.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Arbeiten über das E-Vitamin. I, II, III und IV. *Virchows Arch.*, 281, 4, etc., 1931.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Arbeiten über das E-Vitamin. 5. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 87, 203, 1931.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Das E-Vitamin. *Klin. Woch.*, 1931, 1,364.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Arbeiten über das E-Vitamin. VI. *Virchows Arch.*, 282, 662, 1931; und VII, 286, 834, 1932.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Das E-Vitamin. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 45, 129, 1933.
- JUHÁSZ-SCHÄFFER: Schwangerschaftshemeralopie und A-Vitamin. *Klin. Woch.*, 1938, 407.
- JUNG: Richtlinien zur praktischen Bewertung von vitaminhaltigen Lebens- und Heilmitteln auf Grund des Bedarfes an Vitaminen. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 1, 105, 1932.
- JUSATZ: Vitamin A und Lipidstoffwechsel. *Naturwiss.*, 21, 800, 1933.

- JUSATZ : Die Bedeutung des A-Vitamins für die Entstehung und Bekämpfung von Infektionen. *Deutsch. med. Woch.*, 1934, 573.
- JUSATZ : Untersuchungen über die Beeinflussung des Serumcholesterins durch Vitamin A. *Klin. Woch.*, 1934, 95.
- JUSATZ : Die Bedeutung der Vitamine für die Widerstandskraft des Organismus. *Balneologie*, 2, 355, 1935.
- JUSATZ : Der Einfluss der Vitamine auf den Immunitätszustand des tierischen Organismus. I. Mitt. Die fettlöslichen Vitamine A und D. *Ztschr. Immunit.*, 88, 472, 1936.
- KAGOSHIMA : Experimentelle Untersuchungen über die Xerophthalmie. *Transact. Jap. Path. Soc.*, 12, 164, 1922.
- KAUFMANN und DRIGALSKI : Untersuchungen über Carotin-Vitamin A im menschlichen Organismus. *Klin. Woch.*, 1933, 306.
- KEEFER and YANG : Role of the various vitamins in the reproduction of anæmia. *Nat. Med. Journ. China*, 15, 419, 1929.
- KENTGENS : Een Bijdrage tot de Kennis van de Beteekenis van het Vitamine-A voor het Gezichtsorgaan. *Proefschrift. Univ. Utrecht*, 1938.
- KIHN : Zur pathologischen Anatomie der experimentellen Avitaminosen. In Stepp und György : Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. J. Springer, Berlin, 1927.
- KLAFTEN : Die Hemeralopie der Schwangeren. *Ztschr. Geburtsh. Gynäk.*, 85, 485, 1922.
- KLEMOLA und HOHLWEG : Ueber Vitaminmangel und Keratinisierungsercheinungen. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 4, 249, 1935.
- KLUSSMANN und SIMOLA : Zur Bestimmung der A-Vitaminwirkung mittels der Kolpokeratosemethodik. *Biochem. Ztschr.*, 258, 194, 1933.
- KNÖPFELMACHER : Avitaminosen. *Wien. Klin. Woch.*, 1927, 46.
- KNÖPFELMACHER und REITER : Xerophthalmie und Lebervergiftung. *Ztschr. exp. Med.*, 68, 232, 1929.
- KOESSLER, MAURER and LOUGHLIN : The relation of anæmia, primary and secondary, to vitamin A deficiency. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 87, 476, 1926.
- KOLSKY : Zur Statistik der Hemeralopie im Salzwerk von Dedjuchin. (*Rif. Michel Nagels Jahresb.*, 1886, 375).
- KOTIKAS : Ueber einen Fall von Keratomalacie bei einem Brustkinde. *Mtschr. Kinderh.*, 63, 108, 1935.
- KOTUKA : Concerning the dark adaptation of the eye especially about cone adaptation. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 40, 1,472, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 38, 324, 1937).
- KOUN : On the Keratomalacia. Th. Bord, 1902-1903.
- KOYANAGI : Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen des retinalen Pigmentes bei Cirrhosis hepatis. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 63, 835, 1920.
- KÖNIG und SEBASTA : Beiträge zur immunbiologischen Wirkung des Vitamins A. *Arch. Kinderh.*, 106, 159, 1935.
- KÖTTGEN und ABELSDORF : Die Arten des Sehpurpurs in der Wirbeltierreihe. *Sitz. Akad. Wiss. Berlin*, 38. Juli 1895.
- KRAJEWSKI : Hemeralopie im Heer. *Lekarz Wojskowy*, 21, 397. (*Rif. Ztschr. f. Vitaminf.*, 3, 117, 1934).
- KRAVKOV und SEMENOVSKAJA : Zur Frage der Abhängigkeit der Sehfunktion von längeren Hungern. *Graefes Arch.*, 132, 370, 1934.

- KREIKER: Histologische Veränderungen bei der Xerose. *Ztschr. Augenh.*, 67, 379, 1927.
- KRIENES: Ueber Hemeralopie, speziell akute idiopathische Hemeralopie. Bergmann, Wiesbaden, 1896.
- KUBLI: Zur Lehre von der epidemischen Hemeralopie. *Arch. Augenh.*, 17, 409, 1887.
- KUNZ: Ueber die Wirkung des Vitamin A-Präparates Vogan bei einem Fall von Keratomalazie. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 92, 74, 1934.
- KUWAHARA: Ueber die idiopathische Hemeralopie, bei der zahllose weisse Pünktchen im Augenhintergrunde vorhanden sind. *Acta Soc. Opth. Jap.*, 39, 143, 1935.
- KUWANA: Experimentelle Studie über den Einfluss der A-Avitaminose auf die Regeneration des Sehpurpurs. *Acta Soc. Opth. Jap.*, 38, 1,305, 1934.
- KÜHNAU: Die Bedeutung des Frühjahrs für die Entstehung von Avitaminosen. *Deutsch. med. Woch.*, 1936, 621.
- KÜHNE: Ueber das Vorkommen des Sehpurpurs. *Ztbl. med. Wiss.*, 1877, 257.
- KÜHNE: Chemische Vorgänge in der Netzhaut. *Hermanns Handb. d. Physiologie*. Bd. 3, 235, 1879.
- KÜHNE: Zur Darstellung des Sehpurpurs. *Ztbl. Biol.*, 32, 21, 1895.
- LAGRANGE: Formes cliniques étiologiques de l'amblyopie crépusculaire aiguë. *Bull. Soc. Opht.*, 19, 472, 1929.
- LAGRANGE: L'amblyopie crépusculaire. Doin, Paris, 1930.
- LAMBERTS and YUDKIN: Changes in the para-ocular glands accompanying the ocular lesions, which result from a deficiency of vitamin A. *Journ. Exp. Med.*, 38, 28, 1923.
- LANDOLT: Les troubles de la vision nocturne chez les soldats. *Soc. Opht. de Paris.*, 7, V, 17, 1907.
- LANDOLT: Le syndrome de Bitôt. *Arch. d'Opht.*, 29, 354, 1908.
- LANE: Pratiques in ophthalmology. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 98, 726, 1932.
- LAQUEUR, WOLFF und DINGEMANSE: Ueber den Gehalt der Leber an Vitamin A (im besonderen beim Menschen). *Deutsch. med. Woch.*, 1928, 1,495.
- LASCH und ROLLER: Ueber die Wirkung von Vitamin A auf das Serumcholesterin beim Menschen. *Klin. Woch.*, 1934, 1,534.
- LAUBER: Chirurgie und Vitamine. *Deutsch. med. Woch.*, 1934, 569.
- LEAK: Fat-soluble vitamins in external eye affecticns. *Brit. med. Journ.*, 11, 945, 1936.
- LEBER: Ueber die Xerosis der Conjunktiva und Cornea kleiner Kinder. *Graefes Arch.*, 29, 328, 1883.
- LEBER: Die Netzhauterkrankungen bei Leberleiden. *Graefe-Saemisch Handb. d. ges. Augenh.*, 1916.
- LECEUVRE: De l'héméralopie; sur une épidémie d'héméralopie avec xerosis épithelialis. *Thèse, Paris*, 1896.
- LÉGER: Avitaminose A des poulets. *Bull. Acad. Vét. Franç.*, 9, 119, 1936.
- LIAN SIE BOEN: Ueber Xerophthalmie bei hinreichender Zufuhr von Vitamin A. *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië.*, 73, 105, 1933.
- LIAN SIE BOEN: Untersuchungen über den Vitamin-A-Gehalt des Blutes von Patienten mit Augensymptomen von Avitaminose A. *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië.*, 109, 1,786, 1937.

- PAVIA und DIEZ : Die Vitamine A und C in der Augenheilkunde. *Rev. Otol. Cir. Neur. Sud-Amer.*, 12, 12, 1937. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 38, 565, 1937).
- LOEWENTHAL : A new cutaneous manifestation in the syndrome of vitamin A deficiency. *Arch. Dermat.*, 28, 700, 1933.
- LOEWENTHAL : The manifestations of vitamin A deficiency in man. *Ann. Trop. Med.*, 29, 407, 1935.
- LOPEZ und STEINER : Les avitaminoses A et B chez les oiseaux. *Bull. Mens. Off. Intern. Epizoot.*, 10, 336, 1935.
- LÖHLEIN : Beobachtungen über Nachtblindheit im Felde. *Ber. Opth. Ges. Heidelberg*, 1916, 205.
- LÖHR : Die Behandlung von schlecht heilenden ulzerösen Gliedmasstümpfen mit grossen Gewebsdefekten (nach Verkohlung, Erfrierung und Amputation) mit Lebertran-Gipsverband. *Ztbl. Chir.*, 31, 1,815, 1934.
- LÖHR : « Biologische » Behandlung der örtlichen pyogenen Infektionen. *Schweiz. med. Woch.*, 1935, 927.
- LÖHR, UNGER und ZACHER : Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wundheilung mit Lebertran und die Wirkung seiner Bestandteile. *Munch. med. Woch.*, 1937, 1,859.
- LÖWENSTEIN : Keratomalacie fälschlich mit Vigantol behandelt. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 64, 697, 1935.
- LUCE : The influence of diet and sunlight upon the growth-promoting and antirachitic properties of the milk afforded by a cow. *Biochem. Journ.*, 18, 716, 1924.
- LUCE : Further observations on the influence of sunlight upon the growth-promoting and antirachitic properties of cow's milk. *Biochem. Journ.*, 18, 1,279, 1924.
- LUGLI : Lesioni oculari da avitaminosi A sperimentale. XXXI. Congr. Soc. Oftalm. Ital. Parma, 13, IX, 1932.
- LUGLI : Lesioni oculari di avitaminosi A sperimentale. *Rass. Ital. Ottalm.*, 2, 43, 1933.
- LUNA : Note citologiche sull'epitelio pigmentato della retina coltivato « in vitro ». *Archiv. Ital. Anat.*, 15, 68, 1917.
- MACKAY : Vitamin A deficiency in children. Pt. I. Present knowledge of the clinical effect of vitamin A deficiency, with special reference to children. *Arch. Dis. Childr.*, 9, 65, 1934.
- MACKAY : Vitamin A deficiency in children. Pt. II. Vitamin A requirements of babies : Skin lesions and vitamin A deficiency. *Arch. Dis. Childr.*, 9, 133, 1934.
- MACPHAIL : Night-blindness in railway section labourers, with cases reports. *Ann. Rep. Unit. Fruit. Comp. Med. Dep.*, 18, 172, 1929.
- MACY and OUTHOUSE : The vitamin content of milk used in infant feeding. *Amer. Journ. Dis. Childr.*, 37, 379, 1929.
- MACY, OUTHOUSE, GRAHAM and LONG : Human milk studies. Quantitative estimation of vitamin A. *Journ. Biol. Chem.*, 73, 175, 1927.
- MAIGNON : Etiologie du rachitisme. *Rec. Med. Vét.*, 103, 73, 1927.
- MALMBERG : Some histological changes after cod-liver oil medication. *Acta paediat.*, 3, 364, 1928.
- MANVILLE : Pathologic changes in white rats on diets deficient in vitamin A. *Arch. Int. Med.*, 35, 549, 1925.

- MANVILLE: Variations in the fat-soluble vitamin content of eggs resulting from different methods of preservation. *Amer. Journ. Hyg.*, 6, 238, 1926.
- MAR and REED: Chemical examination of chinese remedies for nightblindness. *Chin. Journ. Physiol.*, 10, 273, 1936.
- MATTIL: The oxidative destruction of vitamin A and E, and the protective action of certain vegetable oils. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 89, 1,505, 1927.
- MATTIL and CLAYTON: The influences of milk rations high and low in fats on sex glands of male albino rats. *Journ. Biol. Chem.*, 63, 27, 1925.
- MATSUOKA: Experimentelle Untersuchungen über die Pigmentierung in der Conjunctiva. I. Ueber die Pigmentierung der Bindehaut bei Erkrankungen durch den Vitamin A-Mangel an Kaninchen. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 38, 99, 1934. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 31, 657, 1934).
- MATSUOKA: Histologische Studien über das Melaninpigment in der Conjunctiva. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 34, 164, 1930.
- McCARRISON: Problems of nutrition in India. *Nutrit. Abstr. Rev.*, 2, 1, 1932.
- McCOLLUM: Lectures on nutrition at the Mayo-Foundation, 1924-1925.
- McCOLLUM: The fat-soluble vitamins. *Ann. Rev. Biochem.*, 5, 379, 1936.
- McCOLLUM and SIMMONDS: The newer knowledge of nutrition. 3. ed. Macmillan Comp. New-York, 1925.
- McCOLLUM, SIMMONDS and BECKER: On a type of xerophthalmia caused by unsatisfactory relations in the inorganic portion of the diet. An ophthalmia not due to starvation of fat-soluble A and curable by its administration. *Journ. Biol. Chem.*, 53, 313, 1922.
- McCOLLUM, SIMMONDS and BECKER: Further studies on the cause of ophthalmia in rats produced with diets containing vitamin A. *Journ. Biol. Chem.*, 64, 161, 1925.
- McCOLLUM, SIMMONDS and BECKER: Studies on « Salt ophthalmia ». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 24, 952, 1927.
- McCOLLUM, SIMMONDS, BECKER and SHIPLEY: Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journ. Biol. Chem.*, 53, 293, 1922.
- McCOLLUM, SIMMONDS, BECKER and SHIPLEY: Studies on experimental rickets. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the line test for vitamin D studies. *Journ. Biol. Chem.*, 65, 97, 1925.
- McCOLLUM, SIMMONDS, KINNEY, SHIPLEY and PARK: Studies on experimental rickets. The effect of diets deficient in calcium and in fat-soluble A in modifying the histological structure of the bones. *Amer. Journ. Hyg.*, 2, 97, 1922.
- McLEOD, BRODIE and MacLOON: The vitamin A, B (B₁), and G (B₂) contents of milk through the year. *Journ. Dairy Sci.*, 15, 14, 1932.
- MEESMANN: Hypokalzämie und Linse. Ein Beitrag zur Behandlung der Tetanie und der Cataracta tetanica mit AT 10 Holtz. Ferd. Enke, Stuttgart, 1938.
- MELLANBY: An experimental investigation on rickets. *Lancet.*, 1919, 407.
- MELLANBY: Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants. *Lancet.*, 1920, 856.
- MELLANBY: Experimental rickets. *Med. Res. Council. Spec. Rep.*, N° 61, 1921.
- MELLANBY: Experimental rickets. The effect of cereals and their interaction with other factors of diet and environment in producing rickets. *Med. Res. Council. Spec. Rep.*, N° 93, 1925.

- MELLANBY: ABMA. Lecture on diet and disease, with special reference to the teeth, lungs and prenatal feeding. *Brit. Med. Journ.*, 1926, 515.
- MELLANBY: Diet and health. *Brit. Med. Journ.*, 1931, 85.
- MELLANBY: Xerophthalmia, trigeminal degeneration and vitamin A deficiency. *Journ. Pathol.*, 38, 391, 1934.
- MELLANBY and GREEN: Vitamine A as an antiinfective agent. *Brit. Med. Journ.*, 1928, 1,043.
- MERZ-WEIGANDT: Ueber epidemisches Auftreten der idiopathischen Hemeralopie. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 71, 362, 1923.
- MEYER: Bericht über 300 Untersuchungen auf Hemeralopie. *Ztschr. Augenh.*, 37, 198, 1917.
- MIESCHER: Der biologische Unterschied zwischen Hormonen und Vitaminen und ihre Verwertung durch den Körper. *Schweiz. med. Woch.*, 1937, 1,037.
- MILANO: Augenaffektionen infolge von Avitaminosen. März 1936. (*Rif. Mtbl. Augenh.*, 98, 112, 1937).
- MONAGHAN: The effect of dietary deficiencies on phospholipoid metabolism. *Journ. Biol. Chem.*, 98, 21, 1932.
- MOOR (D.G.F.): Retrobulbärneuritis and partial optic atrophy as sign of avitaminosis. *Ann. Trop. Med.*, 28, 295, 1934.
- MOOR: Vitamin A and carotene. *Biochem. Journ.*, 23, 803, 1929.
- MOOR: The relation of carotene to vitamin A. *Lancet.*, 1929, 380.
- MOOR: The absence of the liver oil vitamin A from carotene. *Biochem. Journ.*, 24, 692, 1930.
- MOOR: The conversion of carotene to vitamin A in vivo. *Biochem. Journ.*, 24, 696, 1930.
- MOOR: Nutrition studies. *Brit. Med. Journ.*, 1931, 412.
- MORI: Ueber den sog. Hikan, Xerosis conjunctivæ infantum. *Jahrb. Kinderh.*, 59, 175, 1904.
- MORI: The changes in the paraocular glands which follow the administration of diets low in fat-soluble A. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 33, 357, 1922.
- MORI: Primary changes in eyes of rats which result from deficiency of fat-soluble A in diet. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 79, 197, 1922.
- MORI: Statistische Beobachtungen über die Xerosis epithelialis und die idiopathische Hemeralopie. *Nippon Gankokai Zashi*, 1922.
- MORI: The pathology of the pigmentation of bulbar conjunctiva in xerosis epithelialis conjunctivæ. *Journ. Orient. Med.*, 2, 1, 1924.
- MORI: Quelques observations sur le xerosis conjunctivæ et l'héméralopie idiopathique. *Int. Rev. Gen. d'Opht.*, 33, 434, 1924.
- MOURIQUAND et CHAIX: Les glucides favorisent-ils l'évolution de la xérophtalmie expérimentale? *Compt. rend. Soc. Biol.*, 115, 538, 1934.
- MOURIQUAND et NICOLAU: Xérophtalmie avec panophtalmie grave par avitaminose A guérie par 18 gouttes d'huile de foie de morue. *Lyon Méd.*, 1928, 585.
- MOURIQUAND et ROLLET: Héméralopie chez un sujet soumis depuis deux ans à un régime uniforme, privé de corps gras (avitaminose A); guérison par l'huile de foie de morue. *Press. Méd.*, 24 sept. 1929.
- MOURIQUAND, ROLLET et CHAIX: Dystrophie par avitaminose A; stade de début des lésions oculaires. *Soc. Med. Hop. Lyon*, 17 déc. 1929.

- MOURIQUAND, ROLLET et CHAIX: Lésions cornéennes au cours de l'avitaminose A expérimentale. *Soc. d'Opht. de Lyon*, avril 1930.
- MOURIQUAND, ROLLET et COURBIÈRES: Ophtalmie sympathique provoquée par l'ultra-violet au cours de l'avitaminose A. *Compt. rend. Soc. Biol. Paris*, 118, 1,455. 1935.
- MU, FRAZIER and PILLAT: Melanin pigment of the skin and conjunctiva in avitaminosis A in man. *Chin. Journ. Physiol.*, 11, 247, 1937.
- MULLER and SUZMAN: The cholesterol and Vitamin A content of the liver in man. *Arch. Int. Med.*, 54, 16, 1934.
- MULOCK HOUWER: Over Xerophthalmia. 7^e de *Nederl.-Ind. Natuur. Cong.*, 1936.
- MUNEHISA: Studies of metabolism of mineral substances of rabbits by hypervitaminosis A. *Sei-I-Kwai. Med. Journ.*, 48, 4, 1929.
- MUNSELL: The quantitative determination of relative amounts of vitamin A. *Dissertation, Columbia University, New-York*, 1924.
- MUNSELL and BLACK: The assay of a so-called cod-liver oil extract for vitamin A content and calcifying properties compared to cod-liver oil. *Journ. Amer. Pharm. Ass.*, 17, 139, 1928.
- NAKASHIMA and TAKAZAWA: Ueber die Keratomalacie. *Chou-Ganka-Iho*, 26, 1, 1934. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 31, 689, 1934).
- NAGY and INCZE: Das Verhältnis der Hypovitaminose zur Adaptation. *Arch. Augenh.*, 109, 567, 1936.
- NAROG: Beitrag zur Xerosis conjunctivæ und cornææ, der Hemeralopie und Keratomalazie. *Polska Gaz. lek.*, 5, 963, 1926. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 18, 867, 1926).
- NAROG: Contribution à la pathologie du xerosis conjonctival et cornéen et de la kératomalacie. *Arch. d'Opht.*, 45, 25, 1928.
- NAVARRINI und HUBER: Gallensäuren und Urobilin bei der Retinitis pigmentosa. Ihre Bestimmung. *Rev. Med. del Rosario*, 24, 1,093, 1934.
- NĚCHTCH: Etude sur l'héméralopie. *Ann. d'Ocul.*, 155, 172, 1918.
- NELSON, OHRBECK, JONES and TAYLOR: Cod-liver oil for reproduction. *Amer. Journ. Physiol.*, 85, 476, 1928.
- NEUWEILER: Der Gehalt der foetalen und Neugeborenen-Leber an Vitamin A. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 5, 104, 1936.
- NEUWEILER: Der Vitamin A- und Carotingehalt der Frauenmilch. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 4, 259, 1935.
- NICOLAU: Ueber begrenzte avitaminotische Xerosis der Bindehaut. *Cluj. Med.*, 17, 324, 1936. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 37, 243, 1937).
- NIDA: Syndrome de Bitôt et avitaminose. *Ann. d'Ocul.*, 164, 423, 1927.
- NIKOLJOUKINE: L'héméralopie et ses accompagnements. *Wiestnik. Opth.*, XX, J., 1903.
- NISHIYAMA: Komplizierte Hornhauterweichung bei einem mit Muttermilch ernährten Kind. *Journ. Med. Ass. Formosa*, 32, 119, 1933. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 31, 696, 1934).
- NORRIS and CHURCH: The toxic effects of fish-liver oil and the effect of vitamin B. *Journ. Biol. Chem.*, 89, 437, 1930.
- OGUCHI: Ueber die eigenartige Hemeralopie mit diffuser weissgrauer Verfärbung des Augenhintergrundes. *Graefes Arch.*, 81, 109, 1912.

- OGUCHI: Ueber die Einteilung der Hemeralopie, bes. über das Wesen und die Ursache der idiopathischen Hemeralopie. *Nippon Gankakai Zasshi*, Juli 1919. (*Rif. Klin. Mtbl. Augenh.*, 65, 143, 1920).
- OGUCHI: Zur Anatomie der Oguchischen Krankheit. *Graefes Arch.*, 115, 260, 1925.
- OGUCHI: Weitere Mitteilungen über die Oguchische Krankheit. *Graefes Arch.*, 117, 208, 1926.
- OKAMOTO: Studies on experimental xerophthalmia. *Jap. Med. World*, 5, 180, 1925.
- OLCOTT: Vitamin A deficiency in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 30, 767, 1933.
- ONETO: Augenkomplikationen in einem Fall von Werlhof. Essentielle Thrombopenie. *Bol. Inform. Oftalm.*, 4, 215, 1931.
- OSBORN and MENDEL: Further observations on the influence of natural fats on growth. *Journ. Biol. Chem.*, 20, 379, 1915.
- OSBORN and MENDEL: The use of cotton seed as food. *Journ. Biol. Chem.*, 29, 289, 1918.
- OSBORN and MENDEL: Ophthalmia and diet. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 76, 905, 1921.
- OSBORN and MENDEL: Ophthalmia as a symptom of dietary deficiency. *Amer. Journ. Physiol.*, 69, 543, 1924.
- OWEN and HENNESSY: Keratomalacia in liver disease. *Soc. Trop. Med. London*, 25, 367, 1932.
- PAPAGNO: Sulla terapia polivitaminica della cherato-congiuntivite fittentulare. *Ann. Ottalm.*, 63, 288, 1935.
- PFANNENSTIEL: Die normale und durch unspezifische Mittel beeinflusste Serumbakterizidie gegenüber Typhusbazillen. *Ztschr. Immunitätsf.*, 56, 389, 1928.
- PFANNENSTIEL: A summary of recent work on Vigantol. *Lancet.*, 1928, 845.
- PFANNENSTIEL: Vitaminfütterung bei Staphylokokkenerkrankungen der Haut. *Dermat. Woch.*, 92, 489, 1931.
- PFANNENSTIEL: Weitere Versuche über den Einfluss von Vitaminen und Calcium auf experimentelle Staphylokokkeninfektion der Haut. *Ztschr. ges. exp. Med.*, 77, 218, 1931.
- PFANNENSTIEL und SCHARLAU: Tierexperimentelle Studien über die Bedeutung gesteigerter Vitaminzufuhr für die Tuberkulose-therapie. *Beitr. klin. Tuberk.*, 73, 350, 1930.
- PFANNENSTIEL und SCHARLAU: Der Einfluss gesteigerter Vitaminzufuhr auf experimentelle Staphylokokkeninfektion der Haut. *Ztschr. exper. Med.*, 71, 465, 1930.
- PICARD: Un cas de xerosis conjonctivale. *Rev. Méd. de l'Est*, 1, 755, 1928.
- PICK: Zur Behandlung degenerativer Hornhauterkrankungen. *Ztschr. Augenh.*, 92, 230, 1937.
- PILLAT: The main symptoms of the eye in vitamin A deficiency in adult. *Nat. Med. Journ. China*, 15, 614, 1929.
- PILLAT: The general symptoms of the keratomalacia of adults. *China Med. Journ.*, 43, 907, 1929.
- PILLAT: The frequency of deficiency diseases of the eye due to lack of vitamin A in a military camp north of Peiping. *Nat. Med. Journ. China*, 15, 585, 1929.

- PILLAT: Does keratomalacia exist in adults? *Arch. Ophth.*, 2, 256, 1929.
- PILLAT: Ueber Präxerosis und Xerosis corneæ als selbständige Krankheitsbilder der Mangelkrankung des Auges beim Erwachsenen. *Graefes Arch.*, 124, 486, 1930.
- PILLAT: Bakteriologische Befunde bei Präxerosis corneæ. *Graefes Arch.*, 125, 173, 1930.
- PILLAT: Ueber eine eigenartige Pigmentierung der Bindehaut bei den verschiedenen Formen der Vitamin-A-Mangelkrankung der Erwachsenen. *Graefes Arch.*, 127, 575, 1931.
- PILLAT: Zum Nachweis des Vitamin A-Mangels, bezw. der Keratomalaziebereitschaft durch Bakterioskopie der Bindehaut. *Ztschr. Augenh.*, 73, 244, 1931.
- PILLAT: Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei Pigmentierung der Bindehaut der Erwachsenen infolge Vitamin A-Mangel. *Graefes Arch.*, 128, 201, 1932.
- PILLAT: Ueber die Herkunft und Zweck der Pigmentierung der Bindehaut bei Avitaminose der Erwachsenen sowie über den Zusammenhang von, Avitaminose und Nebenniere, 128, 361, 1932.
- PILLAT: Ueber Mumifizierung des Hornhautepithels bei Vitamin A-Mangel. *Ztschr. Augenh.*, 79, 200, 1932.
- PILLAT: Production of pigment in the conjunctiva in night-blindness' prexerosis keratomalacia of adults. *Arch. Ophth.*, 9, 25, 1933.
- PILLAT: Physiologic content of pigment in the conjunctiva of chinese. Some remarks on normal and pathologic pigmentation. *Arch. Ophth.*, 9, 441, 1933.
- PILLAT: La carence de vitamine A. — Maladie générale ectodermique. *Ann. Merck*, 5, 1935.
- PILLAT and CHANG: A study of gastric secretion in various forms of vitamin A deficiency. *Chinese Med. Journ.*, 46, 254, 1932.
- PILLAT and YANG: The blood picture in keratomalacia of adults. *Arch. Ophth.*, 4, 309, 1930.
- PLETNJEV: Vitamin A, die Sehfunktion und Richtungsbewegungen von Küken. *Ztschr. f. Vitaminj.*, 6, 140, 1937.
- POE and FEHLMANN: The comparative vitamin A-content of nut-margarines and butter. *Journ. Dairy Sci.*, 16, 559, 1933.
- POPOVICIU und MIHALESCU: Keratomalacie bei einem natürlich ernährten Säugling. *Cluj. Med.*, 17, 14, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 36, 404, 1936).
- POSSENTI: Afezioni oculari: trattamento curativo con olio di fegato di merluzzo applicato localmente. 5, 16, 1930.
- POULSSON: Das fettlösliche Vitamin. *Deutsch. med. Woch.*, 1926, 3.
- POULSSON: On the effects and medicinal use of cod-liver oil. Fabritius & Sønner, Oslo, 1928.
- POULSSON: Ueber das Vorkommen des antirachitischen Vitamins in Fischleberölen. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 147, 101, 1929.
- POULSSON: Vitaminreserve des männlichen und des weiblichen Geschlechts. *Deutsch. med. Woch.*, 1930, 1688.
- POYALES und MORENO: Avitaminosen des Auges. *An. Hosp. José y Adele*, 2, 231, 1931.

- POYALES und MORENO: Studium der Augenstörungen infolge Abwesenheit der Vitamine und Vitasterole. *Rev. Otol. Cir. Neur. Sud-Amer.*, 6, 376, 1931. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 32, 274, 1935).
- PUSCARIU and NITZULESCU: On the pigmentation of the conjunctiva in normal individuals and in cases of keratomalacia in adults. *Brit. Journ. Ophth.*, 15, 18, 1931.
- RAČEVSKIJ: Provitamin A (Carotin) als entzündungswidriger Faktor bei Augenerkrankungen. *Sovet. Vestn. Oftalm.*, 4, 470, 1934. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 32, 381, 1935).
- RAČEVSKIJ: Die Vitamintherapie in der Augenheilkunde. *Vestn. Oftalm.*, 10, 63, 1937. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 38, 556, 1937).
- RALLI, GRESSER and FLAUM: Effect of experimental diabetes on the cornea of dogs. Its relationship to the administration of vitamin A. *Arch. Ophth.* 14, 253, 1935.
- RANDOIN et NETTER: Le seuil d'activité du carotène pur. Recherches concernant la valeur exacte de l'activité biologique du standard international de vitamine A. *Bull. Soc. Chim. Biol. Paris*, 15, 706, 1933.
- RANDOIN et QUEUILLE: L'évolution de l'avitaminose A peut-elle être influencée par la nature et les proportions des protides du régime de base? *Compt. rend. Acad. Sci. Paris*, 198, 1,942, 1934.
- RATSCHIEWSKIJ: Wässrige Kolloidallösungen des A-Vitamins. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 6, 203, 1937.
- RAUH: Ueber die Einwirkung des AT 10 auf die Linsentrübungen bei der experimentellen Tetanie der Ratten. *Heidelb. Ber.*, 1936, 357.
- REA and DRUMMOND: On the formation of vitamin A from carotene in the animal organism. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 1, 177, 1932.
- RICE, SORY, SMITH, FAED and DRAKE: The effect of diet and vitamins on trachoma. *Amer. Journ. Ophth.* III, 17, 735, 1934.
- RIDEL: Coeliac disease associated with night-blindness and xerosis conjunctivæ. *Trans. Ophth. Soc. Unit. Kind.*, 53, 295, 1933.
- RINALDI: Le vitamine A e D nel trattamento locale di lesioni corneali. (Ricerche sperimentali e cliniche). *Ann. Ottalm.*, 64, 505, 1936.
- RINDELLO: Ueber das Resistenzvermögen der Hornhaut bei der Avitaminose A. *Riv. Bioter. Immun.*, 15, 100, 1936.
- ROBALINHO CAVALCANTI: Nachtblindheit, Zeichen von Avitaminose, beobachtet unter den Haimgesuchten der Dürre des Nordostens. *Arqu. Brasil. Neurol.*, 17, 22, 1934. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 32, 90, 1935).
- ROBERTSON: The vitamins and resistance to infection. *Medicine*, 13, 123, 1934.
- ROMINGER: Vitamine und Infektabwähr. *Ztschr. Volksern.*, 10, 370, 1935.
- ROMINGER: Vitamins and resistance to infection. *Research and Progress*, 3, 48, 1937.
- ROSENHEIM and WEBSTER: A critical study of colour tests suggested for vitamin A. *Lancet.*, 2, 806, 1926.
- ROSENHEIM and WEBSTER: The sources of supply of vitamins A and D. *Nature*, 120, 440, 1927.
- ROSENTHAL: Die Wirkung der Standardkost auf den Leberstoffwechsel bei der experimentellen A-Avitaminose von Ratten. *Arch. Néerl. Physiol.*, 20, 525, 1935.

- ROSENTHAL: Der Stoffwechsel der Rattenleber bei A-Avitaminose. *Arch. Néerl. Physiol.*, 20, 539, 1935.
- ROUSSANOW: Der Fischlebertran, ein fast unfehlbares Mittel gegen die Hemeralopie. *Wratsch.*, 16, 1885. (*Rif. M. Nagels Jahresh.*).
- RUMBAUR: Augenkrankheiten bei Enten unfolge von Avitaminose. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 68, 132, 1922.
- SATANOWSKY: Retinitis pigmentosa und Leberfunktion. *Semana Med.*, 1, 1,238, 1934. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 32, 299, 1935).
- SATANOWSKY: Retinitis pigmentosa und Leberfunktion. *Arch. Oftalm. Buenos Aires*, 9, 203, 1934. (*Rif. Ztbl. Opth.*, 32, 362, 1935).
- SCHAEUNERT und WAGNER: Ueber das Verhalten des Vitamin A-Gehaltes der Butter bei verschiedenen Erhitzungsweise. *Biochem. Ztschr.*, 236, 29, 1931.
- SCHIELE: Ueber den Parallelismus zwischen Hemeralopie und Keratomalacie. *Woch. Ther. Hyg. d. Auges.*, 2, 101, 1907.
- SCHIMMELPFENNIG: Ueber einen Fall von Bindehautxerose mit Keratomalacie. *Arch. Ophth.*, 23, 155, 1897.
- SCHITTENHELM und EISLER: Ueber die Bildung von antirachitischem Vitamin unter Lichtabschluss. *Klin. Woch.*, 1928, 1,118.
- SCHMIDT: Der formgebende Einfluss des Vitamins A auf das Epithel verschiedener Schleimhäute. *Virchows Arch.*, 291, 432, 1933.
- SCHMIDT: Das Scheidenepithel der Ratte bei Avitaminose A. *Münch. med. Woch.*, 1935, 1,428.
- SCHMIDT: Ueber die Pathologie und pathologische Anatomie der Avitaminosen. *Ber. physikal. med. Ges. Würzburg. N. F.*, 60, 79, 1937.
- SCHNEIDER: Die gegenwärtige Bedeutung des Vitamins A für die Klinik. *Mercks Jahresh.*, 48, 42, 1935.
- SCHROEDER: Ueber einige Fortschritte auf dem Gebiete der Vitaminforschung mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Anwendung der Vitamine. *Med. Klin.*, 1936, 1,018.
- SCHTSCHEPOTIEW: Beiträge zur Lehre über die Hemeralopie. *Arch. Augenh.*, 32, 194, 1898.
- SCHÜBEL: Zur Toxikologie der Vitamine. *Med. Welt.*, 11, 705, 1937.
- SCULLICA: Avitaminosi e sindrome xerophthalmica. *Ann. Ottalm. Clin. Ocul.*, 63, 10, 1935.
- SCULLICA e FULCHIGNONI: Il comportamento del fondo dell'occhio nell'avitaminosi A del coniglio. *Ann. Ottalm. Clin. Ocul.*, 65, 427, 1937.
- SCROGGIE VERGERA: Xeroftalmia e cheratomalacia. *Rev. Chil. Pediat.*, 2, 105, 1931.
- SEIDMON and ARNOLD: Influence of vitamin A and B deficiency upon intestinal acid-base equilibrium and bacterial flora. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 29, 393, 1932.
- SEIDMON and ARNOLD: Influence of vitamin A deficiency upon intestinal permeability for bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 29, 488, 1932.
- SEIFRIED: Neuere Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Tieravitaminosen. *Deutsch. Tierärztl. Woch.*, 32, 4, 1935.
- SEIFRIED: Epithelerneuerung bei A-Avitaminose nach Zufuhr von Vitamin A. *Arch. Tierh.*, 69, 250, 1935.
- SEIFRIED: Zur Histogenese der Veränderungen bei A-Avitaminose. *Deutsch. Tierärztl. Woch.*, 45, 450, 1937.

- SELTZKY: Zur Frage der Nachtblindheit. (*Rif. Michel Nagels Jahresb.*, 1886, 375).
- SEYDERHELM: Zur Frage der relativen Avitaminosen (Hypovitaminosen). *Deutsch. med. Woch.*, 1936, 625.
- SHERMAN and MUNSELL: The quantitative determination of vitamin A. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 47, 1,639, 1925.
- SHINDO: Ein seltener Fall der idiopathischen Hemeralopie mit speziellem Hintergrundbefunde. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 34, 56, 1930.
- SIEGL: Vogan bei Behandlung der Keratomalacie im Säuglingsalter. *Med. Klin.*, 1935, 644.
- SIMIZU: Experimentelle Untersuchung über die Nyktalopie bei Neuritis optica axialis. II. Mitt. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 38, 1,653, 1934.
- SIMOLA: Ueber den Komplementgehalt bei A- und C-Avitaminose. *Acta Soc. Med. Fennicae « Duodecim »*, Helsingfors, 1932. Ser. A. 16.
- SIMOLA und KALAJA: Ueber den Einfluss des Vitamins A auf den Fett- und Lipoidstoffwechsel. *Suomen Kemistilehti*, 3, 43, 1935.
- SMITH and MORGAN: The effect of light upon the vitamin A activity and the carotinoid content of fruits. *Journ. Biol. Chem.*, 10, 43, 1933.
- SMITH and WASON: Serological factors of natural resistance in animals on a deficient diet. *Journ. Immun.*, 8, 195, 1923.
- SPENCE: A clinical study of nutritional xerophthalmia and night-blindness. *Arch. Dis. Child.*, 11, 541, 1930.
- SSAWELJEW: Die Nachtblindheit als Folge von Fetthunger. (*Rif. Michel Nagels, Jahresb.*, 1892).
- STARGARDT: Ueber die Störung der Dunkeladaptation. *Graefes Arch.*, 73, 32, 1910.
- STAZ: Vitamin A deficiency and night blindness in Bantu mine workers on the Witwatersrand. *South Afric. Journ. Med. Sci.*, 2, 143, 1937.
- STEENBOCK and BLACK: Fat-soluble vitamins. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *Journ. Biol. Chem.*, 61, 405, 1924.
- STEENBOCK, BLACK, NELSON and HOPPERT: Antirachitic activation by light. *Journ. Biol. Chem.*, 63. Proc. XXV, 1925.
- STEENBOCK, BOUTWELL and KENT: Fat-soluble vitamin. *Journ. Biol. Chem.*, 35, 517, 1918.
- STEENBOCK and COWARD: Fat-soluble vitamins. The quantitative determination of vitamin A. *Journ. Biol. Chem.*, 72, 765, 1927.
- STEENBOCK and NELSON: Fat-soluble vitamin. *Journ. Biol. Chem.*, 56, 355, 1923.
- STEENBOCK, NELSON and HART: Fat-soluble vitamins. The incidence of an aphthemia reaction in dogs fed on a fat-soluble deficient diet. *Amer. Journ. Physiol.*, 58, 14, 1921.
- STEENBOCK and SELL: Fat-soluble vitamin. Further observation on the occurrence of the fat-soluble vitamin with yellow plant pigments. *Journ. Biol. Chem.*, 51, 63, 1922.
- STEENBOCK, SELL and BUELL: Fat-soluble vitamin. The fat-soluble vitamin and yellow pigmentation in animal fats. *Journ. Biol. Chem.*, 47, 89, 1921.
- STEENBOCK, SELL and JONES: Fat-soluble vitamin. The fat-soluble vitamin content of milk. *Journ. Biol. Chem.*, 56, 345, 1923.

- STENSTROM, LOHMANN and HILLSTROM: Effect of cholesterol exposed to Röntgen rays. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 25, 817, 1928.
- STEFF: Versuche über Fütterung mit Lipoidfreier Ernährung. *Biochem. Ztschr.*, 22, 452, 1909.
- STEFF: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoiden für die Ernährung. *Ztschr. Biol.*, 57, 135, 1911.
- STEFF: Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoiden für das Leben. *Ztschr. Biol.*, 59, 366, 1912.
- STEFF: Fortgesetzte Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoiden für das Leben. *Ztschr. Biol.*, 62, 405, 1913.
- STEFF: Ueber Vitamine und Avitaminosen in ihren besonderen Beziehungen zur Augenheilkunde. *Ztbl. Ophth.*, 6, 369, 1922.
- STEFF: Ueber gleichzeitige experimentelle Erzeugung schwerer Xerophthalmie und Rachitis bei jungen Ratten. *Ergebn. Physiol.*, 24, 67, 1925.
- STEFF: Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre. *Verh. d. Ges. Verdauungskr.*, 12, 57, 1934.
- STEFF und GYÖRGY: Die Vitamine und verwandte Krankheitszustände. J. Springer, Berlin, 1927.
- STEFF und KÜHNAU: Die Vitamine. *Klin. Fortbild. Neue Deutsch. Klin. Erg.-Band.*, 1, 41, 1933.
- STEFF, KÜHNAU und SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. F. Enke, Stuttgart, 1937.
- STEVENSON: Cod-liver oil as local treatment for external affections of the eyes. *Brit. Journ. Ophth.*, 20, 416, 1936.
- STOCKER: Keratitis superficialis und Vitamin A. *Schweiz. med. Woch.*, 1936, 335.
- STOLTE: Ueber Keratomalacie. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 68, 739, 1922.
- STRAUSS: Beobachtung bei Hypervitaminose A. *Beitr. pathol. Anat.*, 94, 345, 1934.
- STREBEL: Ueber die experimentell durch fettfreie Ernährung erzeugte Xerophthalmie bei einem an Allergie-Ekzem erkrankten Kleinkind. Ueber A-Vitamin-Therapie bei Hornhaut und Netzhautleiden. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 97, 364, 1936.
- SUGITA: Studien über die physiologische und pathologische Verteilung der lipoiden Substanzen im Auge, speziell in der Netzhaut. *Graefes Arch.*, 115, 68, 1925.
- SURE: Dietary requirements for reproduction. I. The nutritive value of milk proteins from the standpoint of reproduction. *Journ. Biol. Chem.*, 58, 681, 1923.
- SURE: Dietary requirements for reproduction. II. The existence of a specific vitamin for reproduction. *Journ. Biol. Chem.*, 58, 693, 1923-24.
- SURE: Dietary requirements for fertility and lactation. A dietary sterility associated with vitamin A deficiency. *Journ. Agric. Res.*, 37, 87, 1928.
- SURE and CHURCH: Avitaminosis. XIV. Effect of vitamin A deficiency on concentration of blood lipids of albino rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 30, 620, 1933.
- SWEET, LEWIS and KANG: Clinical and anatomic study of avitaminosis A among the Chinese. *Amer. Journ. Diss. Childr.*, 50, 699, 1935.

- SZULC et KOLODZIEJSKA : L'influence de l'avitaminose A sur le développement de l'infection tuberculeuse des rats. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 112, 591, 1933.
- SZULC et KOLODZIEJSKA : Modification du virus tuberculeux chez le rat sous l'influence de la vitamine A du régime alimentaire. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 112, 593, 1933.
- TAI : Hypodermic injections of carotene in the treatment of phlyctenular conditions and vitamine A deficiency diseases in ophthalmology. *Chin. Med. Journ.*, 50, 1,453, 1936.
- TAKAGI : Dunkeladaptation bei Albinos und eine kurze Abhandlung über das Wesen der Oguchischen Krankheit. *Ztschr. Augenh.*, 58, 436, 1926.
- TAKAHASHI : On the nutritive value of fats and lipoids. *Journ. Chem. Soc. Jap.*, 43, 201, 1922.
- TAKAHASHI : On the nutritive value of fats and lipoids. *Journ. Chem. Soc. Jap.*, 44, 547, 1922.
- TAKAHASHI : On the nutritive value of fats and lipoids. *Sci. Papers, Instit. Phys. Chem. Soc. Jap.*, 44, 547, 1922.
- TAKAHASHI and KAWAKAMI : Chemistry of vitamin A. *Journ. Chem. Soc. Jap.*, 44, 590, 1923.
- TAKAHASHI, KAWAKAMI and KITASATO : On the physiological properties of Biosterin (a name given to fat-soluble A) and on its physiological significance. *Sci. Papers, Instit. Phys. Chem. Res. Tokyo*, 3, 81, 1925.
- TAKAHASHI and NAKAMIYA : Physiological significance of Biosterin (so-called vitamin A). *Jap. Med. World.*, 6, 180, 1925.
- TANSLEY : The regeneration of visual purple : its relation to dark adaptation and night-blindness. *Journ. Physiol.*, 71, 442, 1931.
- TANSLEY : Factors affecting the development and regeneration of visual purple in the mammalian retina. *Proc. Roy. Soc. London. Ser. B.*, 114, 79, 1933.
- TANSLEY : The effect of vitamin A deficiency on the development of the retina and on the first appearance of visual purple. *Biochem. Journ.*, 30, 839, 1936.
- TASSONI : Xerosis partiel des deux yeux. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 23, 34, 1932.
- TAUMI : Treatment of hemeralopia. *Ophth. Jaer-Book*, 1925.
- TAUMI : Ueber Blutuntersuchungen bei Hemeralopie und deren Behandlung vom Standpunkt der Vitamintheorie. *Eesti Arst.*, 2, 213, 1923.
- THORSON : Nutritional xerophthalmia. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 103, 1,438, 1934.
- TIJSSSEN : Der Einfluss von Xerophthalmie und anderen häufig vorkommenden Augenkrankheiten auf die Anzahl Blinder in einem Lande. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 54, 52, 1934.
- TIJSSSEN : Die Avitaminose des Auges und ihre Ursachen. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië*, 1936, 2,891. (*Rij. Ztbl. Ophth.*, 38, 295, 1937).
- TOBGY and WILSON : A contribution to the study of xerophthalmia. *Bull. Ophth. Sic. Egypt.*, 26, 69, 1933.
- TOBGY and WILSON : Histopathology, bacteriology and treatment of Bitôt spots. *Bull. Ophth. Soc. Egypt.*, 28, 79, 1936.
- TOMII : Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hemeralopie. *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 11, 1, 1934. (*Rij. Ztbl. Ophth.*, 32, 363, 1935).

- TOMMI: Experimentelle Studien über das Verhalten des Hornhautlimbuspigmente bei der Xerophthalmie. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 40, 224, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 38, 171, 1937).
- TOWBIN: Ein Versuch der Carotinverwendung bei Hornhautverpflanzung. *Ztschr. Augenh.*, 88, 107, 1936.
- TOWBIN, GORODISSKY und DROBOWA: Ueber den Einfluss des Carotins auf die chemischen Vorgänge im Auge. *Graefes Arch.*, 133, 578, 1935.
- TREACHER COLLINS: The Harderian gland, Xerophthalmia, vitamin A deficiency, keratomalacia. *Trans. Ophth. Soc. Unit. Kingd.*, 50, 201, 1930.
- TREITEL: Ueber Hemeralopie und Untersuchung des Lichtsinnes. *Arch. Ophth.*, 31. Abt. I, 139, 1885.
- TRICOIRE: Héméralopie épidémique, maladie du groupe des avitaminoses. *Paris Méd.*, 21 févr. 1920.
- TURNER: Effect of prolonged feeding of raw carrots on vitamin A content of liver and kidneys in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 31, 966, 1934.
- UCHIDA: A study on diseases of the eyes in cases of rat leprosy. IV. report. Experimental studies on the influence of a lack of vitamins and the ultra-violet ray upon morbid changes of the eyes and the whole body. *Lepro (Osaka)*, 4, 4, 1933. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 31, 426, 1934).
- UEGAKI: Die statistische Untersuchung über die örtliche Beziehung der Bitötschen Flecke. *Chou-Ganka-Jho.*, 28, II, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 38, 171, 1937).
- UEGATI: Ueber idiopathische Nachtblindheit mit zahlreichen weissen Flecken am Fundus und Gesichtsfeldeinschränkungen. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 40, 118, 1936. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 38, 125, 1937).
- UHTHOFF: Ein Beitrag zur Hemeralopie und zur Xerosis conjunctivæ epithelialis. *Berlin. klin. Woch.*, 1890, 143.
- UYEMURA: Ueber den Schwellenwert der Zapfen bei der idiopathischen Hemeralopie. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 81, 186, 1928.
- UYEMURA: Ueber eine merkwürdige Augenhintergrundveränderung bei zwei Fällen der idiopathischen Hemeralopie. *Klin. Mtbl. Augenh.*, 81, 325, 1928.
- WACHHOLDER, KYRIELEIS und BRAUN: Vitamine und Hormone in ihren Beziehungen zur Augenheilkunde. S. Karger, Basel, 1938.
- WAGNER: Ueber experimentelle Xerophthalmie. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 97, 441, 1923.
- WAGNER: Xerophthalmiebereitschaft und Leberfunktion. *Wien. med. Woch.*, 1924, 1, 108.
- WALD: Vitamin A in the retina. *Nature*, 132, 316, 1933.
- WALD: Vitamin A in eye tissues. *Journ. Gen. Physiol.*, 18, 905, 1934.
- WALD: Carotinoids and the vitamin A cycle in vision. *Nature*, 134, 65, 1934.
- WALD: Carotinoids and the visual cycle. *Journ. Gen. Physiol.*, 19, 351, 1935.
- WALD: Pigments of the retina. I. The bull frog. *Journ. Gen. Physiol.*, 19, 781, 1936.
- WALD: Pigments of the retina. II. Sea robin, sea bass, and scup. *Journ. Gen. Physiol.*, 20, 45, 1936.
- WALD: Bleaching of visual purple in solution. *Nature*, 139, 1,017, 1937.
- WALD: Visual purple system in fresh-water fishes. *Nature*, 139, 1,017, 1937.
- WALD: Carotinoids of the chicken retina. *Nature*, 140, 197, 1937.

- WALD : Photo-labile pigments of the chicken retina. *Nature*, 140, 545, 1937.
- WALD and CLARCK : Visual adaptation and chemistry of the rods. *Journ. Gen. Physiol.*, 21, 93, 1937.
- WALKER : The relationship between xerophthalmia and fat-soluble A. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 78, 273, 1922.
- WALTER : Ein Beitrag zur Lehre von der epidemischen Nachtblindheit. *Graefes Arch.*, 27, 71, 1893.
- WALTNER : Ueber den A-Vitamingehalt einiger Nahrungsstoffe. *Ztschr. Vitaminf.*, 3, 245, 1934.
- WALTNER : Ueber die Bedeutung des Vitamin A und über den Vitamin-A-Gehalt der einheimischen Nahrungsmittel. *Orvosi Hetil.*, 78, 323, 1934. (*Rif. Ztschr. Vitaminf.*, 3, 306, 1934).
- WECKERS : L'héméralopie chez les soldats. *Arch. d'Opht.*, mars 1916.
- WECKERS : L'héméralopie, symptôme de surmenage. *Arch. d'Opht.*, juillet 1918.
- WENDT : Ueber die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit grossen Dosen Vitamin A (Vogan). *Munch. med. Woch.*, 1935, 1,160.
- WENDT : Ueber Veränderungen im Carotin-Vitamin A-Haushalt beim Mixödem und bei Kretins. *Munch. med. Woch.*, 1935, 1,679.
- WENDT : Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin A-Stoffwechsels. *Klin. Woch.*, 1935, 9.
- WENDT : Schilddrüse und Vitamin A. *Med. Klin.*, 1936, 27.
- WENDT und SCHROEDER : Antagonismus der Vitamine A und C. *Ztschr. f. Vitaminf.*, 4, 206, 1935.
- WIDMARK : Der Zusammenhang zwischen der Bildung von A-Vitamin und den Farbstoffen der Pflanzen. *Skand. Arch. Physiol.*, 45, 7, 1924.
- WIDMARK : Vitamin A deficiency in Denmark and its results. *Lancet.*, 1924, 206.
- WIELAND : Zur Aetiologie. Pathogenese und moderner Therapie der A-Avitaminose (Keratomalacie) beim Säugling. *Scritti med. in onore Jemma*, 2, 1,395, 1934.
- WIELAND : A-Vitamin « Vogan » (Merck) bei Avitaminose (Keratomalacie) im Säuglingsalter. *Munch. med. Woch.*, 1934, 777.
- WILBRAND und SÄNGER : Die Pathologie der Netzhaut. Die Neurologie des Auges. *Bd. 4*, 1909.
- WILBUR, DWIGHT und EUSTERMAN : Nutritional night-blindness. Report of a case. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 102, 364, 1934.
- WILBUR, HILTON and HAUGE : The vitamin A-activity of butter produced by guernsey and ayrshire cows. *Journ. Dairy. Sci.*, 16, 133, 1933.
- WILLE : Neue Erfahrungen bezüglich der Keratomalacie. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië*, 73, 279, 1933. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 29, 563, 1933).
- WILLMOTT : Some less appreciated constituents of orange juice. *Pharm. Journ.*, 64, 773, 1927.
- WILLMOTT : The vitamins of orange juice. *Biochem. Journ.*, 22, 67, 1928.
- WILLMOTT : The vitamins of commercially concentrated orange juice. *Biochem. Journ.*, 22, 535, 1928.
- WILLMOTT and WOKES : Vitamin A in spinach. *Pharm. Journ.*, 2, 523, 1926.
- WILSON : Reaction of fatty extracts of certain organs with the antimony trichloride test for vitamin A. *Biochem. Journ.*, 21, 1,054, 1927.

- WILSON and DU BOIS : Report of a fatal case of Keratomalacia in an infant, with post mortem examination. *Amer. Journ. Dis. Childr.*, 26, 431, 1922.
- WINDAUS : Sterine und antirachitisches Vitamin. *Chem. Ztschr.*, 51, 113, 1927.
- WINDAUS : Aus der Geschichte des antirachitischen Vitamins. *Merck's Jahresb.*, 50, 3, 1937.
- WINDAUS und HESS : Sterine und antirachitisches Vitamin. *Gesll. Wissensch. Göttingen. Math. Physik. Klasse*, 1927, 175.
- WOLBACH : The epithelial tissues in experimental xerophthalmia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 22, 402, 1925.
- WOLBACH : Vitamin A deficiency in the guinea pig. *Arch. Path. Lab. Med.*, 5, 239, 1928.
- WOLBACH : Vitamin deficiency experimentation as a research method in biology. *Science (N. Y.)*, II, 569, 1937.
- WOLBACH and HOWE : Tissue changes following deprivation of fat-soluble vitamin A. *Journ. Exp. Med.*, 42, 753, 1925.
- WOLFE and SALTER : Vitamin A deficiency in the albino mouse. *Journ. Nutrit.*, 4, 185, 1931.
- WOLFF : Vitaminen. *Rijks Instit. Pharm. Ther. Onderzoek. Gravenhage*, 1932.
- WOLFF : Die chemische Bestimmung der Vitamine A und C in Blut, Harn, Organen und Lebensmitteln, sowie ihre Bedeutung für die Ernährungsfrage. *Schweiz. med. Woch.*, 1936, 979.
- WRIGHT : Keratomalacia in southern India. *Brit. Journ. Ophth.*, 6, 164, 1922.
- WRIGHT : Keratomalacia and blindness in India. *Lancet.*, 1931, 800.
- VAN WYNGAARDEN : Karotin, Vitamin A und Vitamin C in Kuhmilch. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 26, 68, 1934.
- YASUTAKE : Ueber einen Fall von Fundus oculi mit zahlreichen gelblich-weißen Punkten bei idiopathischer Hemeralopie. *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 37, 540, 1933. (*Rif. Ztbl. Ophth.*, 30, 45, 1934).
- YOSHINE : Ueber das Verhalten des Sehpurpurs bei avitaminosen Tieren. *Arch. Augenheilk.*, 95, 140, 1925.
- YPSILANTI : Ueber den Einfluss des Vitamins A auf die weisse Maus. *Klin. Woch.*, 1935, 90.
- YUDKIN : Ocular manifestations of the rat wich result from deficiency of vitamin A in the diet. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 79, 2,206, 1922.
- YUDKIN : An experimental study of ophthalmia in rats on rations deficient in vitamin A. *Arch. Ophth.*, 53, 416, 1924.
- YUDKIN : The presence of vitamin A in the retina. *Arch. Ophth.*, 49, 24, 1931.
- YUDKIN : Ocular disturbances produced in experimental animals by dietary changes. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 101, 921, 1933.
- YUDKIN and LAMBERT : Location of the earliest changes in experimental xerophthalmia in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 19, 375, 1922.
- YUDKIN and LAMBERT : Lesions in the lacrimal glands of rats in experimental xerophthalmia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 19, 376, 1922.
- YUDKIN and LAMBERT : Pathogenesis of the ocular lesion produced by a deficiency of vitamine A. *Journ. Exp. Med.*, 38, 17, 1923.
- YUDKIN, ORTEN and SMITH : The production and cure of ocular disturbances in adult albino rats by adjustment of vitamin A. Clinical implications. *Amer. Journ. Ophth.*, IIIs., 20, 1,115, 1937.

ZIMMERMANN: Ein Fall von Nachtblindheit, entstanden durch miasmatische Einflüsse bei vielen Kindern derselben Familie. *Arch. Augenh.*, 14, 169, 1884.

ZIMMERMANN: Lesions of the nervous system in vitamin deficiency. *Journ. Exp. Med.*, 57, 215, 1933.

ZILVA: Recent progress in vitamin research. *Journ. Soc. Chem. Indust.*, 44, 445, 1925.

DEFINIZIONE DEL CONCETTO DI VITAMINA

Dopo i risultati delle indagini sugli ormoni e sulle vitamine, negli ultimi anni la definizione delle vitamine è divenuta quasi impossibile. Già da tempo tale denominazione coniata da CASIMIRO FUNK pareva avesse soltanto valore nel senso di riunire — di fronte al gruppo degli ormoni — una serie di sostanze, di grande importanza per la vita, che si formano nel mondo vegetale e vengono introdotte con gli alimenti nel corpo animale.

La predominante concezione sulle vitamine presuppone il fatto già dimostrato, che esse adempiano ai loro compiti anche in piccola quantità e mantengano attive le funzioni degli organi; per fornire calorie esse non sono adatte anche per la loro limitata quantità. Sono invece indispensabili come parti costitutive della cellula, poichè le funzioni cellulari sono mantenute attive proprio da questi ed altri simili catalizzatori, senza dei quali i processi fisiologici cellulari non possono svolgersi normalmente. La quantità è perciò di trascurabile importanza quale substrato anatomico. La loro presenza si riscontra in ogni cellula che funzioni normalmente e la loro diminuzione nei processi patologici è appunto l'indicazione della ridotta funzionalità. Inoltre è cosa di secondaria importanza, che esse vengano trovate in forme di sostanze pronte ed attive, oppure che vengano introdotte con gli alimenti sotto forma di stadi anteriori e che si trasformino nelle sostanze attive finali solo nell'organismo. Ogni definizione urta soprattutto da un lato con l'evidente rassomiglianza tra vitamine ed ormoni, dall'altro con il fatto che non esclude dal suo significato altri gruppi di sostanze d'importanza vitale aventi effetto catalitico e la cui caratteristica comune risiede appunto nella piccolezza delle dosi necessarie al processo vitale. Qui vanno citati in primo luogo le sostanze minerali e gli aminoacidi.

Dunque nè una nè l'altra proprietà delle vitamine è così caratteristica da poterne dare una precisa definizione. Pertanto ne deriva purtroppo; che il concetto di vitamina non è precisabile, e ciò corrisponde pienamente alla presente situazione dei fatti. Non ci

rimane altro che accettare il valore storico della discutibile definizione e intendere per vitamine un gruppo di sostanze d'importanza vitale, dissimili tra loro.

Alcuni fatti basteranno per convincersi sulla mancata logica della classificazione dei gruppi vitaminici. Questa appare evidente se si tenta di porre una netta distinzione tra vitamine ed ormoni. E' subito rilevabile, che una tale separazione non è possibile. La differenza che le vitamine si producono nelle piante e gli ormoni nei corpi animali non ha un valore generale. Le vitamine si formano in parte nel corpo animale o vengono introdotti con gli alimenti per lo più i loro stadi anteriori, le provitamine. Ma ciò vale per tutti i fattori dell'organismo: il ricambio delle sostanze avviene mediante l'introduzione di alimenti sotto forma di stadi anteriori, che vengono trasformati nei definitivi elementi attraverso il processo assai complicato dell'assimilazione. Le vitamine non sono quindi sostanze esogene in senso assoluto. La vitamina A, per esempio, secondo alcuni autori si forma nel fegato dalla carotina. La vitamina D deriva dall'ergosterina mediante l'irradiazione nella pelle, ed anche la vitamina C si formerebbe nel fegato di qualche animale. Il fegato e la pelle sono perciò organi produttori di vitamine, come le ghiandole a secrezione interna lo sono per gli ormoni. La stessa incertezza si rivela nella definizione degli ormoni, che dovrebbero essere sostanze formatesi nel corpo animale. E' noto fra l'altro che sostanze simili all'insulina sono assai diffuse nel mondo vegetale. Di fondamentale importanza è la cognizione che le sterine sono la sostanza base per la formazione di certe vitamine ed ormoni. La vitamina D e gli ormoni sessuali sono riferiti al gruppo delle sterine, del quale fa parte una combinazione proveniente dalla corteccia delle capsule surrenali, l'adrenosterone. Ancora più importante per le nostre cognizioni è il fatto che tra vitamine ed ormoni vi sono rapporti fisiologici o scambievoli o complementari. STEPP e collaboratori fanno una osservazione assai interessante: « Non si può dimenticare che la maggioranza delle vitamine formatesi nel mondo vegetale non può essere sintetizzata dall'organismo animale; questo fatto rivela la dipendenza della vita animale dal mondo vegetale. Il che significa che le vitamine sono dal punto di vista filogenetico assai più vecchie della maggioranza degli ormoni, i quali in gran parte vengono formati in organi speciali degli esseri animali ad alta organizzazione. Quindi nelle vitamine si deve vedere la materia originaria della vita organica ».

Non è qui il caso di addentrarci maggiormente in questi problemi, essendo ciò al di là dei fini della presente trattazione. Tutta-

via questi problemi sembrano essere alla base di ogni indagine sulle vitamine e non si tratta tanto di sapere se un gruppo di sostanze deve essere chiamato vitamine, ma piuttosto se un esame di tale gruppo a se stante non sia d'ostacolo al progresso. Si darà ad ogni modo ragione a RUSZNYÁK quando egli esprime il parere « che questo problema sarà tra breve superfluo. Finchè si conoscevano soltanto 4-5 enigmatiche vitamine, questa espressione aveva ancora un senso. Oggi, che il numero di queste sostanze sta per divenire maggiore di quello delle lettere dell'alfabeto a nostra disposizione e per lo più è anche nota la loro costituzione chimica, il nome di « vitamina » suona quasi come una reminiscenza storica. Infatti la denominazione chimica diventa sempre più d'uso generale ». L'indagine sulla costituzione chimica darà anche alle vitamine il loro posto tra le combinazioni conosciute e così risolverà anche i problemi attuali ad esse inerenti. Per il momento bisogna accontentarsi di adoperare ancora il termine vitamina senza intendere così un che di definito.

Secondo la loro solubilità le vitamine possono essere divise in due gruppi: liposolubili ed idrosolubili. All'oftalmologo interessano soltanto le principali vitamine; quelle, la cui esistenza non è stabilita con assoluta sicurezza, non hanno per l'oculista alcun particolare interesse anche perchè non si conosce nulla dei loro rapporti con l'occhio. Quindi limiteremo la nostra attenzione alle seguenti vitamine: fra i liposolubili la vitamina A, D ed E; fra gli idrosolubili il complesso B e la vitamina C. Verrà soltanto accennato alla vitamina H (fattore cutaneo) e P (vitamina di permeabilità).

PARTE I. — LE VITAMINE LIPOSOLUBILI

I. LA VITAMINA A (*)

LA NATURA DELLA VITAMINA A

Dopo che per primi STEENBOCK e collaboratori indicarono che in natura, e particolarmente nei pigmenti diffusi nel mondo vegetale, poteva essere la fonte della vitamina A, un notevole

(*) Per evitare ripetizioni, il presente trattato riassuntivo rinuncia ad occuparsi dei problemi importantissimi che vengono trattati nelle comunicazioni di P. KARRER e R. GRANIT. Così abbiamo pure rinunciato a trattare i problemi chimici dello studioso americano WALD, quantunque proprio questi risultati siano della massima importanza per il nostro problema. Ma l'esposizione più competente fatta nelle comunicazioni qui sopra accennate esaurisce completamente questo argomento.

numero d'insigni studiosi prese ad indagare in questo senso. Grazie specialmente ai lavori di KARRER e di v. EULER si riuscì a dimostrare che la carotina α e β rappresenta uno stadio anteriore della vitamina A. La vitamina giunge nell'organismo con gli alimenti o nella sua forma definita o come provitamina, la carotina. Seguendo gli studi chimici sui polieni di KUHN e WINTERSTEIN, KARRER, v. EULER e collaboratori riuscirono poi ad isolare la vitamina A e a fornire dati precisi sulla sua costituzione chimica.

Poichè la carotina viene trasformata nel corpo animale in vitamina A, viene anche chiamata provitamina. La trasformazione avviene a quanto sembra nel fegato a mezzo di un fermento detto carotinasi. La dimostrazione del fattore antixerofthalmico nel corpo si riferisce quindi alla dimostrazione della carotina e della vitamina, e può essere fatta per via biologica, chimica e fisica. L'esame biologico è basato sulle più evidenti manifestazioni da carenza, quindi soprattutto sull'arresto della crescita, sulla colpocheratosi e sulla comparsa della xeroftalmia stessa.

La carotina è una materia colorante, facilmente solubile nei grassi e facile ad isolarsi per il fatto che non è saponificabile. Il suo potere colorante appare anche in soluzione all' 0,1 mg %. La vitamina non possiede tale potere. In un lavoro interessante, SMITH e MORGAN hanno dimostrato che nelle piante la clorofilla non rappresenta uno stadio intermedio nella formazione della carotina. La luce non ha alcuna influenza nella produzione della carotina, poichè questa si forma egualmente in assenza o in presenza di luce.

La determinazione chimica del complesso carotina-vitamina A si compie per lo più con la reazione di CARR-PRICE che dà determinazioni quantitative. Il v. EULER perfezionò questa reazione aggiungendo norme di esecuzione per la misurazione del complesso A nel siero sanguigno; attualmente si segue per lo più la tecnica di v. ECKELENS. Questa tecnica si basa sul principio che gli oli o estratti contenenti il fattore A, trattati con arsenico o cloruro d'antimonio, prendono un fugace colore azzurro la cui intensità viene valutata colorimetricamente. Certamente in questa misurazione entrano, ma per lo più in quantità trascurabile, anche altre sostanze che non presentano i caratteri delle vitamine.

Un prezioso complemento all'analisi chimica è dato dall'analisi spettroscopica. La vitamina A presenta una tipica banda d'assorbimento a 328 m/ μ . Recentemente si è sostituito il metodo finora usato con l'impiego di tempi d'esposizione brevi, poichè la luce

della lampada di mercurio distrugge in parte la vitamina anche per esposizioni non troppo prolungate.

La vitamina A ha una stabilità relativamente alta. La sua parziale instabilità dipende dalla sua ossidabilità e quindi i fattori ossidativi accelerano la sua distruzione. Assai fortemente agiscono in questo senso i raggi ultravioletti e quelli radioattivi e la rancidità del solvente. Invece alte temperature impiegano lungo tempo per distruggerla; la temperatura che s'impiega nella preparazione dei cibi, produce solo una piccola perdita di fattore A. Il contenuto vitaminico del burro, secondo SCHEUNERT e WAGNER, non dovrebbe ridursi a zero nell'uso culinario, ossia nell'arrostimento e nella frittura. Solo un riscaldamento a 120°-200° — quando per esempio si frigge il grasso bollente — può distruggere, ma non ancora del tutto, la vitamina.

Più pura è la vitamina, e rispettivamente il preparato carotinoide, tanto più è sensibile ai fattori distruttori. Dai raggi solari, che agiscono sulla vitamina soprattutto per la parte ultravioletta, i preparati vitaminici vengono per lo più difesi a mezzo dei recipienti, essendo la maggior parte dei vasi di vetro impenetrabili ai raggi ultravioletti. I cristalli di carotina già alla luce del sole si trasformano in un corpo incolore, la acrocarotina, che non ha più il carattere delle vitamine e per giunta non dà reazione azzurra. Praticamente però la stabilità dei preparati di carotina e vitamina A è assai alta.

Come unità vitaminica è stata proposta dall'Organizzazione d'Igiene della Società delle Nazioni l'attività vitaminica di 0,6 γ (1 γ = 0,001 mg.) di carotina. HUME e CHICK hanno esaminato biologicamente e colorimetricamente il preparato internazionale tipo standard, confrontando questo preparato di carotina indicato dalla Commissione della Società delle Nazioni e la carotina β assolutamente pura. Per la preistoria della terapia della vitamina A diciamo solo che TAKAHASCHI già nel 1926 fabbricò un preparato, la Biosterina, che previene la xeroftalmia nel rapporto di 1 : 100,000 del peso del corpo.

Ultimamente RATSCHESKIJ riferisce sulla preparazione di un prodotto ad alto tenore di vitamina A solubile in acqua, mescolabile con tè e caffè.

RANDOIN e NETTER con una goccia di olio di fegato di merluzzo al giorno per ogni animale ottengono sviluppo normale e salute perfetta. Se invece dell'olio di fegato di merluzzo viene somministrata la carotina, allora delle dosi giornaliere di carotina di 2 mg. possono influire favorevolmente sulla durata della vita e prevenire

la xeroftalmia. Uno sviluppo perfettamente normale come si ottiene con una goccia di olio di fegato di merluzzo non si raggiunge nemmeno con 10 dosi di carotina. La soglia di efficacia dello standard di carotina si può stabilire in 4 mg. all'incirca. Come vedremo qui appresso tutti gli studiosi competenti sono arrivati ad un risultato press'a poco analogo.

L'azione fisiologica della vitamina A non è stata ancora chiarita. JOYET-LAVERGNE cerca nell'esame istologico di trovare una risposta alla questione se la vitamina A abbia parte nella formazione di un nuovo tessuto. La vitamina A si trova nel nucleo e nel citoplasma. Nel primo essa si trova combinata, nella maggioranza dei casi, col nucleolo; nell'ultimo col condrioma. Il condrioma rappresenta, secondo l'opinione di JOYET-LAVERGNE, un catalizzatore di processi ossido-riduttivi. I sintomi di carenza di vitamina A sono da attribuirsi quindi ad un disturbo nei processi ossido-riduttivi che si compiono negli spazi intercellulari.

CONTENUTO DI VITAMINA A NEL CORPO E NEI SUOI ORGANI

Altrove abbiamo più volte richiamato l'attenzione sul fatto che gli animali superiori e di conseguenza anche il corpo umano, hanno un contenuto stabile di vitamina A. Il contenuto vitaminico dei singoli organi è assai vario, ma quello totale del corpo dipende dalla quantità di vitamina introdotta con la nutrizione.

Gli esseri unicellulari che appartengono ai gradi più bassi della scala animale — secondo le prove fatte da DRIGALSKI — non possiedono vitamina A. Ciò vale soprattutto per i lieviti. Gli organismi metazoici, maggiormente differenziati, hanno bisogno di vitamina A per la formazione del loro corpo, e probabilmente si riscontrerebbe la sua presenza in ogni specie animale, poichè tale presenza è stata accertata in maggiore o minore quantità in tutti gli esseri che sono stati esaminati ad eccezione degli unicellulari. In tutti i vertebrati il fegato funziona da organo di riserva. Ma anche altri organi e specialmente la retina di vari animali superiori esaminati in recenti lavori di WALD, contiene grandi quantità di vitamina A, la cui presenza è condizione fondamentale all'atto visivo. Come giustamente osserva POULSSON, ne contengono considerevoli quantità tutti i prodotti che servono alla fecondazione ed alla riproduzione; così per esempio le uova degli uccelli.

Il fegato quale grande organo di riserva ne contiene una quantità considerevole. Inoltre ne sono ricchi i testicoli, il tessuto cellulare

sottocutaneo, le capsule surrenali, i reni, la milza e l'ipofisi. Del resto in condizioni normali di nutrizione tutti gli organi del corpo ne contengono quantità variabili. La carotina e la vitamina A introdotte con la nutrizione passano dapprima nel sangue. La carotina venne dosata da PALMER per la prima volta nel siero del sangue di parecchi animali, tuttavia oggi dobbiamo attenerci alle misurazioni recenti. Un aumento di carotina nella dieta provoca un aumento del tasso di carotina nel sangue; in seguito tale tasso ritorna normale. A secondo del bisogno la carotina viene trasformata nel corpo, probabilmente con la partecipazione del fegato, in vitamina A e così accumulata. Quanto minore è la riserva vitaminica del corpo, tanto più rapidamente scompare la carotina dal sangue. Il tasso di carotina e rispettivamente di vitamina A può essere, secondo STEPP, aumentato mediante abbondante somministrazione fino ad un certo punto, oltre il quale il sangue non può assorbire ulteriori quantità di carotinoide. DRIGALSKI trovò nel sangue umano 0,01-0,27 mgr. di carotina-vitamina A in media. Il tasso di carotina nel sangue può essere aumentato mediante ipernutrizione con cibi ricchi di carotina; l'eccessivo tenore di carotina del sangue non è però affatto patologico. Anche egli trovò che la carotina e la vitamina A non passano nelle secrezioni del corpo, ma si trovano in piccola quantità nei trasudati e in quantità maggiore negli essudati. BOUNIN e LEVINSON osservarono la presenza di carotina nel sangue in casi di tubercolosi, diabete, tifo e malaria, e anche in pazienti affetti da disturbi del ricambio causati da lesioni della milza e del fegato. Contemporaneamente notarono nel sangue un aumento della colesterina e ciò fu portato a conferma di una insufficiente ossidazione dei carotinoidi. In casi di eccessivo apporto di carotina la quantità presente nel sangue può aumentare tanto da provocare una colorazione della pelle simile a quella itterica, fenomeno che viene chiamato xantosi. La xantosi non è dovuta alla sola carotina, ma anche ad altre sostanze carotinoidi, principalmente alla xantofilla.

Negli ultimi anni abbiamo ottenuto dati sicuri sul tenore di carotina e vitamina nel sangue dalla scuola di STEPP, particolarmente da WENDT. Gli esami praticati su vasta scala diedero i seguenti valori: per la vitamina A 1,2 L.E.B. (Lovibond unità bleu) su 10 c.c. di siero, per la carotina 3,1 L.E.G. (Lovibond unità gialle) su 10 c.c. di siero. Questi valori hanno servito a JUHÁSZ-SCHÄFFER come base per le sue prove in cui poté confermare simili valori. Essi presentano notevoli oscillazioni individuali, e d'altra parte in numerose misurazioni il valore medio è minore in prima-

vera che in autunno, stagione in cui raggiunge la cifra di 1,75 L.E.B. e 11,5 L.E.G.

L'occhio — oltre al fegato — è l'organo più ricco in vitamina A. In questi ultimi anni il WALD riferì su questi fatti dei dati importantissimi, che hanno chiarito la funzione della vitamina A nell'atto visivo. Su questo argomento ritornerò più oltre.

Il KENTGENS, partendo da queste premesse, ha studiato il tenore in vitamina A nei singoli organi degli occhi dei bovini e trovò che la retina e la corioide presentano il tenore massimo. Anche nei corpi ciliari si poté ottenere, a mezzo di cloruro d'antimonio, una traccia di colorazione azzurra, però essa non poté essere valutata quantitativamente. La cornea, sclerotica, il cristallino e il corpo vitreo erano, come si vede dalla seguente tabella esenti di vitamina A.

| Organo oculare | Peso in g. | Contenuto totale della vitamina A in γ |
|----------------|------------|---|
| Cornea | 5 | 0 |
| Sclera | 5 | 0 |
| Cristallino | 10 | 0 |
| Corpo vitreo | 75 | 0 |
| Iride | 4 | 0 |
| Corpo ciliare | 8,2 | traccie |
| Retina | 8,9 | 84,5 |
| Corioide | 5,2 | 92,2 |

Con eccessiva somministrazione di vitamina A secondo WENDT appare già al primo giorno nelle feci una parte della vitamina introdotta, che può giungere ad alcune unità bleu. secondo WENDT appare già al primo giorno nelle feci una parte della vitamina introdotta, che può giungere ad alcune unità bleu. Continuando l'apporto eccessivo la quantità di vitamina eliminata con le feci può raggiungere le 1000 unità. il che non si può attribuire all'assorbimento in quanto non è stato dimostrato che l'intestino elimini di nuovo la vitamina già assorbita. Coll'orina, con la bile, col sudore, col liquor rachidiano e con lo sperma non viene eliminata vitamina A. Ciò avviene invece in gran quantità col colostro e col latte. Sembra che soltanto in condizioni patologiche la vitamina A appaia nell'urina. In 21 su 30 casi di gravidanza osservò GAETHGENS vitamina A nell'urina, mentre il tenore di vitamina A del sangue non era aumentato. BOLLER e BRUNNER notarono nell'urina di malati di cancro vitamina A, specialmente in casi di metastasi del fegato e di complicazioni renali. Altrimenti

appariva la vitamina A nell'urina nei casi di itterizia con completa occlusione delle vie biliari, di itterizia da intossicazione, nefrite, nefrosi e anche pneumonia. Con piramidone l'eliminazione di vitamina A diminuiva.

La normale assimilazione della carotina e vitamina A contenute nel cibo è condizionata al normale assorbimento di grassi. Nelle malattie intestinali e specialmente nelle lesioni del fegato l'assorbimento dei grassi e quindi l'assimilazione della vitamina A è alterato. La sorte della vitamina assimilata non è ancora ben conosciuta. BASU osservò in esperimenti su animali che la vitamina A viene assorbita solo quando è contemporaneamente presente un grasso od un olio adatto. Se la vitamina A o la carotina si trovano veicolate ad un olio inadatto, per esempio olio di arachide, vengono assorbite solo nel 10 %. L'assorbimento avviene soltanto mediante i grassi.

Le nostre conoscenze sull'influenza della vitamina A sul ricambio sono ancora scarse. Nei rispetti dei carboidrati e dei grassi, si suppone tra l'altro che per la formazione dei grassi dai carboidrati sia necessaria la vitamina A. In esperienze su ratti, con la carenza del fattore A, l'alimentazione a base d'idrati di carbonio accelera notoriamente la comparsa dei sintomi da carenza e l'arresto della crescita. Secondo RALLI, GRESSER e FLAUM, che cercarono su cani pancreasectomizzati di stabilire i rapporti fra diabete e vitamina A, quando gli animali erano alimentati con scarse quantità o senza vitamina A apparivano le tipiche alterazioni dell'epitelio. Le manifestazioni di cheratomalacia non apparivano negli animali normali o con dotto pancreatico semplicemente legato. Nei casi di xeroftalmia l'efficacia curativa della vitamina A è fortemente ridotta dal diabete, ed inoltre l'organismo affetto da diabete ha un bisogno di vitamina A assai maggiore che l'organismo normale. MOURIQUAND e CHAIX affermano che tali manifestazioni appaiono assai più tardi quando si somministra una dieta ricca in albumine e in grasso. La carenza del fattore A, dicono LIANG e WACKER, impedisce la fissazione dei grassi. MONAGHAN conclude, che la vitamina A e la carotina in vitro sembravano impedire l'ossidazione di acidi grassi non saturi; tuttavia in seguito lo stesso Autore in prove su animali poté stabilire che la vitamina A non ha niente a che fare con la scissione ossidativa in vivo degli acidi grassi.

Forti dosi di vitamina A introdotte nel corpo innalzano il tasso della colesterina nel sangue, e secondo LASCH si elevano in special modo le quantità degli esteri della colesterina. LASCH crede che la vitamina partecipi attraverso il fegato alla regolazione del

ricambio della colesterina. Secondo COLLAZO e collaboratori il tasso della colesterina nel sangue subisce una diminuzione nell'avitaminosi A. Negli animali normali il tenore della colesterina è di 44,6 mg. %, in quelli affetti da avitaminosi A 26-30 mg. %. Nell'ipervitaminosi A degli animali il tenore di colesterina sale di nuovo a 46-68 mg. %. La più importante colesterinopessi avviene nel cervello: essa raggiunge nell'ipervitaminosi 806 mg. % al di sopra del valore normale. Nelle capsula surrenali di fronte al valore normale di 1327 mg. % vengono misurati nell'ipervitaminosi 1614 mg. % e nell'avitaminosi 932 mg. %. Ciò vale più limitatamente anche per gli altri organi. Infatti la carenza di vitamina A si esprime con oscillazioni parallele a quelle del tenore di colesterina dell'organismo, il che dimostra, secondo COLLAZO, la funzione della vitamina A come regolatrice del ricambio della colesterina. I risultati di COLLAZO si accordano con quelli di JUSATZ, che ha osservato un aumento del 180 % del tenore di colesterina nel siero di conigli trattati con forti dosi di vitamina A. Oltre ad agire sul tenore di colesterina, l'eccessivo dosaggio di vitamina A provoca un aumento nel sangue del fosforo solubile in etere e degli acidi grassi, aumento che però dopo qualche tempo scompare. SIMOLA e KALAJA hanno analizzato l'influenza della vitamina A sul contenuto in grassi e lipoidi dei singoli organi di ratti e cavie, ma non ottennero risultati completamente concordanti. Secondo STEPP non dovrebbe esservi uno stretto rapporto tra vitamina A ed il ricambio della colesterina, come è risultato dalle indagini compiute sull'ipercolesterinemia nell'uomo.

La carotina accelera la glicolisi. FRISCH e WILLHEIM constatarono nella carotina un'azione stimolante la glicolisi del sangue defibrizzato ed anche la glicolisi dei muscoli. Tale azione viene principalmente attribuita al fatto che la carotina è avida di ossigeno. Nella carenza di vitamina A venne anche constatato un aumento del tenore zuccherino del sangue. La vitamina A non dovrebbe influenzare il ricambio in generale, tuttavia ARVAY constata, con forti dosi di vitamina A nei conigli, un corrispondente aumento del ricambio generale ed un effetto specificatamente dinamico. Secondo v. EULER la vitamina A funziona da catalizzatore ossidativo ed è in un certo senso l'antagonista della tirossina. La somministrazione di vitamina A aumenta la tolleranza per la tirossina, mentre quest'ultima accelera il consumo della vitamina A. Quindi ci si deve attendere dalla vitamina A una favorevole azione sui fenomeni ipertiroidici, come hanno poi anche confermato le prove cliniche. In senso inverso,

secondo FASOLD e PETERS, dando tirossina si diminuisce l'effetto dell'ipervitaminosi A. ABELIN riscontra che somministrando tirossina diminuisce la capacità del fegato di accumulare vitamina A. WENDT ha riferito casi clinici nei quali alte dosi di vitamina A ebbero ottima efficacia sulla malattia di BASEDOW e sul Jod BASEDOW. Secondo BOMSKOW e SEEMANN in esperimenti su ratti alte dosi di vitamine agirebbero anche sul contenuto minerale del corpo. Infatti negli animali giovani le ossa tubolari hanno una perdita di calcio e fosforo.

TENORE IN VITAMINA A DEGLI ALIMENTI

L'efficacia terapeutica sovrana dell'olio di fegato di merluzzo è da lungo tempo conosciuta, ed è uno dei mezzi curativi più antichi nella storia della medicina. Tuttavia da quando se ne conobbero i fattori attivi, la vitamina A in particolare, il suo uso nelle terapie acquistò una diffusione sempre maggiore. Ciò è ben comprensibile se si pensa da un lato alle molteplici forme morbose da carenza del fattore A, dall'altro all'effetto fisiologico della vitamina A come fattore protettivo dell'epitelio. Quale fonte di vitamina A viene naturalmente in prima linea l'olio di fegato di merluzzo, che la contiene in quantità superiore a quella che si trova in ogni altra sostanza naturale facilmente disponibile. Parecchi nostri prodotti naturali assai comuni contengono quantità maggiori o minori di vitamina A (e principalmente il latte, il burro, i grassi, la carne, le uova, le verdure fresche). Ma perchè uno di questi prodotti possa essere usato in terapia deve contenere in grande concentrazione il fattore curativo, ossia la vitamina A. Inoltre bisogna anche tener presente che i comuni prodotti naturali hanno un tenore vitaminico assai variabile. Soprattutto il tasso vitaminico del latte presenta delle enormi oscillazioni stagionali in relazione con la nutrizione invernale della vacca. Pertanto il latte di vacca può, in condizioni sfavorevoli, contenere un basso tenore vitaminico. A ragione riferì WILLE che nel trattamento della cheratomalacia il latte che viene somministrato deve provenire da vacche nutrite con erba e fieno. Egli raccomanda, accanto al latte, le uova e il fegato, già da tempo noti per il loro alto tenore di vitamina A, ma soprattutto l'olio di fegato di merluzzo. LUCE già nel 1924 richiamò l'attenzione sul fatto che il potere antixerofthalmico del latte dipende direttamente dal mangime dato alle vacche. CHICK e ROSCOE indicarono che il latte di vacca raggiunge il massimo potere antixerofthalmico quando le bestie vengono nutrite con

foraggi freschi verdi in stalle oscure. Il far pascolare il bestiame all'aperto non ha aumentato il contenuto vitaminico del latte. Questa osservazione interessante è forse in relazione al fatto — dimostrato ultimamente da WALD — che la vitamina A viene adoperata nella rigenerazione della porpora visiva. Gli animali pascolanti all'aperto hanno un maggior consumo di vitamina A, causa i più attivi processi di combustione e soprattutto l'ininterrotta funzione visiva.

Il latte fresco è senza dubbio il più ricco di vitamina A; la sua lavorazione e preparazione (pastorizzazione, essiccazione e conservazione) diminuiscono spesso il suo valore vitaminico. Anche WYNEGARD osservò un aumento del tenore vitaminico del latte praticando un'alimentazione con foraggi. Secondo McLOED e collaboratori il tenore vitaminico è oscillante, però normalmente è superiore ad 1 unità-ratto per cm^3 . Secondo COOK e AXTMAYER esso non va perduto con la pastorizzazione; essi trovarono in 1 cm^3 di latte pastorizzato 1-2 unità-ratto. Secondo MACY e OUTHOUSE il contenuto vitaminico del latte di donna è press'a poco eguale a quello del latte di vacca; naturalmente anche il latte di donna sottostà alle oscillazioni stagionali ed il suo tenore vitaminico è direttamente dipendente dalla quantità di vitamina ossia di carotina assimilata. Secondo le più recenti analisi di NEUWEILER il latte di donna contiene 25-300 U.R. di vitamina A per 100 cmc. Il colostro è più ricco di vitamina del latte maturo. Il tenore di vitamina del latte dipende dall'età della donna, ed è interessante notare che l'ultimo latte è più ricco di quello dell'inizio della poppata; evidentemente può essere aumentato mediante un abbondante apporto di vitamina cogli alimenti. La quantità di carotina presente nel latte di donna si aggira sui 0,005-0,4 mg. ‰ . La carotina è soprattutto presente nel colostro e nel primo latte; in quello maturo invece se ne trovano soltanto tracce. La ricchezza vitaminica del latte di donna come quella del latte vaccino è pure dipendente dall'apporto di vitamina, ed a ragione FASOLD e PETERS consigliano di completare il vitto solito delle madri con preparati vitaminici per ottenere una migliore crescita dei lattanti. v. EEKELLEN e DE HAAS trovano pure più vitamina A e carotina nel colostro che nel latte maturo di donna. Dopo il parto il contenuto in carotina diminuisce rapidamente e in qualche settimana è identico a quello del latte vaccino.

Il burro, come è stato dimostrato da DRUMMOND, COWARD e WATSON, è il derivato del latte più ricco di vitamina, tuttavia il suo valore vitaminico è inferiore a quello della quantità

di latte occorrente per produrlo. Nel latte la vitamina è legata al grasso. Secondo ROSENHEIM e WEBSTER il tenore di vitamina A del burro è da 1/20 a 1/100 di quello dell'olio di fegato di merluzzo. SHERMAN e MUNSELL trovarono una unità di vitamina in gr. 0,02 di burro, e anche POULSSON trovò una unità nella stessa quantità di burro e in 2 c.c. di latte. Le varie razze vacchine producono burro che, secondo WILBUR e collaboratori, presenta tenori di carotina diversi. Invece il contenuto di vitamina A è press'a poco uniforme, ma dipende tuttavia dall'alimentazione. Secondo POE e FEHLMANN anche il burro fatto con latte pastorizzato è considerevolmente più ricco di vitamina A della margarina.

Il tuorlo d'uovo ha un alto titolo di vitamina, come risulta dalle misurazioni di MANVILLE, e anch'esso in dipendenza dell'alimentazione delle galline. Secondo MUNSELL in gr. 0,02 di tuorlo d'uovo è contenuta una unità. BOYD consiglia il tuorlo d'uovo come una buona fonte di vitamine A e G, nonché di ferro e rame. Il tuorlo d'uovo è ben digerito dai bambini piccoli, ai quali può essere dato già dal sesto mese in avanti.

Il vari olii vegetali contengono relativamente poca vitamina, perchè quella che hanno in origine va perduta durante la lavorazione. Per esempio MCCOLLUM e collaboratori hanno constatato un basso tenore di vitamina E nell'olio di semi di cotone e di lino. OSBORN e MENDEL nell'olio di mandorle. DRUMMOND e ZILVA riuscirono a trovare una considerevole quantità di vitamina A soltanto nell'olio di palma fresco. Nell'olio di frumento, che contiene specialmente molta vitamina A, secondo SURE è rilevabile una certa quantità di vitamina E; secondo questo AUTORE si può prevenire la xeroftalmia a dieta priva di vitamina A con la somministrazione di 0,05-0,1 cmc di olio di frumento; allo stesso scopo JAVILLIER ed ÉMÉRIQUE ritengono necessaria un'aggiunta del 15 % di olio d'oliva genuino alla dieta mista priva di vitamina A. Tuttavia i processi di raffinazione annullano di solito totalmente la vitamina dell'olio di oliva, cosicchè nelle prove su animali non ne risulta mai un effetto antixerofthalmico. La margarina prodotta con le noci contiene per lo più quel tanto di vitamina posseduto dal burro che le viene mescolato insieme. Secondo comunicazioni di COWARD vengono ultimamente aggiunte alla margarina sostanze artificiali fornite di vitamine.

AYKROYD e WRIGHT hanno estratto dalla Palma *Elaeis Guinensis* — un palma che proviene dall'Africa Occidentale — un olio rosso che ha un tenore in vitamina A così alto come l'olio di fegato

di merluzzo. L'olio suddetto si presta meglio dell'olio di fegato di merluzzo per scopi terapeutici perchè irrita meno l'intestino.

Dati di STEENBOCK e COWARD mettono in evidenza, che la vitamina A nei cereali è contenuta piuttosto nell'endosperma che nell'embrione e non in tenore particolarmente alto. Relativamente ricche di vitamina sono le verdure seguenti: spinaci, carote, fagioli, piselli, lattuga. Dalle esperienze di MUNSELL risulta, che gr. 0,04 0,05 di piselli contengono 1 unità di vitamina A. EDDY e KELLOG trovarono nelle frutta notevoli quantità di vitamina A. Secondo SHERMAN e MUNSELL le banane ne sarebbero più ricche della lattuga e 5 volte più delle mele. WILLIMOTT afferma che per prevenire la xeroftalmia nei ratti la dose minima di sugo di arancio è di 5 cmc. JONES e NELSON dimostrarono esservi nei pomodori una notevole quantità di fattore vitaminico antixeroftalmico. Gli esperimenti anteriori avevano potuto indicare la quantità di fattore A solo in base a prove di dirte fatte in un'epoca in cui ancora non si conosceva la carotina quale provitamina. Appare quindi interessante la comunicazione di MORGAN e SMITH, secondo i quali la carotina e la licopina contenuta in piante che siano state esposte alla luce solare sviluppano un'azione preventiva contro la xeroftalmia.

Il tessuto animale contiene sempre vitamina A, nondimeno la sua concentrazione nei singoli organi è assai diversa. Il fegato e — secondo gli ultimi risultati di WALD — la retina sono tra gli organi del corpo animale quelli più ricchi di vitamina A. D'altronde è noto che il fegato è l'organo che ne contiene la quantità maggiore, ed è provato che esso funziona da riserva di vitamina A. GUILBERT e HART trovarono nel fegato della vacca nutrita normalmente la stessa quantità di vitamina dell'olio di fegato di merluzzo. Il fegato della vacca è assai più ricco di vitamina A del fegato di vitello. LAQUEUR, WOLFF e DINGEMANSE affermano che gr. 150 di fegato di vitello ne contengono 15.000 unità. Dopo estrazione delle sostanze attive questi autori nel fegato di bue hanno misurato colorimetricamente 30-50 C.L.O. per grammo in autunno (10 L. E. B. = 1 C. L. O.); in inverno e in primavera soltanto 10-20. Il fegato di maiale contiene meno vitamina A, il fegato umano 0-160 C.L.O. Il fegato di pecora, vitello e bue contiene, secondo i calcoli di ROSENHEIM e WEBSTER, dieci volte più vitamina A che un buon olio di fegato di merluzzo del Newfoundland. Anche il fegato degli uccelli ne contiene spesso una notevole quantità. Nei polli, secondo GUILBERT e HINSHAW, la quantità di vitamina A del fegato è quasi proporzionale al conte-

nuto vitaminico del mangime. La capacità del fegato come riserva vitaminica è diversa nelle varie razze di polli e la ricchezza vitaminica del fegato cresce con l'età. Il fegato di animali che si nutrono di piante ne contiene dunque da 100 a 200 volte più del burro. WILSON riuscì a preparare degli estratti di fegato di bue, pecora e cammello, che avevano un tenore di vitamina dieci volte superiore a quello del migliore olio di fegato di merluzzo e 100 volte superiore al miglior burro. FREYTAG e SMITH hanno prodotto un estratto di fegato di bue che conteneva da 100 a 500 volte la vitamina A dell'olio di fegato di merluzzo commerciale. Secondo TURNER il contenuto vitaminico del fegato del cane può essere aumentato del 20 % con un vitto di carote od olio di fegato di merluzzo prolungato per più mesi. Non è possibile un ulteriore aumento; il fegato ha una limitata capacità accumulatrice di fronte alla vitamina A.

Già nei primordi della medicina tutti questi prodotti erano noti come rimedio contro la xeroftalmia, (e soprattutto fegato, latte, burro e, tra le piante, la carota) e venivano somministrati in varie dosi. Ora sorge la questione: quanta vitamina A o carotina deve prendere regolarmente l'uomo per preservarsi dalle manifestazioni provocate dalla carenza del fattore A, ossia dalla xeroftalmia?

A questa domanda risponde JUNG. Secondo AYKROYD gli abitanti del Newfoundland cominciano ad ammalarsi di emeralopia un mese dopo il passaggio da un vitto ricco ad uno privo di vitamina A. Se si accettano come base i dati sul tenore vitaminico del fegato umano forniti da WILSON, LAQUEUR e collaboratori e si calcola in media il contenuto del fegato umano $1/10$ di quello dell'olio di fegato di merluzzo, 1500 grammi di fegato contengono allora circa 75.000 U.R., il che fa un consumo di 2500 U.R. al giorno, se si considera il fegato come unica riserva. Tale fabbisogno, stimato certamente con larghezza, può essere coperto secondo i calcoli di JUNG con gr. 50 di buon burro, oppure con 5 cmc di olio di fegato di merluzzo norvegese o con tre tuorli d'uovo, oppure gr. 100 di carote, o gr. 50 di spinaci. Di latte sarebbero necessari litri 1,5-2,5, di pomodori 500 grammi, di fagioli 750 grammi. Il fabbisogno di vitamina dell'adulto dovrebbe aggirarsi sui 10-30 U.R. per ogni Kg. di peso del corpo, quello del lattante però sarebbe dieci volte più alto. Per esempio un bimbo di sei mesi adopera per uno sviluppo normale 700 U.R., che sono contenute in 700 cmc di latte. Poichè tale bimbo non riceve di solito più di 500 cmc di latte, ne deriva senza dubbio la necessità di un'ag-

giunta di vitamina A. Da questi fatti appare chiaro che la donna incinta ha un bisogno di vitamina maggiore della donna non incinta, poichè deve coprire il fabbisogno relativamente alto assai dell'embrione crescente. GREEN e MELLANBY hanno compiuto l'interessante accertamento che donne che un mese prima del parto hanno avuto una forte somministrazione di vitamina, dimostrano una morbidità del 1 % solo, contro il 5,8 % che si ha in altre. I casi di sepsi puerperale furono assai più rari nelle prime.

L'olio di fegato di merluzzo è praticamente la fonte terapeutica più importante di vitamina A e D. La vitamina arriva nel fegato del merluzzo attraverso due passaggi intermediari. Essa viene formata dal plancton marino e quindi assunta con gli alimenti dai pesci piccoli, che sono a loro volta mangiati da quelli più grossi aumentando così il contenuto in vitamina del fegato dei pesci maggiori. Fra questi ha importanza soprattutto la famiglia dei gadidi: il *Gadus Morrhua* che si trova vicino alle coste della Norvegia, Scozia ed Irlanda, il *Gadus videns* del Canada e Stati Uniti, il *Gadus pollachius* dell'Alaska e della Siberia, ed anche altri pesci della stessa famiglia. In Giappone e in America vengono usati per il nostro scopo anche i selaci. In origine si otteneva l'olio dal fegato dei pesci attraverso un processo di putrefazione che dava all'olio un colore giallo-oro, un odore ed un sapore assai forte e penetrante. Nel 1853 MÖLLER ha introdotto un processo di estrazione a vapore, cosicchè colore, sapore ed odore sono assai attenuati. Nel 1922 DRUMMOND e ZILVA hanno dimostrato che il processo a vapore distrugge in parte il contenuto in fattore A dell'olio di fegato merluzzo. Essi elaborarono un metodo più moderno per ottenere l'olio con una minore pressione di vapore; con questo metodo l'olio viene ulteriormente chiarificato con un processo di purificazione. Questa nuova emulsione contiene solo il 35-45 % di olio di fegato di merluzzo comune e perciò deve essere usata in dosi più alte. La ricchezza in vitamina dei singoli fegati dipende dal sesso e dall'età dei pesci: il fegato del maschio è più ricco di quello della femmina. La quantità di vitamina è massima in un'epoca immediatamente antecedente alla deposizione delle uova. Il tenore vitaminico dei singoli olii di fegato di merluzzo è assai vario. Secondo CHABRE la maggior parte degli olii non francesi ha un tenore medio di 614 unità per grammo, mentre quello francese oscilla tra 210 e 3250 unità con una media di 550-600 U. Il dosaggio dell'olio si fa a seconda del suo tenore vitaminico ed in relazione alla gravità della carenza.

La seguente tabella di WALTNER indica il tenore vitaminico dei

più importanti cibi ed è in parte composta sulla base delle ricerche del fattore A, ed in parte desunta da studi di JUNG. Le cifre tra parentesi rappresentano i valori stabiliti da JUNG.

| 1 grammo contiene : | unità | |
|--|---------|-----------|
| Olio di fegato di Hippoglossus linnaeus .. | 1000 | |
| » » » » Scombrosox saurus | 40000 | |
| » » » » merluzzo medicinale | 10-500 | (50-1500) |
| Fegato di bue in estate | 100 | |
| » » » » inverno | 25 | |
| Tuorlo d'uovo | 10-50 | |
| Burro | 5-50 | (5-11) |
| Panna, formaggio grasso | 4-8 | |
| Latte di donna | | (0,5) |
| Colostro | | (0,9) |
| Latte vaccino crudo | 0,5-2 | (0,4) |
| » » cotto | | (0,4) |
| Spinacio | 20-60 | (20) |
| Zucca arrostita | | (25-50) |
| Carote crude | 20-40 | (20) |
| » cotte | | (10-15) |
| Lattuga, foglie verdi esterne | 50 | |
| » » interne | 1,5 | (1,5) |
| Cavolo verde | 10 | |
| Paprica fresca | | (20) |
| » conservata | | (10) |
| Farina di mais, gialla | | (5-10) |
| More | 2 | |
| Albicocche fresche | | (5-10) |
| » secche | 3-6 | |
| Prugne | 5 | |
| Marmellata di prugne | 1,5 | (0) |
| Ciliege nere | 1,5 | |
| Pomodori | 4 | |
| Purè, conserva di pomodori | 1,5 | |
| Fagioli verdi | 0,5-3,5 | |
| Piselli verdi | 0,5-3,5 | |
| Cavolo rapa | 0,5-1,0 | |
| Barbabietola | 1,0 | |
| Cetrioli | 0,5 | |
| Ravanello, buccia | | (1) |
| Ravanello, polpa | | (0) |
| Pane bianco | | (0) |
| Panino di semola | | (0) |

Soprattutto STEFF fornisce dati precisi sull'optimum e sul minimo del fabbisogno giornaliero di vitamina A. La quantità minima giornaliera, calcolata in carotina, è di 1 mg., l'optimum di 3-5 mg,

dato però che anche le altre vitamine vengano somministrate in sufficienti quantità.

CENNI STORICI SULLA MALATTIA DA CARENZA DEL FATTORE A

La prima pregevole descrizione clinica della xeroftalmia venne fatta nel 1869 da BITÔT in base a 29 casi personali, nei quali egli descrisse dettagliatamente la xerosi della congiuntiva e la emeralopia che si manifesta contemporaneamente ad essa. Egli rilevò prima di tutto che nella congiuntiva del bulbo appaiono piccole macchie biancastre, secche, tondeggianti od angolari che sono anche chiamate macchie di BITÔT. Analoghe osservazioni furono fatte in seguito da altri autori. VILLEMEN le osservò nei soldati francesi a Strasburgo, GAMA LOBO le notò nel 1866 nel Brasile e contemporaneamente BLESSIG a S. Pietroburgo. Le osservazioni di GAMA LOBO rappresentano contributi molto preziosi. Egli osservò la manifestazione epidemica di questo quadro clinico nei bambini di schiavi negri che erano nutriti prevalentemente con zuppa di farina di fagioli e 125 grammi di lardo alla settimana e un po' di carne secca. In questi bambini si manifestò la forma tipica di xeroftalmia e cheratomalacia, ed è degno di ammirazione l'acume di questo medico che afferrò il momento eziologico e trattò i bambini malati con olio di fegato di merluzzo; egli ottenne una rapida guarigione. Analoghi esperimenti fece un altro medico brasiliano, DE GOUVEA, che trovò nei bambini degli schiavi lo stesso quadro di malattia. Egli descrisse di nuovo, dettagliatamente, questa malattia nel 1883. Anche questi bambini non avevano una nutrizione sufficiente; essi si nutrivano esclusivamente di farina di granturco cotta nell'acqua, fagioli e lardo. Anche DE GOUVEA attribuì questa malattia alla nutrizione difettosa e la curò egualmente con olio di fegato di merluzzo. Da quel tempo la malattia viene chiamata oftalmia brasiliana.

In seguito autori europei descrissero singoli casi di xeroftalmia, ma mancò la chiara comprensione dei primi studiosi, soprattutto dei medici brasiliani. DOËTSCH e KOUN misero la malattia in rapporto con supposti fattori eziologici dell'atrepsia, senza dare importanza alla insufficiente nutrizione. In generale questi autori erano d'accordo fra di loro nel considerare il quadro clinico come una diminuzione generale delle resistenze, una completa alterazione del ricambio.

Interessantissime sono le osservazioni fatte su questo quadro clinico da LEBER, che vide, dopo forti perdite di acqua — per

esempio nella colera — la comparsa di alterazioni della congiuntiva e della cornea associate a lagofalmo, già descritte da BIR´T. La comparsa di cheratomalacia si ebbe anche in bambini molto indeboliti dopo malattie infettive. Tutti questi autori furono d'accordo nel ritenere che i sintomi stessi non fossero direttamente in rapporto con la malattia dovuta ai batteri e quindi avessero un'importanza secondaria e si fossero manifestati in seguito alla resistenza assai diminuita dell'organismo. Essi erano quindi considerati conseguenza diretta di una cachessia generale.

La teoria della cachessia non ha potuto reggere a lungo perchè contemporaneamente, da vari paesi e particolarmente dalla Russia, venivano comunicazioni di casi (TOPOROW, THALBERG, ROUSSANOW, KUBLI) in cui non si poteva affatto parlare di cachessia. In varie contrade russe la malattia aveva carattere epidemico, particolarmente durante la quaresima rituale. Come comunicò THALBERG, il cibo quaresimale della popolazione povera di campagna e del proletariato industriale delle città consisteva in tritello di frumento, pane, patate, cavoli, rape, cipolle e nella maggioranza dei casi soltanto di una piccola quantità di olio vegetale, come olio di girasole, di papavero e di semi di lino. Mancavano in generale carne fresca, uova, latte e burro; era permesso soltanto il pesce, che la popolazione più povera non poteva concedersi. Verso la fine della quaresima la malattia si manifestava in un numero enorme di casi, ma soltanto nella popolazione povera. Nelle zone con popolazione più agiata, dove si aggiungeva al cibo anche del buon pesce, essa non si manifestava affatto. Sul valore profilattico del pesce fece una comunicazione SRAWELIEW. Gli autori russi confermarono le comunicazioni dei medici brasiliani e sostennero l'opinione che la xeroftalmia fosse dovuta soprattutto ad insufficiente nutrizione. Questa opinione trova la sua piena conferma negli effetti terapeutici della cura con olio di fegato di merluzzo. Alla serie degli autori russi appartengono anche SELITZKY, NIKOLJOUKINE, SCHIELE. Manifestazioni della malattia fra i soldati furono riscontrate da KRASKOW in 38 casi. A questi soldati erano state tolte le razioni di grasso e l'autore vide in questa riduzione della nutrizione il diretto rapporto con la malattia. Una grande impressione suscitò il caso di UHTHOFF, il quale guarì, col somministrargli uova e latte, uno studente che soffriva di emeralopia per nutrizione unilaterale di vegetali.

Le sporadiche comunicazioni di autori (WALTER, ZIMMERMANN) che cercarono di mettere questa malattia dell'occhio in rapporto con la teoria miasmatica allora molto diffusa, non meritano ora

particolare menzione. E' più importante la descrizione del medico inglese SPICER, che osservò a Londra nel 1892 molti casi di xerofthalmia in bambini nutriti col biberon a base di carboidrati, farina e piccola quantità di latte.

Le nostre cognizioni su questa malattia dell'occhio si sono poi arricchite di molto con le comunicazioni pervenute dal Giappone, soprattutto da parte di MORI. Egli descrisse una malattia assai diffusa nel Giappone, chiamata Hikan, i cui sintomi principali consistevano nel dimagrimento, disturbi della nutrizione con diarrea, xerofthalmia ed emeralopia; inoltre la pelle e i capelli diventavano secchi. Questa malattia colpiva specialmente i bambini nutriti artificialmente, ma anche i lattanti che ricevevano il latte materno. Il latte di queste madri si dimostrò straordinariamente povero di grassi, e MORI attribuì la malattia alla mancanza di certi grassi, il che era confermato dal fatto che le dosi di olio di fegato di merluzzo, somministrate per via orale o parenterale, conducevano alla guarigione. I confronti statistici mostrarono nello stesso tempo che la diffusione della xerofthalmia e dell'emeralopia era inversamente proporzionale alla prosperità del paese in questione.

Nonostante l'evidente prova dell'importanza eziologica della insufficiente nutrizione, vi furono sempre degli studiosi che cercarono di combattere questa tesi. LECŒUVRE contestava l'origine alimentare della malattia perchè la vedeva manifestarsi sotto forma di epidemia nell'orfanotrofio di Lilla, benchè i bambini ivi ricoverati ricevessero la carne tre volte la settimana. Egualmente non compresero la decisiva causa eziologica dei fattori alimentari SCHIMMELPFENNIG e ALESSANDRO, che videro nei bacilli della xerosi l'unica causa della xerofthalmia e della cheratomalacia.

Con la grande guerra europea s'inizia l'epoca dello studio delle vitamine. FUNK conia il nome di vitamina e le ricerche acquistano una base sperimentale. In quell'epoca si arriva al convincimento che nel caso della xerofthalmia non si tratta soltanto di una mancanza non specifica di grassi, ma di una mancanza di fattori nutritivi specifici, la cui appartenenza al gruppo di fattori alimentari analoghi, qualitativi, importanti per la vita, e cioè alle vitamine, trova parecchie volte la sua dimostrazione sperimentale. La guerra stessa fornì un vasto materiale clinico, e furono soprattutto i medici danesi BLOCH e BLEVGAD che basandosi su molti casi estesero le nostre conoscenze su questa malattia che si era manifestata fino ad allora in modo assai strano.

Una delle industrie più importanti del popolo danese è rappre-

sentata dalla produzione del burro che viene nella maggior parte esportato. Durante la guerra e negli anni che seguirono la guerra la richiesta di burro danese aumentò di molto, e poichè questo era fornito all'estero con forte guadagno, si verificò nel paese stesso una notevole scarsità di questo prodotto. Ora la fonte più importante di grasso nell'alimentazione del popolo danese è rappresentata dal burro. La sua mancanza causò negli anni di guerra e nel 1920 il manifestarsi epidemico della xeroftalmia con considerevole mortalità fra i bambini danesi. Quando l'approvvigionamento di burro del paese venne regolato dall'intervento dello Stato, anche l'epidemia scomparve di colpo. BLOCH, che trattò la maggior parte di questi casi, osservò negli anni 1918-1919 complessivamente soli tre casi nuovi, mentre nel 1920 la curva della mortalità ricominciò a salire, il che si deve di nuovo attribuire alla crescente esportazione del burro. Da un rilievo statistico di WIDMARK si vede chiaramente il rapporto fra la mortalità dovuta alla xeroftalmia e il consumo del burro; fra i due elementi esiste un rapporto inverso che spiega la perfetta reciprocità.

Le comunicazioni di BLOCH hanno un valore tanto più importante in quanto esse provengono da uno esperimento su esseri umani eseguito senza alcuna intenzione. In un asilo infantile danese i bambini sani di maggiore età, e cioè di più di un anno, erano divisi in due comparti in cui la nutrizione risultò, qualitativamente, del tutto diversa. Il cibo dei bambini consisteva in mucillagine di avena con biscotto o in una zuppa di birra con una certa quantità di latte non scremato. Il rimanente cibo consisteva specialmente in pappa, di rado in una zuppa di siero di burro, mucillagine di avena, zuppa di frutta, fino al brodo di carne con orzo perlato, purè di patate, cacao, pane e soprattutto margarina. I bambini non prendevano mai nè uova nè burro. Mentre il primo gruppo riceveva quantità sufficienti di zuppa di birra con latte non scremato, l'altro gruppo otteneva soltanto mucillagine di avena con biscotto. I bambini di questo gruppo per mesi interi restavano quasi senza latte intero. La curva del peso di questi bambini mostrava presto un arresto, spesso perfino un abbassamento, e si verificarono casi di xerosi, mentre i bambini nutriti con latte non scremato non avevano disturbi. Questo esperimento su esseri umani portò alla considerazione dell'esistenza nel grasso del latte di uno specifico fattore nutritivo, chiamato A, la cui mancanza produce la xeroftalmia e la emeralopia con tutti i sintomi concomitanti.

Se la scarsità dei prodotti contenenti la vitamina A poteva produrre malattie in massa in un paese che non partecipava alla guer-

ra, è naturale che anche nei paesi belligeranti dovessero manifestarsi moltissimi casi di xeroftalmia. E infatti così fu; però le osservazioni fatte in questi paesi non avevano un valore grande quanto le esperienze dei medici danesi (AUGSTEIN, BIRCH-HIRSCHFELD, BRAUNSCHWEIG, JESS, LÖHLEIN). La xeroftalmia si manifestò non solo fra i bambini ma anche fra gli adulti. WECKERS la trovò, negli anni 1914-1918, tra i soldati belgi, NECHITCH riferì nel 1915 su 700 casi verificatisi fra i militari serbi. Molte centinaia di casi di emeralopia trovarono BIRCH-HIRSCHFELD, LANDOLT, DOR e DANIS. Nel 1920 TRICOIRE riferì su 320 casi di emeralopia verificatisi in seguito ad alimentazione basata su legumi secchi, lardo, paste e pane. In tutti questi casi l'olio di fegato di merluzzo si mostrò un rimedio sovrano. Nel 1926 CARSTEN guarì casi di xeroftalmia con somministrazione parenterale di olio di fegato di merluzzo, e così pure NIDA nel 1927. Di valore inestimabile sono le comunicazioni di BIRNBACHER, il quale poté osservare negli anni 1919-24 a Vienna moltissimi casi di emeralopia da carenza in forma epidemica. In tutti i casi da lui osservati l'origine etiologica era dovuta alla povertà e ad alimentazione insufficiente degli strati di popolazione colpiti. A causa della particolarità delle organizzazioni e delle possibilità sociali di quella città, l'emeralopia da carenza si manifestava principalmente negli uomini sui vent'anni; nelle donne il disturbo visivo da carenza si verificava assai più di rado.

Casi molto gravi, tipici di xeroftalmia e cheratomalacia negli adulti sono stati rarissimi in Europa in questi ultimi 15-20 anni, e furono constatati soltanto casi singoli che dovevano la loro origine a circostanze speciali. Così FUCHS, NIDA, BLEGVAD hanno riferito su casi isolati, ma ben accertati. Comunicazioni dettagliate presentarono anche NAROG, MOURIQUAND e AUBARET e THORSON. Ma queste comunicazioni, com'è stato detto, si riferivano soltanto a manifestazioni sporadiche. Gli studi sulla malattia da carenza di A sono stati inaspettatamente arricchiti e amplificati dalle osservazioni fondamentali di PILLAT, osservazioni che egli poté fare in Cina. Le sue comunicazioni costituiscono attualmente la base delle nostre conoscenze sulla patologia e sulla clinica della xeroftalmia.

QUADRO CLINICO DELLA MALATTIA DA CARENZA DEL FATTORE A

Il quadro clinico della malattia da carenza di vitamina A è stato in questi ultimi anni descritto dettagliatamente da PILLAT,

il quale la riscontrò in Cina in numero assai grande di casi ed in forma ben sviluppata che si manifesta in Europa molto di rado. Da queste descrizioni risulta chiaro che la mancanza di vitamina A produce nell'uomo una malattia sistematica nel senso più vasto della parola, e nella quale viene coinvolto l'ectoderma con tutti i suoi derivati. Tutti gli organi interessati in questo caso vengono colpiti, tutta la pelle, le vie respiratorie, l'apparato digerente, il canale uro-genitale, tutto il sistema ghiandolare e il sistema nervoso, e soprattutto viene colpito l'occhio. Oltre a queste lesioni specifiche da carenza di vitamina A, che possiamo designare come metaplasia dell'epitelio, la malattia da carenza del fattore A, presenta due manifestazioni non specifiche delle quali vogliamo parlare in particolare, e cioè disturbi all'accrescimento e diminuita resistenza di fronte alle infezioni. Questi due fenomeni non sono specifici, manifestandosi anche in altre malattie da carenza, nella comune inanizione e in una grande quantità di stati morbosi. V'è solo da rilevare che proprio nella malattia da carenza di fattore A la diminuita resistenza alle infezioni è strettamente unita con la metaplasia epiteliale.

1. — *L'arresto dell'accrescimento.*

Già nei primi studi classici di STEPP, HOPKINS, MCCOLLUM, ecc. si dice che in seguito a mancanza di sostanze nutritive accessorie solubili nel grasso la crescita si arresta. Questo fatto, che fù poi, dimostrato da OSBORN e MENDEL con esperimenti eseguiti su topi giovani fù confermato da varii studiosi. Benchè questo fenomeno di ostacolo alla crescita non sia, come hanno dimostrato più recenti risultati, specifico, esso è però tanto caratteristico che è stato consigliato da diversi autori come prova per la determinazione dell'azione del fattore A; citiamo fra gli altri MOORE, COWARD, STEENBOCK e collaboratori. Gli autori più antichi videro nell'ostacolo all'accrescimento da mancanza di vitamina A il carattere principale di questa malattia da carenza, e diedero perciò alla vitamina A, che non era stata allora isolata ancora dalle altre vitamine, il nome di « vitamina dell'accrescimento ». Come vedremo in seguito, parecchi autori, basandosi su determinate caratteristiche di questo fattore di nutrizione, hanno proposto di dare alla vitamina A anche altri nomi. E' però evidente che si può fare a meno di queste denominazioni, specialmente ora che la vitamina A è stata isolata chimicamente e la sua formula chimica è nota.

v. EULER, KARRER, ecc. hanno misurata l'attività fisiologica

della carotinoide in base alla sua azione sulla crescita. 0,75 gr. di carotina α diedero un aumento medio di peso di 0,48 gr. al giorno; la carotina β diede un aumento di 0,72 gr. al giorno. Il metodo di determinazione delle vitamine dell'accrescimento e dei loro elementi è basato su questo effetto favorente l'accrescimento; questo metodo insieme con la prova della colpocheratosi, è il metodo biologico di dosaggio più in uso. Recentemente BUSSON ha studiato nei polli, nei topi, nelle cavie e nei cani l'effetto della carenza di vitamina A nell'impedire l'accrescimento, e lo ha attribuito alla mancata azione della vitamina regolatrice del ricambio.

Da MOOR e da altri fu proposta come base standard internazionale quella quantità minima di carotina necessaria per la crescita normale del ratto, da MOOR stabilita in 0,5-5,0 γ al giorno. Le forti oscillazioni della suddetta quantità sono causate dall'impurità dei preparati di carotina. BAUMANN, RISING e STEENBOCK constatarono il massimo aumento di crescita con la somministrazione di una dose di 5-20 γ di carotina per settimana; il risultato migliore fu raggiunto con 10 γ per settimana, ed in questo caso gli animali mostrarono un aumento di peso settimanale di 8 grammi. Con oltre 20 γ di carotina per settimana il ritmo della crescita non potè essere ulteriormente accelerata.

Risultati interessanti ottenne KOLLATH per ciò che riguarda la parte della vitamina A nell'accrescimento. La vitamina A è necessaria e indispensabile alla neoformazione dei vasi. Essa però non è il fattore basale della riproduzione cellulare, ma poichè i vasi rappresentano le vie degli scambi e della circolazione, senza questa vitamina non si può immaginare un ulteriore sviluppo. KOLLATH, fra gli altri, contrariamente alla regola, in un bambino di 6 settimane con cheratomalacia non potè notare nessun nodò capillare sull'orlo delle cartilagini. Certamente queste opinioni non sono ancora condivise da nessun studioso di valore attendibile.

2. — *La diminuita resistenza contro le infezioni.*

Fin dai primi esperimenti di studio delle sostanze nutritive accessorie e dei loro rapporti coi processi morbosi si era dimostrata la straordinaria facilità con cui gli animali di laboratorio, tenuti a dieta povera di vitamine, soccombono alle infezioni.

Nel trattamento dei malati si cercava un tempo, nelle fasi più gravi della malattia, di tenere l'organismo a dieta possibilmente ridotta, il che, particolarmente nelle malattie intestinali, voleva dire una notevole o spesso completa sottrazione delle vitamine

solubili nei grassi. In questi ultimi anni le opinioni in proposito sono completamente cambiate e si è giunti all'idea che l'organismo, e ciò in particolar modo nelle fasi gravi della malattia, richiede una maggior somministrazione di vitamine. Secondo numerosi studi clinici spetta proprio alla vitamina A una parte importante nei riguardi delle manifestazioni e della diffusione delle infezioni. Dopo che HESS ha affermato che la suscettibilità dell'individuo verso gli agenti infettivi aumenta in seguito a mancanza di vitamina A, le vitamine hanno acquistato una maggiore importanza.

Così parecchi studiosi con abbondante somministrazione di vitamina A hanno cercato di migliorare lo stato generale d'immunità. In queste ricerche le misurazioni della resistenza generale degli animali da esperimento erano eseguite sia su animali artificialmente infettati, sia saggiando il potere battericida del siero del sangue. Nomineremo soprattutto PFANNENSTIEL, HEMBD e HOLSEN per gli studi sull'argomento. Secondo HART DE RUYTER la disposizione alle infezioni nella carenza di vitamina A dovrebbe essere riportata all'atrofia degli apparati reticolare e linfatico, specialmente nella milza.

In esperimenti su animali parecchi autori hanno riferito sulla diminuzione di resistenza attiva dell'organismo di fronte ad infezioni sperimentali. FRANK infine osservò all'esame istologico dell'apparato reticoloendoteliale di ratti in avitaminosi, notevoli alterazioni degenerative specie a carico delle cellule di KUPFER del fegato. Poichè il sistema reticoloendoteliale ha grande importanza nella funzione difensiva contro le infezioni, è evidente che le sue alterazioni influiscono dannosamente sul predetto potere difensivo. KÖNIG e SEBESTA osservarono in bimbi malati un forte aumento di antitossina dopo la somministrazione di vitamina A. SZULC e KOLOZIEJSKA cercarono di stabilire con esperimenti su ratti e cavie l'influenza della vitamina A sulla difesa contro le infezioni e giunsero alla conclusione che la suddetta vitamina favorisce le resistenze immunitarie sia nella tubercolosi sperimentale degli animali che nella tisi polmonare dell'uomo.

Secondo ARONS e VAN DER RIJST e molti altri autori recenti, la causa della diminuita resistenza di fronte alle infezioni è dovuta alla metaplasia epiteliale. I processi di cheratinizzazione colpiscono gli organi, l'epitelio cheratinizzato e la secrezione formatasi rappresentano un'ottima porta d'ingresso ai germi.

In base a queste esperienze SIEGL, STOLLTE, NIEMANN, FOTH ed altri hanno raccomandato per gli ammalati di scarlattina e di difterite, negli accessi renali e in quelli cutanei, nelle malattie delle

vie respiratorie, nelle infiammazioni dell'orecchio medio e anche nelle infiammazioni purulente dell'occhio, un'alimentazione grassa particolarmente ricca di vitamina A, e quindi a base di burro, tuorli d'uovo e olio di fegato di merluzzo in luogo dell'alimentazione ricca di carboidrati. Dello stesso parere sono FRONTALL, BASU, ANDERSEN e BLODGETT, MELLANBY, FRANK, ecc. ecc. Una forte somministrazione di vitamina A è soprattutto necessaria nelle infezioni che accompagnano la cheratomalacia. Parecchi studiosi hanno perfino proposto di designare il fattore A col nome di vitamina antiinfettiva, e questa denominazione è appoggiata specialmente da MELLANBY e DRUMMOND.

Secondo HIRO e YAMADA forme morbose preesistenti od intercorrenti come morbillo, scarlattina, tosse canina, influenza ed anche polmonite, bronchite, tubercolosi e lue congenita possono affrettare la comparsa della xeroftalmia. Nel 28 % dei casi osservarono la preesistenza di disturbi intestinali. Im bambini ammalati di morbillo e che erano tenuti a dieta povera di vitamina A si manifestò una congiuntivite da carenza, che però non poté essere nettamente attribuita al morbillo o alla carenza del fattore A. Tuttavia i due Autori sono del parere che il morbillo sia la causa originaria della cheratomalacia, attraverso alterazioni del ricambio della vitamina A. La carenza di vitamina A favorisce le malattie infettive e una malattia infettiva aggrava il quadro clinico della xeroftalmia.

Quantunque l'utilità di una maggiore somministrazione di vitamine nelle malattie infettive sia stata dimostrata chiaramente da tutti gli studiosi e clinici, non è però chiara la funzione che hanno le singole vitamine, e le opinioni a questo proposito sono abbastanza disparate. MELLANBY, DRUMMOND, BLOCH, KREITMAIR, ecc. ammettono una diminuzione dei poteri immunitari da mancanza di vitamina A, o una riduzione degli anticorpi e ciò a spiegare la diminuzione di resistenza alle malattie infettive. BIELING ritiene possibile una diminuzione dell'energia fagocitaria negli animali da esperimento tenuti a dieta priva di vitamina A. SIMOLA ha trovato diminuito nei suoi animali da esperimento anche il potere complementare.

v. EULER vide manifestarsi nei topi tenuti a dieta priva di vitamina A un'infezione da pastorella, mentre animali posti nella stessa stalla ma nutriti con carotina rimasero immuni da questa epidemia. Molti studiosi trovarono inoltre un forte aumento delle manifestazioni d'infezioni spontanee negli animali da esperimento colpiti da avitaminosi in confronto con animali nutriti con vita-

mina A. Così, per esempio, HOHLWEG e FISCHL nella vagina delle topine tenute a dieta priva di vitamine trovarono spirochete, reperto che non si ha negli animali normali.

Il meccanismo della vitamina A nell'impedire le infezioni non è stato però spiegato in modo molto chiaro. Secondo WERKMAN la causa della diminuita resistenza non è la ostacolata formazione delle sostanze di difesa ed essa può essere causata da qualsiasi alimentazione insufficiente sia qualitativa-che quantitativamente, e particolarmente dall'inanizione. SPENCE non trovò nessun rapporto fra xeroftalmia e manifesta suscettibilità alle infezioni e mancanza di difesa immunitaria. Vi sono anche delle asserzioni secondo le quali l'apporto vitaminico non influisce in alcun modo sulla reazione difensiva. ANDERSON e FRASER, per esempio, trovano che una nutrizione scadente dal punto di vista delle calorie abbassa il valore del sistema complementare ed il potere emolitico del siero, ma non influisce sul potere battericida antistreptococcico e contro il colibacillo, e nemmeno sull'intensità della reazione intracutanea contro le tossine batteriche. L'olio di fegato di merluzzo anche somministrato per mesi di seguito non ha alcun effetto sulle reazioni sierologiche difensive dell'organismo, reazioni che in tutti gli animali sottoposti ad esperimento aumentano nel mese di aprile, quando appunto le manifestazioni da carenza sono solite di apparire spontaneamente. Anche HANKE non osserva con forti somministrazioni di vitamina A nessun aumento del potere battericida del sangue contro gli stafilococchi. Tali risultati dimostrano tuttavia soltanto che la carenza di vitamina A ha influenza sulla diminuzione delle resistenze dell'organismo contro le infezioni solo per la metaplasia epiteliale, mentre non ne esercita alcuna sui processi immunitari propriamente detti.

WIELAND ottenne, specialmente in lattanti distrofici, un notevole miglioramento delle condizioni generali con forti dosi di vitamina A. HESS, LEWIS e BARENBERG non notarono alcuna differenza essenziale, per quanto riguarda la disposizione alle infezioni, tra bambini a duta normale e bambini nutriti con alte dosi di vitamina. Questi Autori sono dell'opinione che in America la popolazione non soffra per carenza di vitamine solubili nei grassi.

Nei casi gravi di xeroftalmia si osservano accanto ai sintomi oculari lesioni di quasi tutti gli organi, soprattutto del fegato, della milza, del midollo delle ossa e di tutto il tegumento cutaneo. In certi casi ha luogo inoltre una grave atrofia muscolare con degenerazione ialina delle fibrille. L'ipoplasia linfoide è specialmente evidente nella milza. La metaplasia cheratinizzante colpisce gli

organi in questa gradazione d'intensità : trachea, bronchi, bacinetto renale, (cellule epiteliali nell'orina), mucosa nasale con i relativi seni, ghiandole salivari, ovaie. Le alterazioni dell'apparato respiratorio sono in genere causa della polmonite che porta alla morte. La desquamazione di elementi cheratinizzati predispone all'infezione. ARONS e VAN DER RIJST hanno osservato in prove fatte su 276 topi che oltre a manifestazioni di xeroftalmia si avevano anche ascessi alla base della lingua, sinusiti, ascessi faringei, otiti, ascessi sotto mascellari, della parotide e dei polmoni, alterazioni simili ad ulcere nelle zone cheratinizzate della mucosa dello stomaco, ascessi nel bacinetto renale, calcoli renali, corneificazione dell'epitelio vescicale, calcoli della vescica, ascessi nelle vescichette seminali, nella prostata e nella ghiandola prepuziale. L'infezione è sempre accompagnata da processi di cheratinizzazione degli organi lesi, e se può riscontrarsi cheratinizzazione senza infezione, non si ha però mai infezione senza cheratinizzazione. Si deve interpretare l'infezione come conseguenza non della diminuita resistenza ma della metaplasia epiteliale locale.

3. — *Alterazioni cutanee.*

Le alterazioni cutanee descritte da PILLAT sono caratterizzate in primo luogo da una notevole pigmentazione. Questa iperpigmentazione appare all'inizio a preferenza in punti determinati della pelle. In seguito viene colpito dalla iperpigmentazione tutto il tegumento. La causa di questa iperpigmentazione deve ricercarsi in un enorme impoverimento d'acqua degli strati superiori dell'epitelio, in una iper- e paracheratosi associata ad un aumento dell'epitelio pigmentario. La iper- e la paracheratosi si manifestano con una abbondante desquamazione della pelle che va di pari passo con la diminuita funzione delle ghiandole sudorifere. Gli elementi delle ghiandole subiscono un'alterazione anatomo-funzionale identica a quelle degli elementi delle ghiandole lacrimali e di quelle di Meibomi. Le prove delle alterazioni del pigmento nella pelle e nella congiuntiva sono state eseguite da PILLAT con la dopareazione di BLOCH e si vide che in mancanza di vitamina A tutti e due i fermenti che formano la melanina e il pigmento di melanina davano una dopareazione positiva e una positività all'argento. Intorno ai follicoli dei capelli le due reazioni erano diminuite nell'epidermide, ma erano invece aumentate nei processi iperplastici epiteliali. Quindi i fermenti formanti le melanine e il pigmento di melanina stessa erano diminuiti quantitativamente,

mentre erano invece aumentati nell'epidermide iperplastica. In seguito alla diminuita capacità funzionale della pelle si riduce pure la sua resistenza. Appaiono, specialmente in alcune zone determinate, numerosi comedoni, che pure si spiegano con le alterazioni anatomiche delle ghiandole sebacee e dei loro condotti escretori. I condotti escretori sono allargati e riempiti di masse di cellule di epitelio desquamato. Le resistenze degli elementi ghiandolari alle infezioni è molto diminuita e si formano facilmente degli ascessi. Sulla cute delle braccia è specialmente evidente la cheratosi pilare. Anche i capelli subiscono un'alterazione regressiva; essi perdono il loro splendore, diventano secchi e incanutiscono prima del tempo. Tutte queste alterazioni epiteliali sono processi reversibili; con abbondante somministrazione di olio di fegato di merluzzo esse scompaiono. Basandosi sull'importanza della vitamina A per la funzionalità della pelle e delle mucose, particolarmente a causa del suo effetto curativo nelle diverse alterazioni epiteliali e nelle manifestazioni pustolose della pelle, vari autori hanno proposto di dare a questa vitamina il nome di « vitamina protettrice dell'epitelio ». PRAKKER, KUIPERS trovano perfino un rapporto etiologico con l'eczema seborroico dei bambini a diatesi essudativa, ai quali giova la somministrazione di vitamina A; VAN GULIK cura nei lattanti il lattime con vitamina A. Così MACKAY per esempio osservò una forte tendenza alle infezioni della pelle dei lattanti e dei bambini a dieta scarsa di vitamina. Tale diminuzione di resistenza della pelle precede in ordine di tempo le lesioni oculari. Già gli esperimenti di WOLBACH e HOWE avevano dimostrato che gran parte delle mucose rivestite da epitelio cilindrico o da epitelio di passaggio subisce una trasformazione in epitelio cheratinizzato. Oltre alla congiuntiva delle varie ghiandole degli annessi degli occhi (ghiandole lacrimali, ghiandola orbitale di HARDER, ghiandola di MEIBOMI), anche le ghiandole salivari, l'epitelio del naso e delle sue cavità accessorie, della trachea e dei bronchi, della vescica e dell'utero, della prostata e delle vescichette seminali, dell'epididimo e del pancreas subiscono la stessa trasformazione. In seguito ad accumulo di masse desquamate di cellule cheratinizzate avviene spesso un'ostruzione e una notevole dilatazione del dotto ghiandolare e degli organi delle ghiandole stesse. Questi reperti furono dimostrati sia nei topi che nelle cavie. Perfino nell'uomo i due suddetti studiosi trovarono analoghe alterazioni in alcuni casi di lesioni da mancanza di vitamina A. GOLDBLATT e BENISCHEK hanno confermato i reperti di questi autori sui topi. Anche HERZBERG e collaboratori descri-

sono in questo modo la metaplasia epiteliale. Lo strato epiteliale anormale viene sostituito da uno strato epiteliale piatto cheratinizzato. La xeroftalmia rappresenta soltanto un fenomeno parziale della metaplasia epiteliale generale. Ad analoghi risultati arrivarono SEIFRIED e collaboratori per i polli. La mancanza di fattore A produsse in questo caso in determinate mucose e ghiandole una degenerazione dell'epitelio, con sostituzione ad opera di un epitelio piatto cheratinizzato. Questa metaplasia favorisce poi l'infezione batterica secondaria. Anche HENNINGER trovò nell'avitaminosi A dei polli sintomi catarrali delle mucose oculare e nasale, dell'esofago, ecc. che sparivano con la somministrazione di vitamina A, ma non con quella di vitamina D.

Molto interessanti sono le comunicazioni dall'Africa tropicale del LOEWENTHAL. Tra 1000 reclusi di una prigione dell'Uganda (Africa Orientale) LOEWENTHAL osservò 81 casi di cecità notturna con xerosi. La maggior parte dei malati presentava anche dermatosi con diffuse lesioni acneiche. La pelle di tutto il corpo, ad eccezione del viso, era secca, aveva perduto il suo splendore normale e ha assunto una tonalità grigio-scura; ciò era dovuto all'abbondante formazione di squame che si presentavano specialmente nella parte dorsale delle estremità, alle coscie ed alla regione glutea. Sul viso, petto e spalle erano visibili lesioni acneiche. L'esame istologico rivelò delle « papule » che assomigliavano a comedoni. In prossimità di questi comedoni si notava una iper-cheratosi ed un certo raddoppiamento delle cellule dello strato basale. Il pigmento contenuto nelle singole cellule epiteliali dello strato basale era lievemente diminuito, tuttavia la pelle in seguito ad acantosi sembrava assai più pigmentata. Durante il processo di guarigione si vuotò per primo il contenuto dei comedoni, che si trasformarono in 4-6 settimane in cicatrici pigmentate.

4. — *Il comportamento dell'apparato respiratorio e digerente.*

Anche la mucosa del naso, secondo PILLAT, diventa secca e prende un colore giallo-grigio. L'odorato diminuisce di molto, si manifesta un'ozena più o meno pronunciata. Che queste alterazioni non abbiano nulla a che fare con la lue od altre malattie specifiche che possono provocare gli stessi sintomi, si vede dal fatto che tali fenomeni spariscono con somministrazioni di vitamina A. Si tratta in questo caso di lesioni caratteristiche, dovute alla mancanza del fattore A. Queste alterazioni colpiscono anche l'epitelio della laringe, la voce diventa rauca e, particolarmente nei bambini, si altera

gravemente. In ogni caso di malattia dovuta a mancanza di vitamina A l'epitelio dei bronchi subisce profonde alterazioni e si manifesta una bronchite dovuta in particolar modo alle lesioni funzionali delle cellule vibratili.

Alle labbra il limite della mucosa si sposta notevolmente verso l'interno fino a scomparire. Le labbra prendono una colorazione bluastra dovuta a diminuita trasparenza della mucosa. Le cellule dell'epitelio si trasformano in vere cellule epidermiche. Anche la mucosa della bocca, delle guance e del palato duro si oscurano e perdono la brillantezza per un'epidermizzazione della mucosa associata ad altre metaplasie epiteliali. I denti presentano un'aumentata formazione di smalto e di cemento con disturbi nella crescita, come risultato delle alterazioni nella struttura dell'epitelio. Nello stomaco si manifestano disturbi funzionali in forma di ipoacidità o anacidità, il che mostra che le alterazioni anatomiche avvengono perfino nel sistema ghiandolare. Ma anche in questo caso la somministrazione di vitamina A porta una restitutio ad integrum dell'intero apparato epiteliale. Nei bambini, ma anche negli adulti, queste alterazioni sono causa di diarrea e di emissioni di feci mucosierose, dando luogo così ad un quadro clinico che si scambia spesso con la dissenteria vera, specialmente per il fatto che la malattia dovuta a mancanza del fattore A suole manifestarsi in regioni ove si hanno spesso epidemie di dissenteria. I rapporti fra funzione intestinale e carenza di vitamine possono considerarsi anche da un altro punto di vista. Com'è noto nel caso di carenza di vitamina A diminuisce il grado di acidità del succo gastrico e quindi diminuisce anche l'appetito e si manifestano disturbi della digestione coi fenomeni concomitanti che danneggiano l'assimilazione della vitamina. Ciò sembra formare un circolo vizioso che può essere rotto soltanto con la somministrazione di vitamina A. Così, per esempio, BOLLER ed altri hanno guarito l'iperacidità e coliti di origine non chiara somministrando vitamina A. I disturbi della digestione si spiegano pure con l'alterazione della mucosa intestinale, e ciò è confermato dalla pronta azione della vitamina A somministrata. E' chiaro che l'intestino colpito dalla malattia da carenza diventa più facilmente preda delle malattie infettive, come dissenteria e tifo.

Numerosi bambini affetti da cheratomalacia, esaminati da DE HAAS, rivelarono, senza esclusione alcuna, disturbi intestinali o parassitari, che avrebbero favorito l'apparizione dei sintomi oculari; invece la causa primaria era sempre la carenza del fattore A. Pure LIAN SIE BOEN giunge alla stessa conclusione. In casi di

dissenteria, colite o tubercolosi intestinale, la vitamina A non viene sempre somministrata per bocca e si ricorre invece alla somministrazione per via parenterale, poiché in questi casi non potrebbe aver luogo un normale assorbimento della vitamina. LIAN SIE BOEN fa la singolare constatazione di non potere diagnosticare la carenza del fattore A dalla sola presenza della cheratomalacia, mancando spesso i sintomi principali della cheratomalacia, come le macchie di BIRÔT e la pigmentazione congiuntivale. Pertanto egli non considera che i casi poco sviluppati possono anche non presentare la sintomatologia completa. Queste considerazioni vanno ricordate per non dimenticare l'influenza delle funzioni dell'intestino e del fegato sull'origine della xeroftalmia.

Un grande numero di studiosi hanno riferito su casi in cui la manifestazione di fenomeni dovuti a carenza di vitamina A erano da attribuirsi a qualche disturbo intestinale. Ne citiamo soltanto alcuni. La maggior parte di questi casi riguarda naturalmente i giovani, ma se ne verificarono anche negli adulti e nei vecchi. POPOVICIU e MIHALESCU curarono la xeroftalmia in un bambino di 4 mesi ammalatosi in seguito a disurbi intestinali, nonostante fosse nutrito con latte materno. Secondo i due Autori rumeni la xeroftalmia può manifestarsi, sebbene raramente, anche nei piccoli allattati al seno. Quasi sempre la causa è data da un disturbo intestinale che impedisce l'assorbimento della vitamina contenuta nel latte. Simili casi di xeroftalmia nei bambini nutriti al seno materno furono citati anche da altri autori. MILANO vide manifestarsi in piccoli bambini un gran numero di fenomeni di diverso grado dovuti a carenza di vitamina A; questi bambini soffrivano in maggioranza anche di malattie di stomaco e di intestino.

Pure KOTIKAS cita un caso a dimostrazione che la cheratomalacia non colpisce solo i bambini allattati artificialmente. Ma questo caso aveva per oggetto un bimbo febbricitante con forte diarrea che venne curato con dosi di vitamina per os, ma morì. SWEET e KANG riscontrarono l'emeralopia in cinesi affetti di malattie dell'intestino e del fegato. Questi pazienti appartenevano a varie classi di età; tuttavia sembrò che le manifestazioni oculari si presentassero più frequenti negli ammalati di età più giovane. NISHIYAMA riscontrò la xeroftalmia in un bambino di 9 mesi nutrito con latte materno, dopo un attacco simile a dissenteria. ELIZALDE vide in una bambina di 6 mesi l'apparire della xeroftalmia in seguito ad un'infezione intestinale.

Nella clinica oculistica di GIZA al Cairo nella maggior parte degli ammalati di xeroftalmia si riscontrarono anche infezioni

intestinali o parassiti degli intestini. Secondo HOLTHAUSEN la cheratomalacia può anche essere causata da persistente cachessia e diarrea con vomito. Egli descrive un caso simile capitato in un bimbo di 11 mesi affetto da edemi da fame e bronco-polmonite.

Alcuni autori attribuiscono perfino il ruolo di fattori etiologici principali ai disturbi intestinali, ed esprimono l'opinione che la malattia debba la sua origine in primo luogo a disturbi di nutrizione causati unicamente da digestione anormale. Soprattutto STRANSKY si è espresso in questo senso. HELEN MACKAY, d'accordo con l'opinione generale, vede nei disturbi intestinali soltanto un fattore che favorisce il manifestarsi della xeroftalmia. Nei bambini più grandi la xeroftalmia si manifesta più spesso nei « mesi di diarrea », da luglio a settembre. CHESNEY dopo somministrazioni di vitamina A ha misurato il tasso vitaminico del sangue di bambini denutriti ed ha stabilito che esso può salire del 50 % in sole 24 ore. In presenza di steatorrea il tasso vitaminico del sangue è minore e il suo aumento, durante la somministrazione di vitamina, è ritardato.

Più volte nelle malattie intestinali, specialmente nelle coliti di origine non chiara, si è consigliata e si è usata con buoni risultati la vitamina A, combinata spesso con estratti di fegato. La prescrizione di vitamina A nei disturbi intestinali appare giustificata se si considerano i risultati degli studi di SEIDMON e ARNOLD, che hanno riscontrato in esperimenti su topi tenuti a dieta priva di vitamina A, la permeabilità dell'intestino verso i bacilli coli.

5. — *Il comportamento delle vie urinarie.*

In un caso di lesioni dovute a mancanza di fattore A, PILLAT trovò in un giovane un'uretrite con abbondante secrezione mucosa che scomparve spontaneamente con somministrazione di olio di fegato di merluzzo. In altri casi egli trovò sempre nel sedimento urinario una grande quantità di cellule desquamate provenienti dall'epitelio dell'uretere e della vescica, il che si spiega con un rilassamento delle normali connessioni fra i singoli elementi epiteliali. Anche i calcoli vescicali ed i calcoli renali, che si riscontrano così spesso in Cina, sono dovuti agli stati diffusi di carenza di vitamina A. I processi di cheratinizzazione che avvengono dappertutto nelle vie di scarico portano alla formazione di masse di elementi cellulari desquamati, e queste possono costituire a loro volta il nucleo per la formazione di calcoli. Negli esperimenti

eseguiti su animali non si è riusciti a provocare la formazione di calcoli a mezzo di carenza di vitamina A. Però recentemente gli studiosi americani HIGGINS e O'CONNOR, con abbondante somministrazione di vitamina A, hanno visto scomparire in topi calcoli vescicali che si erano formati spontaneamente. Tale scomparsa fu constatata radiograficamente. Questi reperti di laboratorio condussero anche ad esperimenti sugli uomini, ed i suddetti studiosi constatarono pure con raggi ROENTGEN la diminuzione del volume dei calcoli in seguito a somministrazione di vitamina A.

Nell'India McCARRISON riscontrò casi di malattia dovuti a carenza di vitamina A accompagnati da varie complicazioni, come per esempio da formazione di calcoli nel canale urogenitale. BLISS e collaboratori in 34 casi su 55 di topi tenuti a dieta priva di vitamine A e D riscontrarono calcoli vescicali. Quando mancava soltanto la vitamina A la percentuale di calcoli renali era proporzionalmente minore. Questi calcoli consistevano di calcio e fosfato di magnesio. Anche SCHMIDT ha descritto la trasformazione dell'epitelio dell'uretra in un epitelio cheratinizzato e stratificato.

DORÉ vide manifestarsi in un soldato l'émeralopia e xeroftalmia in seguito a disturbi renali e ad ipocloremia.

6. — *Altri organi ghiandolari.*

Abbiamo già menzionato la diminuita funzionalità secretiva dello stomaco. Il sistema ghiandolare degli annessi oculari è soggetto agli stessi disturbi. Poco si conosce sul comportamento delle grandi ghiandole, del fegato, pancreas e delle ghiandole a secrezione interna, tutti organi che in via riflessa sono molto importanti anche per l'occhio. Tra questi organi principalmente le capsule surrenali sembrano soffrire maggiori danni in seguito ad insufficiente apporto di vitamina A, e queste sofferenze si manifestano con un abbassamento critico della pressione arteriosa. Ma soprattutto soffrono le gonadi. I testicoli perdono la loro funzione generativa, le ovaie diventano incapaci a funzionare: non permettono più l'impianto dell'uovo, le donne divengono amenorroiche. Dal punto di vista ginecologico fu espressa perfino l'opinione che la vitamina A abbia il compito di regolare gli ormoni sessuali. Se si considera la parte che le vitamine A ed E hanno nella funzione genitale, come è stato dimostrato da EVANS e collaboratori, da JUHÁSZ-SCHÄFFER, ecc. appare evidente che le vitamine in generale, anche sotto questo rapporto, come in tutti i processi vitali hanno un'importante azione catalitica. Ripetutamente furono

rilevati dal punto di vista oftalmologico dei sintomi oculari la cui causa diretta deve ricercarsi in un'insufficiente funzione delle ghiandole genitali. Quindi il significato delle vitamine per l'occhio appare importante anche se non si considera la parte eminente che la vitamina A ha sulla funzione visiva.

Uno dei fenomeni tipici della metaplasia epiteliale venne osservato da EVANS nei roditori. Egli trovò, con esperimenti sull'influenza alimentare sul ciclo dell'estro, che nelle topine l'epitelio vaginale già fin dai primi tempi di mancanza di vitamina A perde continuamente cellule corneificate. Secondo EVANS questa cheratinizzazione continuata dell'epitelio vaginale rappresenta il più precoce e il più sicuro sintomo della avitaminosi A. La somministrazione di piccole, adeguate quantità di vitamina A fa scomparire questi sintomi in pochi giorni. Questa constatazione fu confermata anche da MACY e collaboratori, SCHMIDT, COWARD et collaboratori e più tardi da molti altri studiosi. Su questo fenomeno di colpocheratosi KLUSSMANN e SIMOLA e poi HOHLWEG e DOHRN, ecc. si sono basati per trarre conclusioni sullo stato dell'organismo in rapporto al contenuto di vitamine. Nello striscio vaginale si trovano cellule epiteliali (prova della colpocheratosi) e in base al rapporto fra queste e i leucociti si determina la gravità della malattia dovuta a carenza del fattore A. Nella maggioranza dei casi gli animali erano stati precedentemente castrati, poiché all'epoca dell'estro il suddetto fenomeno si manifesta regolarmente. SCHMIDT fa una precisa descrizione anatomo-patologica della metaplasia epiteliale della vagina. Egli trova una grande rassomiglianza fra le alterazioni della mucosa vaginale nel ciclo estrale e quelle della malattia da carenza di vitamina A. Però nell'estro la trasformazione della mucosa vaginale è causata anche dall'azione dell'ormone sessuale. SCHMIDT crede che nel caso di avitaminosi A si formi nell'organismo una sostanza che influisce sull'epitelio vaginale nello stesso modo dell'ormone sessuale.

Secondo v. EEKELEN questo stadio caratterizzato soltanto da assenza di leucociti e da presenza di zolle scompariva in 4-5 giorni qualora si fosse somministrata giornalmente un'unità ROSENHEIM di vitamina A. Di carotina bastavano 5-6- γ al giorno. Analoghi risultati raggiunsero KLUSSMANN e SIMOLA. TATCHER e SURE trovarono nel primo stadio di carenza di vitamina A, quando manca ancora la cheratomalacia, una metaplasia epiteliale nella parte posteriore della lingua, nelle ghiandole salivari, nelle vie respiratorie e nelle vie urogenitali. HART DE RUYTER e ROSENTHAL trovarono, oltre alla metaplasia epiteliale dell'occhio e delle mucose

dell'apparato respiratorio, digerente e urogenitale, anche alterazioni caratteristiche del tessuto linfatico. Esse riguardano la forma e la funzione dell'apparato reticolare e la capacità di formazione dei linfociti, che è diminuita.

7. — *Il sistema nervoso.*

Il comportamento del sistema nervoso è stato finora meno studiato. In ogni caso vi sono nella malattia dovuta ad insufficienza di A delle constatazioni che mostrano, nel caso di prolungata insufficienza di A, la produzione di una specie di degenerazione combinata dei cordoni del midollo spinale. STEPP afferma d'aver trovato che anche le alterazioni nervose nel caso di pellagra e anemia pernicioosa erano in rapporto con la carenza di vitamina A. I sintomi del midollo spinale, particolarmente nell'ultima malattia, devono essere curati soltanto con preparati di fegato fresco e non solo con estratti di fegato. L'Autore suddetto trova inoltre degno di nota il fatto che in America una malattia simile alla pellagra e che si riscontra non di rado nei cani, la « black tongue », venga guarita con la carotina e non con la vitamina A. Si tratta in questo caso di stati patologici sperimentalmente poco studiati e che forse non si possono spiegare soltanto con il solo fattore alimentare. SEIFRIED vide interessanti sintomi nervosi nei polli affetti da xeroftalmia. Questi animali tenevano la testa e la coda in modo anormale, soffrivano di sonnolenza, d'incoordinazione dei movimenti e di crampi, segni dovuti ad alterazioni degenerative nelle cellule dei gangli del cervello e alla degenerazione delle fibre dei nervi periferici. Tutti questi fenomeni scomparvero con la somministrazione di vitamina A. ZIMMERMANN dimostrò nei topi profonde alterazioni degenerative del sistema nervoso per avitaminosi A. La degenerazione colpiva la guaina midollare dei cordoni sensitivi dei nervi periferici, con manifestazioni cliniche di debolezza muscolare e disturbi di coordinazione. ABERLE vide manifestarsi in topi disordine, imbarazzo nei movimenti, disturbi di coordinazione e infine fatti spastici, che diventarono palesi subito dopo le manifestazioni della xeroftalmia. La somministrazione di vitamina A guariva rapidamente questi disturbi. Anche MELLANBY cercò di approfondire con esperimenti su animali l'influenza sul sistema nervoso della malattia da carenza del fattore A. Egli trovò, all'inizio della xeroftalmia nei conigli, alterazioni degenerative della prima branca del trigemino, alterazioni reversibili, poichè dopo

la guarigione delle lesioni degli occhi sparivano anche i fenomeni degenerativi del nervo.

Com'è noto nella xeroftalmia la sensibilità della cornea è diminuita, come è stato dimostrato anche da HELENE MACKAY, PILLAT, ecc. MELLANBY spiegò questo fenomeno con le lesioni nervose da carenza di vitamina A e si pose perfino la domanda se nel quadro morboso il fenomeno primo sia la metaplasia epiteliale o la lesione dei nervi. E' ammissibile che la lesione dei nervi causi in via secondaria le lesioni trofiche. MELLANBY è incline piuttosto a pensare che tutti e due i processi si svolgano in modo sincrono, ma che le lesioni nervose possano anche comparire alquanto prima.

JOHN trovò sempre, nei 20 casi di xeroftalmia da lui studiati, diminuzione di sensibilità della cornea. Anche egli considera la malattia come un disturbo trofoneurotico della prima branca del trigemino ed è dell'opinione che il punto leso si trovi probabilmente nel ganglio di GASSER o nel ganglio ciliare. Nello stadio di xerosi con macchie di BITÔT la sensibilità è ancora normale, il disturbo trofico cioè precede il disturbo della sensibilità. Le fibre che degenerano e muoiono subiscono secondo MELLANBY una « demielinizzazione » e si trovano per lo più nella parte periferica del ganglio, ma anche però in quella centrale. In correlazione al campo d'innervazione del trigemino le suddette lesioni colpiscono la congiuntiva e la cornea; ma anche il ganglio di GASSER stesso mostra alterazioni microscopiche in casi avanzati. Nel nervo si trovano al posto dell'originario cilindrasse goccioline di mielina.

HITOMI studiò i bulbi cheratomalacei di due lattanti morti per lesioni dovute a farina alimentare e trovò in ambedue i casi profondi ascessi della cornea con distacco e deperimento dell'endotelio, ma con conservazione della membrana di DESCHEMET. L'origine di questa decomposizione della cornea deve ricercarsi, secondo HITOMI, nella lesione per carenza di vitamina A della branca del trigemino che alimenta la cornea. Mentre quindi l'opinione di JOHN sui disturbi trofoneurotici nella malattia da carenza di A non è senz'altro da scartare, la sua ipotesi che la emeralopia sia causata da un'analogia lesione del nervo visivo è invece assolutamente infondata, poichè ora conosciamo bene il meccanismo di produzione di questo sintomo d'insufficienza. Ancora più strana è l'ipotesi egualmente infondata di GONZALES che dice di non aver mai osservato manifestazioni di cheratomalacia senza insufficienza surrenale. Quest'ultima conduce a lesioni del simpatico e, per questa via indiretta, si spiegano le malattie infettive che si

manifestano nell'avitaminosi A come conseguenza dei disturbi surrenali. La necrosi della cornea nella cheratomalacia deve essere perciò considerata come un disturbo trofico basato sull'azione del simpatico. Anche ARCHANGELSKY sostiene un singolare punto di vista che combatte l'origine neurotrofica come pure quella metaplastica dei fenomeni da carenza. Egli produsse la xeroftalmia sperimentale in topi bianchi e trovò soprattutto molto diminuita la sensibilità della cornea, che era già dimostrabile nel primissimo stadio della malattia dovuta a carenza di vitamina A. E' interessante il fatto che ARCHANGELSKY non trovò nelle ghiandole lacrimali alterazioni dimostrabili istologicamente, il che è contrario alla teoria della metaplasia epiteliale generale.

8. — *Il sangue.*

FINDLAY e MCLEAN hanno per primi riferito sull'influenza della vitamina A e rispettivamente della carenza A sulla composizione del sangue. Essi osservarono nella xeroftalmia anzitutto un forte aumento dei leucociti polinucleari. In esperimenti su ratti, KOESSLER, MAURER e LOUGHLIN hanno riscontrato una grave anemia con un notevole abbassamento del tenore dell'emoglobina. FALCONER non nota variazioni sanguigne in tutti gli animali sottoposti ad osservazione. Secondo FINDLAY e MCLEAN, SMITH e WASON, anche la attività fagocitaria degli elementi sanguigni dovrebbe essere notevolmente pregiudicata.

Su ratti affetti da avitaminosi FRANCK ha osservato l'andamento della composizione sanguigna durante la xeroftalmia. Il sangue ricavato mediante puntura nel cuore rivelò una leggera anemia, diminuzione degli eritrociti e linfociti, aumento dei polinucleari. Il numero totale dei corpuscoli bianchi era sceso, cosicchè la diminuzione dei linfociti era maggiore dell'aumento dei polinucleari. Anche nei lattanti xeroftalmici FRANCK riscontrò una media anemia con la differenza che qui gli elementi cellulari bianchi erano piuttosto in aumento, particolarmente i polinucleari. Le piastrine erano in quantità normale negli animali come nei lattanti, il tempo di coagulazione invece era in entrambi più lungo del normale, il che doveva anche attribuirsi ad una forte diminuzione del tenore fibrinogeno del siero. Quest'ultimo fatto sarebbe causato dalle lesioni xeroftalmiche riscontrabili nel fegato e nel midollo osseo. SEYDERHELM e GREBE, che hanno compiuto accurate indagini sui rapporti tra vitamine e composizione sanguigna, hanno riconosciuto alle altre vitamine un maggiore influsso sulla compo-

zione del sangue. Tuttavia esistono relazioni tra vitamina A e funzione della milza e del midollo osseo, non ancora note in tutte le loro particolarità.

9. — *L'occhio nella carenza di vitamina A.*

In sintomi più gravi e più evidenti della malattia da carenza di vitamina A si manifestano proprio agli occhi. Essi possono essere riassunti nel modo seguente: 1. Emeraldopia; 2. Præxerosis conjunctivæ et corneæ; 3. Xerosis epithelialis; 4. Cheratomalacia; 5. Alterazioni degli annessi oculari.

a) *L'emeralopia.* — Il termine emeralopia da carenza fu coniato da BIRNBACHER nel 1927; esso caratterizza l'importanza clinica di questo sintomo morboso meglio della designazione usata prima, e cioè emeralopia essenziale o idiopatica. L'oculista viennese BIRNBACHER ha scritto a suo tempo una particolareggiata ed eccellente monografia sull'emeralopia passando in rassegna tutta la letteratura relativa e in base alle proprie osservazioni cliniche traccia un quadro chiaro sullo stato delle cognizioni esistenti al suo tempo su questo sintomo da carenza. Come risulta da questo trattato il fenomeno dell'emeralopia era già conosciuto presso gli EGIZIANI. IPPOCRATE usava la terapia del fegato, quindi un trattamento che appare completamente moderno. Quasi 100 anni fa un medico francese, DESPONT, curava l'emeralopia anche in Europa con olio di fegato di merluzzo. Sui successi ottenuti con olio di fegato di merluzzo gli studiosi classici della xeroftalmia hanno riferito su casi del Brasile e della Russia. Nella letteratura moderna è da nominare fra gli altri ISHIHARA; egli ricorda manifestazioni di emeralopia-xerosi nei bambini in seguito a disturbi generali della nutrizione. GONZALÈS osservò in 2 anni successivi un'epidemia di emeralopia in un asilo infantile in cui tutti i bambini affetti da cecità notturna erano pure denutriti e anemici. Con una dieta di carne, frutta e legumi non si riuscì a vincere il male; invece si ottenne una pronta guarigione somministrando del fegato. GONZALÈS trovò un insufficiente funzione ormonica del fegato, che ostacolava la formazione della propora visiva. Il fegato in questo caso era usato come terapia sostitutiva. Anche BEN-ADAMANTIADIS trovò nell'emeralopia un sintomo precoce della xeroftalmia.

Ancora nell'anno 1922 mancava una chiara comprensione dell'importanza eziologica dei fattori nutritivi per questo quadro di sin-

tomì e ciò risulta anche dalla comunicazione di JESS, e non si faceva ancora neppure distinzione fra i due fattori di vitamine A e D.

I nuovi studi hanno dimostrato chiaramente che l'emeralopia non è una malattia, come vorrebbe sembrare la designazione di emeralopia essenziale, ma è solo un sintomo che suole manifestarsi occasionalmente in una vasta serie di malattie e di stati anormali dell'organismo (retinitis pigmentosa, malattia di OGUCHI, retiniti da intossicazione per aggressivi chimici da guerra, avvelenamenti con alcool e nicotina, miopia di alto grado, distacco di retina, inanizione, cachessia, disturbi pupillari, malattie dell'apparato digerente, ecc.). La vera emeralopia da carenza è un sintomo precoce, caratteristico della malattia da carenza di vitamina A e quindi un fenomeno parziale d'uno sindrome clinico, attualmente già ben caratterizzato. Ne consegue che i fattori eziologici dell'emeralopia e le cause che la favoriscono sono identici a quelli della xeroftalmia. Il trattare separatamente il problema dell'emeralopia nei limiti di questa relazione aveva perciò senso solo in quanto si è creduto opportuno trattare questo fenomeno e il meccanismo della sua manifestazione isolatamente e analiticamente.

La letteratura classica più antica — pensiamo alle comunicazioni degli studiosi brasiliani, giapponesi e infine europei prima e durante la guerra — contiene molte eccellenti osservazioni su casi di cecità notturna comparsi assieme a lesioni da xeroftalmia, però i casi non erano valutati clinicamente abbastanza bene e tanto meno sottoposti ad una analisi quantitativa. Nell'esposizione che segue sarà perciò considerata soltanto la letteratura più recente.

Si sono fatte, certamente, delle osservazioni contrarie all'ipotesi che l'emeralopia sia un sintomo precoce della malattia da carenza A, la cui comparsa poi venga seguita da quelle alterazioni anatomiche che si chiamano xeroftalmia e cheratomalacia. THORSON descrive p. e. un caso di xeroftalmia durato 6 anni con andamento variabile senza dar luogo a disturbi emeralopici. Si trattava di un agricoltore di 53 anni, la cui dieta era completamente priva di grassi e di latte e in generale molto povera di vitamina A. La descrizione non lascia alcun dubbio sull'esistenza della malattia da carenza A, poichè ciò trova la sua conferma nella pronta guarigione seguita alla somministrazione di olio di fegato di merluzzo. Queste osservazioni contraddittorie sono però isolate e non reggono di fronte al grande numero di osservazioni più comprensive.

FRANSEN comunica osservazioni comprensive e particolareg-

giate. Egli descrive l'emeralopia come un segno precoce della avitaminosi A. Il grado dell'emeralopia, che viene misurato con l'abbassamento dell'adattamento dell'occhie al buio, non dà una giusta misura della gravità della malattia, però l'emeralopia rappresenta un fenomeno fondamentale della malattia da carenza; essa si aggrava con l'aggravarsi degli altri fenomeni da carenza, può essere eliminata con una cura adeguata, però riappare per la carenza di vitamina A. L'emeralopia può esistere anche senza altri sintomi concomitanti, però nella malattia da carenza del fattore A l'emeralopia non manca mai. Ma già nelle letteratura precedente, quella del dopoguerra, si trovano questi risultati. Ricordiamo qui le osservazioni di MERZ-WEIGANDT degli anni 1920-22. In seguito a scarsità di viveri nei più grandi strati della popolazione si manifestò nell'Egerland l'emeralopia con xeroftalmia tipica. Il numero dei colpiti aumentò molto verso la primavera, il che si spiega col fatto che la riserva di vitamine nell'uomo e nelle bestie da macello, che servivano per il nutrimento, era gradatamente consumata verso la primavera. Una epidemia simile, ma piccola, vide BONDI in Iglau. Egli attribuì il disturbo ad abbagliamento. Maggior numero di osservazioni fece HIPPEL che attribuisce la causa dei disturbi visivi alla nutrizione insufficiente, ma considera anche come causa di provocazione l'abbagliamento che agisce più fortemente in primavera e che si fa sentire in modo particolarmente forte nei lavori dei campi. Contro l'abbagliamento egli consigliò l'uso di lenti protettive, ma nello stesso tempo una migliore alimentazione e — con maggior successo — olio di fegato di merluzzo.

CVETOJEVIĆ osservò ancora recentemente casi di emeralopia nelle reclute dell'esercito serbo. Tali soldati provenivano tutti da regioni povere. Quale causa del disturbo visivo vennero adottati gli strapazzi, il mutato tenore di vita e l'abbagliamento.

Un notevole materiale di osservazione è stato fornito dagli scienziati giapponesi, poichè nel loro paese i casi di deficienza di vitamina A non sono rari. UYEMURA, fra gli altri, si esprime decisamente per l'etiologia da carenza nel caso della cecità notturna. CHOU nei suoi pazienti affetti di emeralopia eseguisce la prova di adattamento al buio, constatando diminuzione del potere di adattamento. In Europa LJUBIN trovò casi di emeralopia nei boscaioli della Bosnia; tali casi apparivano durante l'inverno o nei mesi di primavera (marzo-aprile). Secondo l'esempio russo, LJUBIN poté attribuire anche in questo caso la causa dei fenomeni a fatti di carenza soprattutto per la quaresima. Sicuramente in questo caso avevano una parte non trascurabile anche le difficoltà

economiche della popolazione più povera, che non poteva concedersi una corrispondente alimentazione supplementare. Perciò questi casi dovevano attribuiti assolutamente ad alimentazione insufficiente.

In questi ultimi anni si sono fatte osservazioni cliniche sulla comparsa precoce di emeralopia nella malattia da mancanza di vitamina A. LOEWENTHAL potè trovarla in 71 casi fra 81 malati. MCKAY descrive l'emeralopia come un sintomo precoce della malattia per carenza di fattore A nei lattanti e nei bambini piccoli di Londra.

Cogli studi di FREDERICA e HOLM comincia per questo sintomo della malattia un'era d'indagini sperimentali. Questi scienziati nutrono dei topi albini con cibo privo di vitamina A e trovarono che, mentre nei topi alimentati normalmente la porpora visiva, che aveva perduto precedentemente in modo completo il colore in seguito a luce viva, si rigenerava al buio in 2 ore, nei topi colpiti da avitaminosi la rigenerazione era assai più lenta. Nell'alimentazione priva di vitamina B non si manifestava emeralopia. Risultati simili diedero gli esperimenti di YOSHINE, eseguiti sui cani. SUGITA nutrì i suoi topi con cibo unilateralmente ricco di grassi per provocare sperimentalmente la colesteatosi. Nello stesso tempo della colesteatosi, riempimento dell'epitelio pigmentario con sostanze lipoidee, si manifestava l'emeralopia, il che quindi disturbava sensibilmente la rigenerazione della porpora visiva.

Accurate misurazioni dell'adattamento furono eseguite da BIRCH-HIRSCHFELD nei primi anni di guerra su soldati mal nutriti. Questi studi servirono poi di base per le indagini esaurienti di BIRNBACHER. Negli anni 1919-1924 BIRNBACHER aveva osservato a Vienna moltissimi casi di emeralopia con xerosi da carenza; tali casi raggiunsero nel mese di maggio la loro massima frequenza. Il numero totale dei casi osservati ammontò a 330 pazienti, di cui 292 uomini e solo 38 donne. Lo stato dell'emeralopia fu studiato con l'adattometro a cinque punti di BIRCH-HIRSCHFELD e si trovò che era diminuito l'adattamento al buio in tutti i pazienti che si lamentavano di cecità notturna. Mentre negli individui normali l'occhio adattato alla luce per 5 minuti raggiungeva in un periodo di tempo di 30 minuti nel buio un aumento di sensibilità da 70 a 283 volte maggiore della sensibilità di partenza, negli occhi affetti da emeralopia l'aumento di sensibilità della retina era fortemente diminuito. Per completare l'esperimento dell'adattamento serviva una prova della sensibilità per l'azzurro e anche questa, d'accordo

col diminuito adattamento al buio, mostrò una notevole riduzione. Le somministrazioni di fegato e di olio di fegato di merluzzo portarono a guarigione in qualche giorno, il grado di eccitamento diventò normale, la misurazione dell'adattamento al buio e la sensibilità all'azzurro diedero valori normali. Nella nutrizione degli ammalati di cecità notturna era palese la mancanza di latte, burro, uova e grasso. Tutti questi ammalati provenivano da strati poverissimi della popolazione di un paese molto impoverito e che in seguito al caroviveri e alla scarsità di generi alimentari soffriva molto. La maggior parte dei casi di malattia negli uomini fu riscontrata verso la fine del secondo decennio e l'inizio del terzo. Mentre nei bambini esisteva una differenza appena rilevabile nei riguardi del sesso, questa differenza all'epoca della maturità sessuale si spostava enormemente nel senso di colpire molto più frequentemente il sesso maschile. BIRNBACHER credette di trovare la causa di ciò nella formazione e maturazione delle cellule spermatiche, prodotti di alto tenore vitaminico. Perciò il consumo di vitamine nelle donne era assai minore che nell'uomo. Ma forse in questo caso ha importanza non trascurabile anche un altro fatto e cioè che il deposito di grasso nell'organismo della donna contiene un'enorme riserva di vitamine, che nonostante una somministrazione insufficiente è più difficile di esaurire di quella esistente nel corpo maschile meno fornito. La causa dell'emeralopia è, secondo BIRNBACHER, l'abbagliamento; esso agirebbe nel senso di un aumentato consumo delle sostanze visive. Anche un'altra attività del corpo, quale il lavoro muscolare, sembra accelerare il consumo di vitamine e promuovere la manifestazione di disturbi visivi.

Le osservazioni di BIRNBACHER furono confermate parecchie volte negli anni successivi. Già MERZ-WEIGANDT attribuì la differente proporzione tra colpiti da emeralopia nei due sessi al lavoro muscolare più pesante eseguito dagli uomini. Di questo parere fu FEIG. FUJIIHIRA dimostrò la parte che ha il lavoro del corpo col fatto che fra i soldati, dopo lunghe marce, scoppiò una grave epidemia d'emeralopia. È evidente che il lavoro muscolare con l'aumentato ricambio produce anche un aumentato consumo di vitamine. Anche la ipotesi della riserva femminile di vitamine in forma di deposito di grassi sembra trovare la sua conferma. JOACHIMOGLU e LOGARAS riscontrarono molto di rado l'emeralopia in donne sessualmente mature. Un comportamento speciale presentano le donne durante la gravidanza. In esse si verifica — secondo una comunicazione di AYKROYD, e una di BIRNBACHER e KLAFTEN — però di rado, un'emeralopia funzionale, che si aggra-

va fino al parto per sparire poi spontaneamente dopo il parto. Su 3349 casi di gravidanza, BIRNBACHER e KLAFFEN trovarono 9 volte emeralopia che, nella maggioranza dei casi, si manifestava in primavera. Una delle pazienti disse di aver sofferto di cecità notturna durante tutti i parti.

I lavori di BIRNBACHER trovarono continuazione e complemento nelle comunicazioni apparse nel 1936 di due medici danesi, EDMUND e CLEMMESSEN. MÖLLER e EDMUND elaborarono nel 1925 un metodo per determinare la soglia di differenziazione a mezzo di vetri fotometrici. Nei lavori menzionati EDMUND e CLEMMESSEN esaminarono con questo metodo un grande numero di donne gravide per determinare la loro capacità di adattamento al buio. Circa la metà delle donne con complicazioni di gestazione presentavano disturbi di adattamento. Nelle altre pazienti dell'ospedale si poterono constatare disturbi di adattamento in seguito ed epatite protratta, nella quale l'alimentazione era disturbata da frequenti vomiti, e infine in un bambino sofferente di pielite. In un esame fatto a caso su pazienti di una sala di maternità, previa esclusione di malati d'occhi, furono constatati nel 5-6 % delle donne gravide disturbi di adattamento. In una successiva comunicazione i due medici danesi riferirono che su 49 casi di gravidanza accompagnata da complicazioni di gestazione (iperemesi da gravidanza, nefrite da gravidanza, ecc.) si avevano 24 casi di emeralopia ben marcata. Le pazienti erano trattate nel solito modo con vitamina A peroralmente o parenteralmente. Con iniezione endomuscolare di un preparato di vitamina A i disturbi di adattamento disparvero già dopo 7-10 minuti. L'azione di una dose di 1 cm³ di questo preparato (che deve contenere 40,000 unità) durava 4-7 giorni; 2 cm³ bastavano per 1 a 2 settimane. La prima iniezione aveva un'azione di durata più breve che le iniezioni successive. Questi risultati condussero EDMUND e CLEMMESSEN alla conclusione che il riassorbimento di vitamine viene alterato nella gravidanza con complicazioni di gestazione.

JUHÁSZ-SCHÄFFER, seguendo l'esempio di BIRNBACHER, studiò le donne gravide in modo analogo. Anche egli trovò in alcuni casi emeralopia, benchè in percentuale minore dei medici danesi. Nello stesso tempo con la prova del senso della luce egli eseguì in ogni paziente due volte anche la determinazione quantitativa della vitamina A e della carotina col metodo CARR-PRICE, secondo i dati di VAN EEKELLEN; queste determinazioni eseguì sempre di mattina a digiuno, prima che l'aumento alimentare del valore LOVIBOND potesse alterare il risultato. In ogni caso di disturbo

di adattamento il tenore vitaminico era al di sotto del normale di 1,2 Lovibond-unità-azzurro (riferito a 10 cm³ di siero) e del valore normale di 3,1 Lovibond-unità-giallo. Non fu invece mai osservata una riduzione a zero dei valori. Questi valori raggiunsero invece il normale, o lo superarono, nella maggioranza dei casi, non appena si somministrava alle pazienti olio di fegato di merluzzo o olio di frumento.

Il materiale di studio consisteva pure in gravidanze non complicate e complicate; il 12 % dei casi esaminati presentava disturbi più o meno marcati del potere di adattamento, che si manifestavano in modo particolarmente evidente nelle complicazioni più gravi della gestazione. Il disturbo dell'adattamento scompariva subito in ogni caso con somministrazione perorale o parenterale di preparati di vitamina A. JUHÁSZ-SCHÄFFER ha potuto nello stesso tempo notare, che in caso di aborto abituale, dovuto a carenza di vitamina E e curabile con somministrazione di vitamine E (due casi fra quattro), appaiono ugualmente i disturbi di adattamento. La terapia dell'aborto abituale con olio di frumento contenente vitamina E venne consigliata per la prima volta da JUHÁSZ-SCHÄFFER e applicata con successo. Nel caso di questa terapia, che permise ogni volta di portare a termine il frutto del concepimento, egli poté constatare anche la scomparsa dei disturbi di adattamento; pertanto lascia insolta la questione se nell'olio di frumento, che ha servito come sorgente della vitamine E applicata terapeuticamente, sia stata la stessa vitamina E o il fattore A ivi contenuto in quantità minima, a provocare la scomparsa dei disturbi visivi. Tuttavia l'olio di frumento (ogni giorno 3 cucchiaini da tavola pieni) poté eliminare i disturbi di adattamento anche nelle emeralopie di gravidanze fisiologiche. Si potrebbe rispondere a questa domanda soltanto se si potesse somministrare il fattore E nella sua forma pura e cioè di α -tocoferole. Il fatto che anche gli altri casi di difetto di adattamento furono guariti con la somministrazione di grandi quantità di olio di frumento non vuol dire che la vitamina E abbia nella rigenerazione della porpora visiva una parte analoga alla vitamina A.

Alla questione del meccanismo di produzione dei disturbi di adattamento in gravidanza, JUHÁSZ-SCHÄFFER cerca di dare la seguente spiegazione: in tutti i casi di emeralopia da gravidanza è caratteristica la deficienza quantitativa della nutrizione; ma oltre alla deficienza di nutrizione la gravidanza stessa si deve prendere in considerazione come fattore della malattia. Questa spiegazione si basa sulla supposizione che una gran parte del contenuto

in vitamine dell'organismo femminile venga usata per la formazione del feto, in modo che la riserva di vitamine, che nel corpo femminile è notevole, verrebbe messa a dura prova dalle esigenze della gravidanza. La formazione del feto procede con un alto consumo di vitamine, e se questo consumo non viene compensato con corrispondenti quantità in sostituzione, il corpo attacca le riserve e, nel caso di bisogno, le consuma più o meno completamente.

Questa ipotesi trova la sua conferma in parecchie osservazioni. Prima di tutto JUHÁSZ-SCHÄFFER trovò che i disturbi di adattamento sono manifesti, anche nel ricambio normale durante la gravidanza, solo se si ha una relativa denutrizione. La comparsa dell'emeralopia viene favorita dal peggioramento qualitativo della dieta verso la primavera. Il fatto che queste cause abbiano anche una parte importante nelle emeralopie in gravidanze anche fisiologiche, viene confermato da tutti e due suoi casi ma ancora di più dal fatto che l'emeralopia, causata da disturbi di gestazione, suole manifestarsi specialmente durante la primavera.

Un interesse ulteriore merita la seguente osservazione: se si esaminano le donne gravide verso la fine della gravidanza, per ciò che riguarda l'adattamento al buio, si trova un'oscillazione dipendente dalla stagione. Mentre in estate e fino alla metà dell'inverno l'adattamento corrisponde alla norma, nelle donne gravide il cui termine cade nei mesi antecedenti l'inizio dell'estate, il numero di adattamenti subnormali diventa sempre più frequente. In questi casi si tratta di un piccolo abbassamento della sensibilità iniziale, senza notevole diminuzione della larghezza di adattamento. La sensibilità finale mostra anche un abbassamento parallelo. I casi di adattamento subnormale si riscontrano continuamente fra operaie particolarmente denutrite, ma vi sono anche casi, come quelli che JUHÁSZ-SCHÄFFER poté osservare spesso tra la popolazione povera di alta montagna, nei quali la larghezza di adattamento è molto diminuita. Questi valori sono nella maggioranza dei casi tali da non provocare grandi difficoltà di orientamento al buio. I veri casi di emeralopia sono invece, come mostrano questi dati, molto rari. Sembra però che il problema sia piuttosto in rapporto a casi subnormali e non a veri casi di malattia conclamata, e perciò sarebbe desiderabile un accertamento delle condizioni su scala più vasta. Si deve ancora rilevare che i valori LOVIBOND della reazione CARR-PRICE hanno dato in questi casi cifre subnormali. Si è però dimostrato, benchè con un'oscillazione non trascurabile, che fra la larghezza di adattamento e il valore LOVIBOND del siero di sangue esiste uno stretto parallelismo, il che si spiega

bene con la funzione ben nota della vitamina A nella rigenerazione della porpora visiva. Il concetto qui discusso trova la sua conferma nelle osservazioni ulteriori che dimostrano che l'organismo delle donne gravide ha un maggior bisogno di vitamine come il corpo femminile non gravido. JUHÁSZ-SCHÄFFER ha eseguito a questo proposito una serie di esperimenti. Egli ha trattato parenteralmente individui normali denutriti che presentavano un'ampiezza di adattamento subnormale, e donne gravide che avevano simile curva di adattamento, con eguale quantità di vitamina A, mantenendoli nelle medesime condizioni di vita e di dieta e nella stessa stagione. Mentre 40,000 unità, nel caso di donne gravide, potevano in media mantenere l'adattamento per 6 giorni ad altezza normale, la stessa quantità di vitamina A poteva nelle donne non gravide mantenere l'adattamento ad un'altezza eguale per un periodo di tempo da 3 a 6 volte più lungo.

Studi analoghi, molto approfonditi, sull'adattamento al buio furono fatti da KENTGENS. Egli studiò 24 individui normali e in 12 di essi trovò una curva di adattamento normale, mentre negli altri 12 casi l'adattamento era alquanto ridotto; la sensibilità verso la luce in questi casi era solo di poco danneggiata. Ma anche il tenore di vitamina A nel sangue di questi individui presentava un valore normale. Egli non trovò alcun stretto parallelismo fra il tenore in vitamina A nel sangue e la curva di adattamento. Ma, con somministrazione di vitamina A nei casi di basso adattamento, la curva di adattamento migliorava rapidamente, e nello stesso tempo aumentava il tenore di vitamina A nel sangue. KENTGENS studiò anche 19 donne normali in stato di gravidanza; in 9 di esse egli trovò un potere d'adattamento normale, in 10 quello ridotto. Nelle 9 donne incinte, che presentavano una curva normale di adattamento, il tenore di vitamina A nel sangue era 5 volte normale e 4 volte ridotto. Nelle 10 donne incinte, che avevano un adattamento ridotto, solo due volte si riscontrò un valore normale di vitamina A nel sangue e otto volte invece ridotto. In queste donne gravide non si trovò quindi un parallelismo fra adattamento e tenore in vitamina A del sangue. Ma è però da rilevare, che nelle donne incinte il tenore in vitamina A del sangue è più spesso ridotto rispetto alle donne normali non incinte. Anche dopo il parto, 6 delle donne studiate presentavano un adattamento più basso e solo in una donna l'adattamento normale tornò spontaneamente. Ma era anche l'unico caso, in cui si constatò un ritorno spontaneo al livello normale del tenore in vitamina A del sangue. In base a tali esperienze KENTGENS trae la conclusione, che la curva di

adattamento resta inalterata. Però in 4 su 6 donne a cui venne somministrata dopo il parto la vitamina A, venne constatato un miglioramento dell'adattamento e nello stesso tempo anche un aumento del tenore in vitamina A nel sangue; in due donne l'adattamento rimase inalterato anche dopo la somministrazione di vitamina.

KENTGENS ha pure studiato in un grand numero di gente povera il tenore di vitamina A del sangue e non ha mai riscontrato gravi difetti di adattamento. Individui con adattamento ridotto non si lamentavano mai di veder male nell'oscurità; essi potevano sempre orientarsi facilmente al buio. KENTGENS, in base a ciò, conclude che nella popolazione olandese la carenza di vitamina A come causa di malattia praticamente non esiste. E lo si vede dal fatto, che fra 20,000 persone che in due anni sono presentate alla Clinica non si riscontrò mai un caso di emeralopia clinicamente manifesta.

Anche JEANS e ZENTMIRE parlano dettagliatamente sull'emeralopia da carenza. La cecità notturna viene riconosciuta nella maggioranza dei casi come sintomo di malattia solo quando il paziente stesso spiega i suoi disturbi. Perciò essa viene trovata molto di rado poichè la sua determinazione esatta è alquanto complicata; nella maggioranza dei casi essa è poco marcata e del resto nei casi leggeri produce solo lievi disturbi soggettivi. In un genere di alimentazione tenuto poco al di sotto delle condizioni normali di vita, la vitamina A manca soltanto in lievissimo grado, di modo che non possono manifestarsi gravi sintomi oculari. Entrambi gli autori studiarono i bambini degenti in un ospedale infantile con l'adattometro di BIRCH-HIRSCHFELD a cinque punti, già usato da BIRNBACHER. Su 213 bambini, 45 diedero segni di scarsa rigenerazione della porpora visiva, senza, in questo caso, mostrare altri sintomi di deficienza. Curando 21 bambini giornalmente con tre cucchiaini di olio di fegato di merluzzo, i disturbi di adattamento scomparvero rapidamente. Lo stato generale di nutrizione di questi bambini non sembrò direttamente proporzionale con i disturbi di adattamento, e solo la deficienza qualitativa dell'alimentazione produsse i fenomeni da carenza. Ambedue questi autori americani sono del parere che la malattia da carenza di vitamina A sia assai più diffusa di quanto sia stato generalmente ammesso. La prova di adattamento è un mezzo eccellente per misurare le vere condizioni. In seguito JEANS e ZENTMIRE hanno compiuto decisive osservazioni su vasta scala. Essi esaminarono 404 bambini di campagna e di città e vollero stabilire l'eventuale

carenza di vitamina A con la prova dell'adattamento. Nel 21 % dei bimbi campagnoli e nel 53 % di quelli abitanti in città il valore dell'adattamento risultò inferiore al normale. Si rivelò affetto da emeralopia il 56 % dei piccoli cittadini della classe abbiente ed il 79 % degli appartenenti alle classi meno abbienti. Il due autori guarirono prontamente i disturbi visivi di 78 bambini di campagna e piccole città mediante somministrazione di vitamina A. I dati riferiti dai suddetti autori americani sono così importanti ed indicano una percentuale così alta di bambini qualitativamente denutriti, che da soli fanno luce al progresso dell'indagine su vasta scala in questa direzione. Bisogna pertanto ritenere che anche in un paese dotato di un relativamente alto livello medio di vita, come lo stato di Iowa in America, l'alimentazione infantile rivela una grave deficienza. Da tale situazione di fatto si può facilmente dedurre quello che avviene nei paesi con livello medio di vita inferiore. I dati di JEANS e ZENTMIRE necessitano però di una conferma, sebbene negli ultimi tempi si facciano sempre più frequenti le asserzioni, secondo cui la forma latente della malattia da carenza A sarebbe assai più diffusa di quanto si credeva.

Anche STAZ misurò la mancanza di vitamina A nei minatori sud africani mediante l'adattometro a cinque punti. Per il 20 % dei principianti l'adattamento era basso, una parte di questi, dopo un periodo di nutrimento adeguato, riuscì ad avere nuovamente una vista normale. Gli operai minatori dimostrano di avere una vista più difettosa degli operai che lavorano alla luce di giorno.

Una diminuzione del contenuto di vitamina A nel corpo, senza provocare alcuna manifestazione, porta già subito a disturbi del senso visivo. Come JEANS e ZENTMIRE in America, così le due dottoresse NAGY e INCZE hanno sottoposto un certo numero di scolari ungheresi all'esame di adattamento mediante l'adattometro a cinque punti di BIRCH-HIRSCHFELD. Ma esse non notarono nessuna oscillazione che potesse in qualche modo esser messa in relazione al tenore vitaminico dell'alimentazione, sebbene la dieta dei bambini di alcuni ceti popolari contenesse solo 1/6 del contenuto vitaminico della dieta di bambini abbienti. Si notò soltanto che i bambini di tutti i ceti sociali dimostrano un miglior adattamento in autunno, che in primavera. Interessante è il fatto che i bambini dai capelli scuri erano di condizioni visive migliori ai biondi. Non si può comprendere perchè i predetti risultati non concordino con quelli degli autori americani; ciò dovrebbe essere senz'altro attribuito alla diversità della tecnica usata nell'indagine.

La descrizione dei casi di emeralopia ha messo anche in evi-

denza la causa della sua comparsa, cioè la carenza sia qualitativa che quantitativa di fattori della dieta. Veramente tutta la letteratura relativa alla carenza di vitamina A porta una conferma inconfutabile e le comunicazioni più recenti confermano quanto era già noto dal tempo delle comunicazioni classiche. Così KRAV-KOV e SEMENOWSKAJA, BIRNBACHER, CAVALCANTI, LJUBIN hanno trovato l'emeralopia nel caso d'inanizione. In certe stagioni, come si vede da quanto sopra, il consumo generale del contenuto vitaminico degli alimenti avviene in certe stagioni. Oltre ai casi speciali, come quaresime rituali, stati involontari di fame, particolare modo di nutrizione, l'uomo e l'animale consumano nei mesi invernali la loro riserva di vitamine la quale perciò con una continua insufficiente somministrazione può esaurirsi prima della primavera.

Oltre ai fattori nutritivi si accusano altri fattori come causa dell'emeralopia. Secondo BARONDES si noterebbe anche spasmi vascolari nelle arterie della retina destinata alla nutrizione dei bastoncini, cosicchè verrebbe disturbata la rigenerazione della porpora visiva. In 5 casi di emeralopia BARONDES, già pochi minuti dopo somministrazione di nitroglicerina, ottenne un notevole miglioramento del potere visivo a bassa illuminazione, dopo un breve peggioramento della visione periferica.

Molto interessanti sono i risultati delle ricerche di CHARPENTIER. Egli determinò il potenziale d'azione della retina (elettroretinogramma) in ratti normali e in quelli affetti da emeralopia, e trovò che in questi ultimi l'elettroretinogramma presenta delle deviazioni caratteristiche dalla norma. Solo in seguito ad un lungo periodo di adattamento al buio si può riavere il normale reperto. La curva dell'elettroretinogramma è l'indice chiaro del grado dell'avitaminosi A.

b) Il fondo dell'occhio nell'emeralopia. — In una sua monografia BIRNBACHER espone una raccolta accurata della letteratura sul problema dei rapporti possibili tra emeralopia e alterazioni del fondo d'occhio. Tale questione deve essere presa in considerazione con grande attenzione, tenendo conto particolarmente dei lavori istologici di autori giapponesi. Naturalmente la statistica di BIRNBACHER riguardava principalmente casi di leggerissima sintomatologia e per lo più casi di emeralopia. Nelle alterazioni più gravi della cornea è invero difficilmente ottenibile una chiara visione del fondo perlomeno prima del regresso delle maggiori alterazioni. La maggior parte degli autori, KUBLI, WALTER, HER-

RENSCHWANDT, GROSSMANN, HIPPEL, non ha visto alterazioni tali da poter essere messe in correlazione con l'emeralopia. WALTER trovò talvolta una velatura dei limiti papillari, HERRENSCHWANDT in casi isolati notò la papilla ed i vasi della retina più chiari. Lo stesso BIRNBACHER trovò perfettamente normale il fondo nel 75 % dei casi di emeralopia esaminati. Soltanto in malati di età avanzata si notarono alterazioni patologiche di ogni sorta, che però non fu possibile mettere in rapporto causale con l'emeralopia. Su 29 bambini emeralopici si potè osservare soltanto in un caso un focolaio di coroidite. Nel periodo d'età dai 15 ai 30 anni si scoprirono sintomi patologici: una papilla pallida ed un antico focolaio di coroidite. Soltanto in malati di 60-70 anni si poterono notare parecchie coroiditi con papille pallide, vasi stretti, atrofia diffusa dell'epitelio pigmentario, atrofia del nervo ottico, offuscamento del corpo vitreo, glaucoma semplice, ecc. Ma in vecchiaia tali alterazioni appaiono e in egual proporzione e così esse non possono essere in alcun modo attribuite alla malattia da carenza. Questo concetto viene anche confermato dal fatto che con la cura appropriata si poterono rapidamente far scomparire i disturbi emeralopici, senza che con ciò migliorassero in qualche modo le altre vecchie alterazioni del fondo dell'occhio. Vi sono però ancora comunicazioni su alterazioni del fondo attribuite all'emeralopia. KRIENES vide un totale di 27 casi di emeralopia, di cui 21 presentavano fondi pallidi e chiari con una retina e coroide scarsamente pigmentate. Tuttavia BIRNBACHER crede che la scarsità del pigmento dei casi citati da KRIENES sia da attribuire al fatto che tutti quei casi avevano per oggetto persone molto bionde e sostiene che la pigmentazione del fondo non ha nessun rapporto con l'emeralopia. La scarsità di pigmento von va interpretata nel senso che essa predisponga all'emeralopia, perchè gli occhi degli albinosi non sono più colpiti dalla malattia. STARGARDT e TAKAGI hanno sottoposto due occhi albinosi all'adattamento al buio e li trovarono normali. Invece AUGSTEIN su 173 casi di emeralopia di guerra ne trovò soltanto 3 normali, nel resto egli descrisse sempre la colorazione bianco-grigia che venne notata da OGUCHI nella malattia così frequente nel Giappone. JESS su 216 casi trovò solo due volte queste alterazioni del fondo. In ogni modo BIRNBACHER nega l'esistenza di un particolare stato di emeralopia in rapporto con alterazioni del fondo. Recentemente tale concezione venne pienamente confermata da MCCOLLUM, HAYASHI e MORI. Lo stesso OGUCHI osservò le alterazioni del fondo sotto forma di un leggero edema peripapillare associato ad un riflesso bianco-

grigio della retina. SUGITA ha posto in dubbio queste alterazioni del fondo nei suoi esperimenti su topi. WRIGHT descrisse il fondo emeralopico con macchiette bianche e con la papilla appena chiara. UYEMURA osservò sulla retina dei focolai bianco-giallastri a forma di bastoncini, che non occuparono soltanto la macula; scomparvero senza lasciare traccia con la cura dell'olio di fegato di merluzzo. Simili osservazioni fecero FUCHS in cinesi e IMAI e SHINDO in giapponesi. Le macchie bianche si trovavano sotto i vasi della retina. Secondo le recenti comunicazioni di KUWAHARA egli trovò sul tutto il fondo dell'occhio emeralopico numerosi punti sparsi facendo eccezione nella regione della macula lutea e intorno alla papilla. Il campo visivo era da ambe due i lati ristretto concentricamente. Dopo una cura di olio di fegato di merluzzo i punti sparirono. L'esame funzionale ha dimostrato, che i puntini non sono in rapporto diretto con l'emeralopia.

UEGATI e in Europa HOLLWICH hanno notato sul fondo numerose macchie bianche in casi di emeralopia. In ciascuno si rilevava un restringimento concentrico del campo visivo. Tutti questi fenomeni sparirono con la cura d'olio di fegato di merluzzo.

Gli studi di PILLAT meritano speciale considerazione per il vasto materiale d'osservazione. PILLAT osservò spesso nei suoi malati di cheratomalacia un offuscamento grigio-chiaro del fondo ed una leggera opacità della retina. Alla periferia della retina notò focolai bianchi in genere piccoli ma alcuni anche grandi e la cui grossezza aumentava andando verso il centro. Tutte queste alterazioni devono secondo PILLAT essere messe in relazione alla malattia da carenza del fattore A e rappresentano il substrato anatomicopatologico dei disturbi funzionali manifestantisi nell'emeralopia.

Mediante l'oftalmoscopia, illuminando l'occhio adattato all'oscuro ed al chiaro, SCULLICA e FULCHIGNONI hanno constatato un impallidimento del fondo in conigli normali ed in conigli in avitaminosi A. Il ritorno alla normalità negli animali affetti da carenza si compì assai più lentamente.

c) Vitamina A e rigenerazione della porpora visiva. — In un altro punto abbiamo ricordato che alcuni autori hanno dato la prova morfologica della presenza nella retina di sostanze lipoidee. Soprattutto Luna le ha trovate sotto forma di gocce fra le porzioni distali delle cellule visive della retina dei vertebrati. Le stesse ricerche ha eseguito anche STELLA. Infine lo CASCIO ha fatto degli studi istochimici sul contenuto lipoideo della retina dell'occhio di rana e dell'uomo, trovando che tutti gli strati cellulari

della retina contengono dei lipoidi, specialmente lo strato dei bastoncini e coni. Altri autori, come IBATA, LANE, PALLIN, KIYOSHI, hanno dimostrato alterazioni del contenuto lipoideo negli animali in avitaminosi affetti da emeralopia. SUGITA e MIJAMA hanno pure studiato istologicamente un occhio con retinite pigmentosa trovando che le rimanenti cellule pigmentarie si coloravano fortemente con Sudan III. Questi autori cercano di mettere d'accordo con l'emeralopia l'aumentato tenore in lipoidi. ISHIKAWA ha potuto osservare una alterazioni delle cellule visive in ratti xeroftalmici, mentre altri studiosi, come MCCOLLUM, HAYASHI, RUMBAUR e MORI non hanno notato queste alterazioni della retina. Più tardi pure SUGITA ha potuto notare in casi particolari lesioni nella porzione esterna delle cellule visive; però tale lesioni si osservava in tutti gli animali indistintamente. Perciò SUGITA era del parere che tutte queste alterazioni della retina non debbono essere messe in rapporto causale con l'emeralopia. Nella maggior parte dei suoi preparati istologici si osservava invece un'alterazione lipidale nelle cellule epiteliali e degli esteri della colesterina. Tale disturbo del ricambio manifestantesi con un accumulo di lipoidi e di cellule epiteliali pigmentate, sarebbe la conseguenza di una disfunzione vitale delle cellule, che a sua volta altererebbe la produzione della porpora visiva. Pallin non potè confermare i risultati di SUGITA, secondo cui l'emeralopia sarebbe dovuta ad una diminuita produzione di porpora visiva per effetto di disturbi del ricambio dei grassi con conseguente lesione dell'attività vitale delle cellule pigmentate. PALLIN ritiene che tutti questi fenomeni siano l'effetto diretto della carenza di vitamina A. WALD recentemente ha dimostrato che la carenza di vitamina A è la sola causa diretta dei disturbi visivi citati. Intanto TOMII descrisse una simile diminuzione del contenuto in lipoidi constatata nelle porzioni esterne delle cellule visive di conigli e di topi nella malattia da carenza di vitamina A. Del resto TOMII osservò che anche il normale aumento del contenuto in lipoidi nell'oscurità non ha luogo negli animali affetti da emeralopia. Le porzioni esterne si comportano di fronte alla colorazione dei lipoidi come quelle interne e non si constata alcun aumento di colorazione nell'oscurità.

Le comunicazioni di KUWANA portarono un ulteriore contributo alle indagini sperimentali sull'adattamento al buio. Anch'egli riscontrò nell'avitaminosi A nei conigli, come TANSLEY ed altri nei ratti, la mancanza assoluta della rigenerazione della porpora visiva: un fatto che potrebbe essere considerato come il sintomo fondamentale dell'avitaminosi A.

L'ipotesi, che i lipoidi della retina siano portatori di vitamina A fu resa probabile dagli studi di HOLM. Egli trovò nella retina dei mammiferi notevoli quantità di vitamina A. Egli nutriva dei topi con dieta priva di vitamina A fino ad ottenere una sensibile perdita di peso e la comparsa dei sintomi oculari. Poi sostituiva la dieta dei suoi animali sperimentali con retine di vitello appena seccate, e così otteneva un rapido miglioramento dei sintomi. Somministrando, invece di retina, notevoli quantità di cervello si ritardò assai il processo di guarigione. In ogni modo HOLM dimostrò che nella retina è presente il fattore A in quantità notevole. Questi risultati furono confermati negli anni successivi da YUDKIN, KRISS, SMITH e ZIMMERMANN con analoga prova biologica eseguita sui topi. YUDKIN, KRISS e SMITH trovarono, che 30-40 mg di retina di maiale bastavano per ottenere la guarigione. Era la retina e non la corioide efficace dal punto di vista terapeutico. YUDKIN trovò che il tessuto della retina in attività è eguale quasi all'olio di fegato di merluzzo. LANE dimostrò invece il potere di accumulo di vitamina A nella retina. IBATA dimostrò che nella carenza del fattore A nei topi albini le porzioni esterne dei bastoncini e i coni erano poveri di lipoidi, e interpretò ciò come causa dell'emeralopia. Anche VENCO è di questo parere; egli attribuì la cecità notturna, nel caso di vitamina A, ad un impoverimento dei depositi lipoidee della retina. Secondo TREACHER COLLINS la vitamina A è legata alle porzioni esterne dei coni.

Gli studi di v. EULER e HELLSTRÖM portarono un progresso considerevole in questi problemi. Questi due studiosi partirono dalla premessa che nella comparsa della cecità notturna vi debba essere un rapporto da un lato con la vitamina A e dall'altro con la porpora visiva, e che anzi perfino la causa diretta dell'emeralopia debba ricercarsi in una riduzione del tenore di carotina della retina. Essi hanno perfino supposto un affinità fra la porpora visiva e la carotina. Questi studiosi trovarono la carotina nella retina; la carotina si poteva estrarre direttamente con alcool-cloroformio dalla retina del bue. Un punto di appoggio sperimentale all'ipotesi di un rapporto chimico fra carotina e porpora visiva però non poté essere trovato. Anche negli esperimenti di v. EULER e ADLER non si poté scoprire tale rapporto. Secondo i dati dei due autori, la retina del bue contiene 4-5 γ , lo strato di epitelio pigmentale 12 γ carotina, valori che furono misurati mediante l'estrazione e determinazione colorimetrica.

Questi problemi trovarono un'ulteriore spiegazione nelle comunicazioni di HAUROWITZ. Egli si pose la questione se la porpora

visiva si potesse produrre direttamente dalla vitamina A, e dimostrò, mediante la reazione al cloruro-antimonio, la presenza della vitamina A nelle retine dei mammiferi. Restava ancora da decidere il problema se la reazione positiva di CARR-PRICE venga causata dalla presenza della vitamina A oppure si debba considerare anche la porpora visiva come una carotinoide e quindi come un prodotto diretto di trasformazione della vitamina A. Per rispondere a questa domanda, HAUROWITZ ha estratto le retina delle rane tenute al buio per 24 ore, ha essiccato l'estratto e lavato con cloroformio per asportare la vitamina A. Questo estratto non diede reazione bleu. Quindi, secondo HAUROWITZ, non esisterebbe nessuna conferma dell'ipotesi che la porpora visiva e i suoi derivati decolorati siano prodotti dalla carotina e che si formino per diretta trasformazione dalla vitamina A. La sua rigenerazione deve essere evidentemente promossa solo indirettamente dalla vitamina A.

Con culture in vitro della retina TANSLEY poté osservare che la porpora visiva si forma nelle porzioni esterne dei bastoncini. Sebbene appaia così confermata la funzione dei bastoncini quali produttori della porpora visiva, gli esperimenti suddetti non portano alla conclusione che la porpora visiva abbia parte nella funzione visiva dei bastoncini stessi. TANSLEY indagò se nella carenza di vitamina A le porzioni esterne dei bastoncini vengono effettivamente lesi. Come è noto, la retina dei ratti è completamente sviluppata dopo 14 giorni dalla nascita, e la porpora visiva compare dopo 12 giorni. Negli esperimenti i ratti femmine furono tenuti senza vitamina A prima, durante e dopo il parto, cosicché i giovani soffrirono di carenza ed i loro occhi vennero tenuti in osservazione istologicamente dal terzo al 61° giorno. Fino al 12° giorno non furono notate alterazioni ed in seguito, per lo più, insignificanti disturbi nella struttura dei bastoncini; la formazione della porpora visiva era sempre deficiente. Da tali prove TANSLEY deduce che la porpora visiva si forma per azione diretta della vitamina A.

JANCSÓ e JANCSÓ cercarono mediante raggi ultravioletti filtrati a dimostrare l'eventuale formazione di vitamina A durante l'atto visivo nei ratti albin. Essi affermano, che nell'oscurità il contenuto in vitamina A della retina diminuisce. Questo ricambio vitaminico verrebbe regolato dall'apparato dei bastoncini.

Così stavano le cose finché gli studi più recenti dello studioso americano WALD non hanno indicato un'uscita dal caos dei dati in parte contraddittori. I risultati di WALD non rappresentano sol-

tanto una soluzione del problema nei riguardi della parte che ha la vitamina A nell'emeralopia, ma essi portano una trasformazione completa delle nostre opinioni sul processo chimico dell'atto visivo e spiegano nello stesso tempo il meccanismo di formazione della porpora visiva e della parte che la vitamina A ha nella retina funzionante.

WALD trovò soprattutto nelle soluzioni di porpora visiva, nella retina intatta, nello strato di corioide pigmentario dell'occhio della rana, del maiale e del gatto, notevoli quantità di vitamina A che furono misurate mediante la reazione al cloruro-antimonio e anche spettroscopicamente. WALD ripeté anche gli esperimenti dei precedenti autori, dimostrando la presenza della vitamina A negli estratti oleosi ottenuti dalle retine di bue a dieta normale e in avitaminosi. In un mg. di olio dell'occhio normale sono contenuti 2 γ di vitamina A. Nell'epitelio pigmentario e nella corioide delle rane egli trovò circa 4 γ di vitamina A per ogni occhio e inoltre anche un altro carotinoide simile alla xantofilla, cioè l'epaxantina. Le retine studiate di mammiferi contenevano 22 γ di vitamina A per ogni g di peso secco, quella della rana 400 γ ; l'epitelio pigmentario della rana perfino 2 mg per ogni g di sostanza secca. Quindi l'epitelio pigmentario della rana è il tessuto più ricco di vitamina A. L'epitelio pigmentario e la corioide della rana contengono inoltre un tenore abbastanza alto di xantofilla, circa 1 γ .

Una scoperta straordinariamente importante per i problemi in questione ha fatto WALD recentemente. Quando, alla luce, la porpora visiva impallidisce, si libera un derivato carotinoide finora ignoto e che WALD chiama retinina. La porpora visiva e il giallo visivo non contengono vitamina A ma soltanto retinina, che si può ottenere dalla porpora visiva per azione del cloroformio, e dal giallo visivo direttamente. La luce e il cloroformio distruggono la porpora visiva, producendo la retinina, che rappresenta probabilmente un composto carotinoide-proteinico. Il giallo visivo invece è una composizione retinina-proteinica. Nell'animale vivo la nuova formazione, come pure la scissione della porpora visiva continua sempre durante l'adattamento alla luce. La vitamina A dell'occhio e quella del sangue si trasformano in porpora visiva sotto l'azione dell'epitelio pigmentario. È chiaro che durante il processo visivo, la vitamina A si consuma e viene sostituita da sorgenti extra-retiniche, quindi dal sangue. Il grande contenuto in vitamina A dell'epitelio pigmentario rappresenta soltanto una specie di riserva che nell'uso si trova subito a portata di mano. Ambe due le sorgenti di vitamina A, quelle raccolte nell'epitelio

pigmentario e quelle contenute nel sangue, devono essere mantenute con la nutrizione. Dunque è chiaro che i depositi di vitamina consumati nella carenza di vitamina A non vengono ricostituiti e quindi la rigenerazione della porpora visiva e l'atto visivo sono alterati. Questi esperimenti dimostrano pure che in questo processo visivo della rana la carotina è superflua. È necessaria solo la vitamina A e la retinina, e nell'occhio adattato alla luce soltanto la prima. L'occhio vivente è capace di rigenerare la porpora visiva con perdita di vitamina A. Questo processo del metabolismo visivo dell'occhio della rana viene alimentato dalla coroide, con la menzionata partecipazione dell'epitelio pigmentario. La carotinoide esistente contemporaneamente nell'epitelio pigmentario in forma di xantofilla non sembra che rappresenti un primo grado della formazione della porpora visiva, come credevano BOLL e altri. Nel processo visivo ciclico la vitamina A rappresenta la parte di primo grado nella formazione della porpora visiva. Rimaneva ancora da risolvere la questione se questi fatti accertati nell'occhio della rana si possono applicare anche all'occhio dei mammiferi. Tale domanda sembra che trovi la sua risposta già in anticipo, poiché l'analisi spettroscopica della porpora visiva nella rana e nei mammiferi danno gli stessi risultati. Le ricerche qui descritte eseguite in seguito negli occhi del pesce, della rana e dei mammiferi hanno mostrato che la vitamina A e la retinina hanno la stessa parte nella funzione visiva di tutti gli animali.

PLETNJEV tentò di risolvere il problema dell'influenza della vitamina A sulla funzione visiva mediante studi fisiologici sui pulcini. Questi animali tenuti in una camera all'uopo costruita dimostrarono un fototropismo positivo quando si volgevano verso la finestra più chiara della camera. Quando entrambe le finestre erano egualmente chiare, ma illuminate con diversi colori, i pulcini adattati al chiaro si dirigevano verso il rosso, quelli adattati all'oscuro verso la finestra bleu. Da tale comportamento PLETNJEV dedusse importanti conclusioni. Egli suppone che questa diversità di comportamento sia da attribuirsi ad una diversa concentrazione della porpora visiva o di una altra sostanza della retina. Quando questa sostanza è ridotta al minimo il filtro rosso sembra più chiaro. Nell'oscurità si forma di nuovo una maggiore provvista di porpora visiva e in seguito a ciò la finestra bleu sembra la più chiara: una manifestazione che deve derivare dal fenomeno di PURKINJE. Quando i pulcini ricevono mangime privo di vitamina A si dirigono verso il filtro rosso, mentre quelli nutriti con abbondante vitamina A si dirigono verso il filtro bleu. La percentuale

che si orienta verso la luce bleu è proporzionale alla dose di vitamina A contenuta nel vitto. Tali risultati si accordano assai bene con quelli di WALD sull'importanza della vitamina A sulla funzione visiva. PLETNJEV è d'altronde del parere che tale prova è così facile da compiersi e dà un risultato così matematico e comprensibile, da poterla ben consigliare in luogo delle complicate prove biologiche sulla vitamina A.

Anche le ricerche di KUWANA meritano l'attenzione. Egli tentò di stabilire in prove su animali l'influenza delle altre vitamine sulla rigenerazione della porpora visiva. Egli tenne dei conigli a dieta priva di vitamina A e dopo 30-40 giorni constatò alterazioni nella rigenerazione della porpora visiva mediante esame con la scala colorimetrica di GARTEN. Contemporaneamente apparvero anche manifestazioni xeroftalmiche. Se gli animali ricevevano con la stessa dieta, vitamina B (Oryzanin), C (sugo pressato di rafano) e D (Vigantolo), i disturbi della rigenerazione della porpora visiva comparivano solo dopo 40-120 giorni. Soltanto un'aggiunta di vitamina A alla dieta basale poteva far scomparire del tutto i disturbi xeroftalmici.

d) Xeroftalmia e cheratomalacia. Alterazioni degli annessi oculari. — Le alterazioni oculari causate dalla carenza del fattore A sono lesioni clinicamente dimostrabili con facilità: prexerosi, xerosi e cheratomalacia; la caratteristica principale di questo complesso di sintomi consiste, come ha dimostrato PILLAT, in una pigmentazione anormale della congiuntiva. Nelle forme più lievi questa pigmentazione può assai facilmente passare inosservata; nelle forme più gravi la congiuntiva assume invece una tonalità di colore che va da un leggero grigio-sporco fino al lionato. Questa alterazione della pigmentazione della congiuntiva appare nei bambini molto di rado, perchè la sua formazione richiede maggior tempo e qui invece lo sviluppo di tutto il quadro morboso procede troppo rapidamente perchè i fenomeni di pigmentazione possano manifestarsi in modo chiaro. Questo sintomo clinico della malattia da carenza di vitamina A si osserva piuttosto negli adulti. La vera e propria malattia da carenza di vitamina A si manifesta fra gli adulti in Europa e nelle altre parti del mondo popolate da bianchi assai di rado, e che le osservazioni fatte in proposito non potevano condurre ad una conoscenza profonda. Assai più spesso queste osservazioni sono state fatte in Oriente, particolarmente in Cina, in regioni colpite dalla fame, dove principalmente gli studi clinici e anatomo-patologici di PILLAT hanno reso noto questo quadro

morboso. Fra gli studiosi più antichi GAMA LOBO è l'unico che ha osservato questa alterazione della congiuntiva. Egli scrisse che la congiuntiva dei bambini negri xeroftalmici da lui osservati aveva assunto una tonalità nera, « come se vi si fosse applicato del nitrato d'argento in grandi dosi ». La congiuntiva si presentava di color grigio-biancastro o bruno-scuro.

Anche MORI menziona una pigmentazione bruna della congiuntiva del bulbo dei bambini xeroftalmici, pigmentazione che va dal limbo fino al fornice. Alcuni oculiste rumeni (DINULESCU e NESTIANU; PUSCARIU e NITZULESCU) hanno pure osservato la xerosi della congiuntiva e hanno fatto cenno alla pigmentazione bruna o brunonera della congiuntiva del bulbo.

Questa pigmentazione singolare descritta non compare solo all'occhio, ma in tutto il corpo, il che conferisce alla cute un aspetto grigio-cenere. Nell'occhio questa pigmentazione è particolarmente marcata agli angoli interni degli occhi, fatto al quale contribuisce anche la pigmentazione generalmente ricca della plica semilunare. Alla luce della lampada a fessura l'epitelio appare gonfio e di maggior spessore e così torbido che, nella maggioranza dei casi, i numerosi vasi iperemici traspaiono in modo poco chiaro. La pigmentazione è uniforme e densa e appare nel quadro della lampada a fessura come cosparsa di farina fine, amorfa, grigia commista a zolle più grosse, meno fini. Anche la caruncola è pigmentata, però meno della plica semilunare; nella caruncola la pigmentazione è più irregolare e a grani più grossi. Nella congiuntiva tarsale della palpebra inferiore l'intensità della pigmentazione aumenta chiaramente a partire dall'orlo della palpebra verso il fornice. Meno ricca di pigmento è la congiuntiva del bulbo e quella della palpebra superiore e del fornice superiore. Il più ricco di pigmento è il limbo. La cornea, in quanto non partecipa al processo di pigmentazione, non contiene pigmento; la contengono invece, nelle forme da carenza di A, le macchie della cornea, che si presentano di color giallastro.

Sulla congiuntiva del bulbo la pigmentazione appare sempre a macchie ed ha una tonalità sporca. Benchè questa colorazione abbia fatto sì che molti studiosi pensassero a malattie croniche del fegato e l'attribuissero ad itteri (BAAS, HORE, WRIGHT, KIRKPATRIK, ma prima di loro anche GAMA LOBO), non si può scambiare con la colorazione da ittero. Questo scambio diventa impossibile proprio quando si studia il quadro con la lampada a fessura. Allora risulta che la pigmentazione si trova nell'epitelio, ed appare sotto forma di piccoli puntini come polvere di farina mista a zolle

di pigmentazione irregolari, maggiori. La pigmentazione si manifesta in quasi tutti gli stadi della malattia da carenza di A, e quanto più a lungo dura l'azione di questa, tanto più intensa è la pigmentazione. Essa non rappresenta uno dei primi sintomi, ma può manifestarsi già nei casi di emeralopia di lunga durata. Perciò tanto la pigmentazione quanto la cecità notturna possono essere considerate tra i primi sintomi clinici. La pigmentazione è un processo reversibile; con la somministrazione di vitamina A essa scompare. Il riassorbimento del pigmento però richiede un tempo più lungo di quello richiesto per la scomparsa degli altri sintomi della malattia.

Secondo PILLAT l'anormale pigmentazione della congiuntiva non si manifesta soltanto nelle razze di colore, nei Cinesi, Giapponesi, ma anche in Europa fra la popolazione bianca. Certamente nella congiuntiva dei Cinesi si trova pigmento anche in condizioni normali. L'aumento xeroftalmico del pigmento non è naturalmente soltanto quantitativo, ma anche qualitativo.

Nella carenza di vitamina A avviene negli adulti una pigmentazione della congiuntiva clinicamente visibile, che appare evidente istologicamente in seguito a leggera colorazione dei preparati con ematossilina. Il pigmento si nota meglio con impregnazione al nitrato d'argento che colora non soltanto il pigmento ma anche i suoi propigmenti. Nella congiuntiva patologicamente alterata appaiono in massa cellule con prolungamenti o dendritiche che si accumulano particolarmente negli strati profondi della congiuntiva. Questi elementi hanno un corpo protoplasmatico cubico o poligonale, e un nucleo ovale, lungo; essi possiedono prolungamenti che si adattano alle condizioni dello spazio. Sono veri melanoblasti; sede di formazione di melanina dimostrabile. Essi si trovano davanti o fra le cellule basali fino alle cellule striate, e aumentano progressivamente nella malattia da carenza. Le cellule dendritiche di pigmento si formano colle cellule normali basali per proteggere la congiuntiva rammollita e resa sensibile anche a lievi intensità di luce. La cornea che non possiede tale dispositivo di protezione si fa malacica. Le cellule basali possiedono nel polo distale del nucleo un cappuccio di pigmento ed è lì che s'inizia l'aumento patologico del pigmento. Esse si trasformano in cellule dendritiche pigmentarie, ma anche le altre cellule epiteliali, fino a quelle molto in alto nella superficie della congiuntiva, formano intorno al nucleo melanina sotto forma di cappuccio o di corona di pigmento. Il pigmento non si deposita nelle cellule per fagocitosi, poichè non esiste pigmento libero extracellulare; esso si produce invece

nelle cellule stesse e alla sua formazione non partecipa il nucleo. La formazione del pigmento non è una funzione della cellula sopraffatta, ma una reazione vitale di protezione; nelle cellule corneificate e cheratoialiniche non si forma che poco o niente pigmento. Gli strati cellulari che contengono granuli di cheratoialina, come la congiuntiva del bulbo, hanno soltanto poco pigmento, poichè questi granuli stessi offrono una protezione contro la luce; normalmente i granuli di cheratoialina non esistono nella congiuntiva.

Il pigmento formatosi ex novo nella congiuntiva è, sempre secondo PILLAT, di origine prevalentemente epiteliale; esso non si forma solamente in profondità ma anche negli strati cellulari medi e superficiali. Ogni cellula epiteliale può formare pigmento e quindi tutto l'epitelio della congiuntiva può diventare un « epitelio pigmentario », se la natura lo richiede. Il pigmento si produce, come già detto, nel protoplasma della cellula. Lo scopo della pigmentazione è la protezione contro la luce. Sembra che gli elementi ectodermici indeboliti dalla malattia siano molto sensibili all'azione della luce e richiedano la protezione del pigmento. A questa protezione contro la luce contribuisce la diminuita brillantezza della congiuntiva; lo strato superficiale diventa torbido e opaco. Anche l'epitelio della cornea forma pigmento, il che si dimostra col raschiamento degli strati cellulari superficiali. Questa protezione contro la luce è richiesta non solo dall'epitelio e dal tessuto subepiteliale della congiuntiva, ma probabilmente da tutto l'apparato visivo, particolarmente dalla retina la cui partecipazione alla cecità notturna è evidente. Il pigmento serve anche per accumulare calore. La pigmentazione non si produce, e qualche volta prematuramente, in seguito all'azione unita della carenza di vitamina A e della luce, escludendo, come nel caso del morbo di ADDISON, lesioni del fegato come fenomeno secondario. In quest'ultima malattia la pigmentazione avviene assai tardi. PILLAT e KING escludono anche la partecipazione del fegato alla formazione del pigmento, avendo trovato, nei casi studiati di questa malattia, inalterata la funzione del fegato. TOMLI cercò di chiarire l'abnorme pigmentazione della regione limbo-corneale in esperimenti su conigli. Secondo questo Autore tale pigmentazione si manifesterebbe per un trasporto del pigmento nello strato epiteliale della congiuntiva bulbare. Questo passaggio di pigmento verso la congiuntiva è così forte, che le parti interessate della congiuntiva si colorano intensamente, mentre il pigmento della cornea si forma scarsamente e la sua presenza può essere provata

soltanto mediante l'esame microscopico. Una parte del pigmento va perduta con lo strato epiteliale cheratinizzato che si desquama, di modo che sarebbe piuttosto da segnalarsi una perdita di pigmento del limbo. L'abnorme pigmentazione della congiuntiva è da attribuirsi in parte ad un aumento del pigmento di melanina nello strato epiteliale, ma soprattutto è dovuta al trasporto di pigmento. Quindi i bulbi chiari non devono essere affatto colorati in scuro in caso di cheratomalacia. MATSUOKA invece trova nella colorazione bruna della congiuntiva un aumento del pigmento di melanina che si riversa nelle fessure dell'epitelio. Nell'avitaminosi A sperimentale nel coniglio si può seguire benissimo la formazione del pigmento. Col progredire della malattia aumentano fortemente le cellule del pigmento che sono di due specie: con cappucci di pigmento e dendritiche.

Nella cornea MATSUOKA non trovò pigmento. Anche OWEN e HENNESSY poterono constatare nell'Uganda in indigeni ammalati di cheratomalacia una pigmentazione della congiuntiva di color nero-cupo. Anche in questo caso il pigmento si trovava nello strato cellulare basale della congiuntiva.

Nel processo di guarigione il pigmento della congiuntiva col disciogliersi non scompare, ma viene portato alla superficie ed eliminato per desquamazione.

Per prexerosi PILLAT intende una condizione morbosa dell'occhio prodotta da carenza di vitamina A, caratterizzata soprattutto da appannamento della cornea. A questo stato precede il cosiddetto « sintomo di essiccamento » con contemporanea riduzione della sensibilità della cornea e relativo reperto batteriologico. I segni clinici s'iniziano con una particolare secchezza della congiuntiva che è principalmente marcata nella zona della rima palpebrale. La congiuntiva si appanna, si presenta a superficie fragile e desquamata, perde la pieghevolezza della mucosa e la sua soda elasticità. Nel comprimerla essa si disfa formando molte pieghe. I punti così colpiti dalle macchie di BITÔT presentano una superficie grassa, come di cera; essi non assorbono acqua e distinguono la zona della rima palpebrale particolarmente vicina al limbo. In questo stadio non avviene una maggiore secrezione; soltanto negli stadi posteriori si forma una secrezione sierosa pura con molti epitelii desquamati. Poi ha luogo la xerosi della cornea che si manifesta con depositi bianchi e grigio-bianchi simili alle macchie di BITÔT della congiuntiva. La prexerosi produce un opacamento diffuso della superficie della cornea che si dissecca non appena si lascia aperta per breve tempo la rima palpebrale. La vera e propria

necrosi della cornea comincia con l'intorpidamento del limbo, poi l'epitelio si appanna e presto si distacca. A questo punto segue un'infiltrazione grigio-giallastra molto rapida delle parti medie della cornea, seguita da necrosi con ulcerazioni. Il processo necrotico, specialmente nei bambini, è rapidissimo. In 24 ore esso può già condurre ad un prolasso dell'iride, mentre negli adulti tale stadio può prolungarsi anche per settimane. In tutto questo tempo il bulbo rimane pallido e privo di sangue; esso non ha nemmeno la capacità di reazione infiammatoria. Infatti anche la morte nella maggioranza dei casi è vicina.

PILLAT descrisse in un soldato cinese un caso interessante di xeroftalmia in cui l'epitelio della cornea subì un processo di mummificazione. In questo processo la cornea in superficie si dissecca, con aspetto di una « crosta di ghiaccio ». Questa crosta desquama facilmente; essa rappresenta una membrana spessa che consiste in 7-8 strati cellulari. PILLAT spiegò questo processo nel seguente modo: Il tessuto privo di vasi della cornea viene normalmente mantenuto umido dal liquido lacrimale e dalla secrezione dell'apparato ghiandolare accessorio, oltre che dai prodotti batterici. Nell'avitaminosi A questi dispositivi d'inumidimento in parte non funzionano. Non avviene una necrosi di colliquazione, ma un completo disseccamento dell'epitelio della cornea. Secondo PILLAT si deve distinguere la forma umida della cheratomalacia, che conduce alla « gangrena umida », dalla forma secca, nella quale si produce una necrosi secca e la mummificazione dell'epitelio. Quest'ultima forma è di prognosi più benigna, poichè con un pronto intervento il protoplasma torbido degli elementi non ancora distrutti può rischiararsi.

Secondo gli studi di PILLAT la prexerosi della cornea si distingue per un caratteristico reperto batteriologico. I germi che in questo caso si trovano, vengono elencati in base alla frequenza con cui si riscontrano: bacilli della xerosi, pneumococchi, stafilococchi, diplobacilli e bacilli di KOCH-WEEKS. I due germi nominati per primi possono trovarsi anche soli o associati ad altri tipi di germi, ma nella maggioranza dei casi predominano. Il comparire in massa degli stafilococchi è causato dalla trasformazione simile all'epidermide dell'epitelio della cornea, in seguito a continui eccitamenti meccanici. Questi germi esistevano già precedentemente nel sacco della congiuntiva come saprofiti. Su un terreno il cui potere immunitario si è molto ridotto in seguito alla malattia da carenza, essi poi si moltiplicano in modo illimitato. I germi si trovano in massa sulla cornea, ma anche dappertutto sulla congiuntiva. E' interes-

sante il fatto che questo aumento illimitato dei germi saprofiti è uno dei primi sintomi, d'importanza patognomica, ed appare già insieme con l'emeralopia. La diminuzione di resistenza causata dalla carenza di vitamina A non dà sempre un quadro netto di malattia, ma il reperto batteriologico può dare una chiara visione dello stato effettivo di resistenza dell'organismo. PILLAT considera il reperto batteriologico nella xeroftalmia così tipico, da permettere di far diagnosi in base ad esso solo, anche in occhi clinicamente ancora sani, di carenza di vitamina A. Il grande aumento di bacilli della xerosi trovato da PILLAT nella maggioranza dei casi di xeroftalmia, è stato constatato anche da TOGBY e WILSON, ma anche questi ultimi studiosi considerano tali bacilli soltanto come microorganismi saprofiti. Rispetto a questa concezione di PILLAT, che viene in generale seguita dalla maggioranza degli studiosi, esistono anche opinioni secondo le quali non si deve valutare così scarsa l'influenza della colonia di bacilli dell'occhio. Così, come abbiamo già accennato in un altro punto, SCHIMMELPFENNIG e ALESSANDRO hanno visto nei bacilli della xerosi gli unici agenti della xeroftalmia; ABELS suppone che sul terreno di una disergia generale dovuta ad avitaminosi A, i germi, altrimenti non specifici, possono formare più facilmente colonie e causare il quadro clinico della xeroftalmia. E' chiaro che queste concezioni sono abbastanza vaghe e poco sostenibili in confronto alla concezione generalmente ammessa. E' egualmente da apprezzare l'opinione di LUGLI, vicina a quella di ABELS, che l'attività della vitamina A, prevenendo le infezioni, impedisca ai germi saprofiti di acquistare un potere patogeno. Però in assenza di vitamina A essi acquistano potere patogeno e producono lesioni oculari. Queste si manifestano anche quando le palpebre sono riunite con sutura ed è impedito il disseccamento dell'occhio; anche in questo caso avviene la cheratinizzazione del tessuto epiteliale. Tuttavia DE VILLIERS consiglia la tarsorrafia per evitare lesioni più gravi. E' evidente che questi esperimenti sono piuttosto in favore che contro la concezione che sostiene che le lesioni siano causate esclusivamente da carenza di vitamina A e dimostrano, contrariamente alle conclusioni di LUGLI, che la causa prima della malattia sta nella lesione dell'epitelio.

Nell'avitaminosi A sperimentale, secondo RINDELLO, possono formarsi delle ulcere se la cornea traumatizzata viene infettata con stafilococchi, e ciò invece non avviene negli animali normalmente nutriti. Tale diversa resistenza della cornea di fronte alle infezioni è da RINDELLO attribuita all'alterato tropismo della cornea.

Più importante per questi problemi è il comportamento del contenuto in lisozima del liquido lacrimale nella xeroftalmia. La lisozima è una sostanza battericida che si trova, oltre che nell'urina, anche nel liquido cefalo-rachidiano e nel liquido lacrimale. Secondo FINDLAY il suo contenuto nel liquido lacrimale nella xeroftalmia è molto ridotto. Egli spiega la malattia con questa riduzione del contenuto di lisozima nelle lacrime. Tuttavia si è vicini all'ipotesi che la riduzione del contenuto di lisozima porti con sé la diminuzione del potere battericida in modo che i germi possano aumentare enormemente. Le modificazioni nel contenuto in lisozima del liquido lacrimale non sono soltanto relative, ma assolute. Come è stato già detto, la xeroftalmia produce un'atrofia delle ghiandole paraoculari, con riduzione notevole del grado di umidità dell'occhio. MORI, YUDKIN e LAMBERT, NAROG, FINDLAY, TRACHER-COLLINS, ANDERSEN, ecc. hanno parlato di questo fatto. Nell'atrofia di tutto il sistema ghiandolare dell'occhio e nella corrispondente riduzione del liquido che mantiene l'occhio costantemente umido, anche il fattore lisozima si riduce naturalmente al minimo. Secondo ANDERSEN la somministrazione di vitamina A fa aumentare il contenuto di lisozima. Anche per FRANCK il contenuto di lisozima ha importanza nelle manifestazioni del quadro clinico della cheratomalacia. FRANCK trova assai diminuito il contenuto di lisozima nei ratti nutriti con dieta scarsa di vitamina A. Lasciando cadere sull'occhio di questi ratti lacrime umane normali, le manifestazioni xeroftalmiche apparivano più tardi. Era interessante il fatto che il titolo di lisozima, che non era diminuito negli estratti di reni e nel siero sanguigno dei ratti nutriti con dieta scarsa di vitamina, era diminuito invece nel fegato. Anche nel liquido lacrimale di lattanti affetti da cheratomalacia il contenuto di lisozima era fortemente diminuito. Tale diminuzione è spiegata dalle gravi lesioni anatomiche che colpiscono le ghiandole lacrimali. Queste pertanto non sono più capaci di separare la lisozima che circola nel siero a concentrazione normale.

e) L'importanza dell'età e del clima nei riguardi della xeroftalmia. — Una concezione generale dominante attribuita già da anni ai bambini un maggior bisogno di vitamine, il che probabilmente è da riferirsi al fatto che le tipiche malattie da carenza, xeroftalmia e rachitide, si manifestano — perlomeno in Europa — quasi esclusivamente nei bambini e di preferenza nei lattanti. Si tentò dal punto di vista biologico di provare sperimentalmente questa concezione dominante. E così, tra altri, JUHÁSZ-SCHÄFFER ha

dimostrato, in culture di tessuti in vitro, che la vitamina E eccita l'attività proliferativa di elementi cellulari isolati. A questa categoria di esperimenti appartengono anzi tutto i lavori di BURROWS e collaboratori e di ERDMANN, che cercarono di dimostrare in culture di tessuti l'influenza che esercitano le vitamine sulla proliferazione. BURROWS — in un tempo in cui le diverse frazioni vitaminiche non erano ancora conosciute — ha perfino esposto una tesi, secondo la quale i fattori antagonisti che regolano la proliferazione, « l'Arcusia e l'Ergusia », s'identificherebbero con le vitamine A e B. R. H. ERDMANN era perfino del parere che l'origine dell'ulcera fosse condizionata ad una non armonica riserva di vitamina da parte dell'organismo. JUHÁSZ-SCHÄFFER, sulla base di studi personali, giunse alla conclusione definitiva che, essendo le vitamine i fondamentali catalizzatori dei processi vitali, il bisogno ed il consumo di esse debbono essere direttamente proporzionali all'intensità di tali processi. La proliferazione è un fenomeno basilare della vita e rivela un'attività vitale di alto grado che presuppone un alto consumo di sostanze in correlazione ad un corrispondente alto consumo di catalizzatori. Questa concezione di JUHÁSZ-SCHÄFFER spiega la favorevole influenza della vitamina sull'attività proliferativa degli elementi dei tessuti ed illumina l'efficacia locale dei preparati di vitamina A nel trattamento curativo delle ferite. Ai margini di una soluzione di continuità s'inizia una viva attività riparatoria sotto forma di una rigogliosa proliferazione. Con ogni probabilità tale proliferazione viene stimolata anche direttamente dalla vitamina, oltre ad essere potenziata dall'attività degli elementi migranti.

Questo corso d'idee induce probabilmente a pensare che il giovane organismo in crescita abbia bisogno di vitamine più dell'organismo adulto. Quindi, in caso di scarso apporto vitaminico, il corpo giovane adopera la sua riserva e perciò più facilmente si manifestano in esso i fenomeni da carenza. Il fatto che in Europa si noti la xeroftalmia quasi esclusivamente nei bambini non è da giudicarsi soltanto da questo punto di vista; piuttosto bisogna prendere in considerazione alcuni fattori collegati alla forma vitale dei singoli ordini d'età. Gli adulti non hanno un'alimentazione unilaterale come la nutrizione artificiale dei lattanti, in special modo se condotta irrazionalmente. Del resto ancora poco tempo fa esisteva in medicina l'uso di prescrivere nella dieta dei malati un vitto assai unilaterale, ossia prevalentemente ricco di carboidrati, e ciò naturalmente non è adatto.

Secondo relazioni di WIDMARK, BLOCH, BLEGVAD e altri fin

dal tempo di guerra e dai primi anni del dopoguerra la causa più frequente della cecità in Danimarca fu la xeroftalmia, che, esclusivamente tra i lattanti e i bambini, portava gravissime lesioni e spesso anche la morte. Hinhede cercò di dimostrare l'esagerazione delle asserzioni degli autori danesi, che d'altronde non potevano essere messe in dubbio per l'assoluta veridicità di questi studiosi, e nella peggiore ipotesi il dubbio poteva esistere soltanto in senso quantitativo. Ancor oggi in Danimarca, secondo CHRISTIANSEN, il consumo del burro è distribuito in modo assai disuguale. Vasti ceti sociali hanno un apporto troppo scarso di vitamina A, il che è tra l'altro messo in luce dalle osservazioni praticate su vasta scala da FRANDSEN, osservazioni che rivelarono un'alta percentuale di bambini affetti da emeralopia. Secondo CHRISTIANSEN la carenza di fattore A si manifesta anche con altri fenomeni, come dolori alle estremità e crampi al polpaccio, sintomi della osteomalacia incipiente. Egli sottopose all'esame della cecità notturna 150 pazienti malati di stomaco e d'intestino, e la riscontrò in oltre il 60 %. Erano affetti di emeralopia tutti i pazienti con achilia e tutti quelli che si alimentavano con margarina invece di burro; lo erano pure coloro che, sebbene nutriti di vitamina A, prendevano regolarmente della paraffina, la quale ostacolava l'assorbimento della vitamina. In questi casi pare che l'età non abbia avuto alcuna importanza.

Negli ultimi tempi sono apparse nuove comunicazioni che riferiscono manifestazioni complete di carenza del fattore A non solo nei primi anni di vita. In Cina, Giappone, India e nell'Oriente in generale, la carenza di vitamina A ha una parte insolita in ogni categoria di età. DE HAAS in due anni e mezzo di servizio medico in un ospedale delle Indie Olandesi osservò 35 casi di cheratomalacia in bambini. Nonostante le cure ospitaliere diciotto di questi divennero ciechi. Anche secondo TIJSEN nelle Indie Olandesi orientali è considerevole la cecità da xeroftalmia, principalmente in età da 0-3 anni, ma la malattia è diffusa sino ai 12 anni. SWEET, LEWIS e KANG riferirono casi di xeroftalmia in Cina, in cui il più giovane malato era un lattante di sei settimane. MOOR vide comparire la chertomalacia negli scolari del Sudafrica, che si nutrivano principalmente di manioca mezza guasta. Potè osservare circa 300 di tali casi. Gow vide in Manciuria, nello spazio di dieci anni, 1,003 casi di cheratomalacia, per la maggior parte in bambini.

Le nostre concezioni cliniche furono approfondite soprattutto dalle esperienze che PILLAT poté compiere in Cina. Egli dimostrò che la malattia da carenza di vitamina A si manifesta sia negli

adulti che nei bambini, quando si presentino le medesime condizioni d'alimentazione. Negli adulti è senza dubbio assai più lungo il periodo di tempo necessario a che divengano manifesti marcati fenomeni di carenza, tuttavia questi sono sempre identici a quelli dei bambini. BLEGVAD nel 1923 descrisse 18 casi di cheratomalacia negli adulti, casi da lui riscontrati in un periodo di 15 anni. Invece THORSON in tutta la letteratura degli Stati Uniti ha trovato soltanto quattro casi di xeroftalmia fra gli adulti. Il fatto che la malattia sia così rara negli Stati Uniti non si trova però affatto in contraddizione con l'opinione di PILLAT che la malattia da carenza di vitamina A possa manifestarsi in qualunque età. Conoscendo il quadro dei sintomi della malattia da carenza di vitamina A sarà agevole il riconoscimento della medesima e quindi nell'avvenire saranno identificati in quantità assai maggiori i casi di questa malattia. Certamente le statistiche fatte da PILLAT in Cina non hanno carattere decisivo per le condizioni europeo-americane. In un solo campo presso Pechino PILLAT trovò il 13 % di cheratomalacia e il 41 % di altri fenomeni da carenza di carattere più leggero. Sono cifre che parlano già per se stesse, ma che caratterizzano soltanto le condizioni dell'Estremo Oriente.

Anche nelle relazioni di SWEET, LEWIS e KANG hanno una parte essenziale i casi di xeroftalmia negli adulti. Il limite di età dei malati era di 66 anni. Anche Gow riferisce casi in adulti della Manciuria.

Le comunicazioni degli ultimi anni sulla cheratomalacia in Europa parlano esclusivamente di casi avvenuti in bambini. Così MACKAY informa su casi di malattia dei piccoli londinesi. SIEGL ne vide presso lattanti a Vienna, MOURIQUAND e collaboratori a Parigi. ANDERSEN e KOTIKAS ci hanno riferito sopra singoli casi.

MANVILLE cercò di portare una prova sperimentale su animali alla forte sensibilità dell'organismo crescente di fronte a fenomeni di carenza di vitamina A. Egli definisce l'importanza dell'età in quanto ammette che il corpo reagisca alla carenza di vitamina nel periodo dell'accrescimento, con manifestazioni di cheratomalacia, mentre nell'età ulteriore il disturbo funzionale si manifesterebbe in forma di cecità notturna. Anche da un altro punto di vista può essere spiegata la minore resistenza dell'organismo giovane di fronte alla carenza di vitamina A. Il giovane non possiede le forti riserve vitaminiche dell'adulto, come hanno dimostrato BUSSON e collaboratori. Anche ENDER riscontrò che il fegato dei vitelli è più povero di vitamina A di quello dei buoi adulti. Senza dubbio i risultati di NEUWEILER furono messi in dubbio e respinti. Tuttavia

l'organismo giovane, in parte per la mancanza di considerevoli depositi grassi, in parte per il maggior consumo, non sembra possedere riserve considerevoli come quelle dell'organismo adulto, e perciò in esso si manifestano più rapidamente i fenomeni morbosi da carenza.

I tropici occupano una posizione tutta speciale a causa della nutrizione irrazionale ed unilaterale degli indigeni, i cui effetti vengono spesso scambiati per quelli del clima caldo. Ma non è affatto così. Il clima tropicale produce la cheratomalacia in quanto causa disturbi intestinali, i quali a loro volta provocano come fenomeno secondario la xeroftalmia. In ogni modo tutti questi fattori secondari hanno una parte importantissima, e si legge continuamente su manifestazioni di molti casi di xeroftalmia. MULOCK HOUWER, sempre da giugno ad agosto, constatò a Batavia un aumento dei casi di xeroftalmia, dovuto al fatto che a quest'epoca domina una grande siccità e scarsità di viveri. Egli non poté notare una predilezione per l'uno o l'altro sesso.

Secondo TIJSSEN nelle Indie Olandesi la xeroftalmia si può notare più spesso nei bambini piccoli che nei lattanti. In questo paese l'alimentazione dei bambini contiene scarsa vitamina A ed è invece piuttosto ricca di sostanze contenenti carotina; venne pertanto spesso notato che alcuni bambini non possono trasformare la carotina in vitamina. TIJSSEN crede che qui intervenga probabilmente un fattore costituzionale, che egli non riesce tuttavia a definire. Ma egli non accenna al fatto che i disturbi intestinali potrebbero rendere difficile l'assorbimento della vitamina. HOAT trovò a Dessas (Indie Olandesi) l'1 % dei bambini esaminati affetto da xeroftalmia. Dalla statistica risultavano più bambini che bambine, la maggior parte sui 1-4 anni. Le malattie concomitanti erano quasi sempre diarrea, broncopolmonite, malaria, piodermiti o altre.

DUMONT descrive parecchi fenomeni da carenza, tra i quali anche la xeroftalmia, riscontrati tra i negri del Congo Belga. In India McCARRISON osservò casi di malattie da carenza di fattore A con diverse complicazioni, per esempio, tra l'altro, calcolosi delle vie urinarie. Nella Clinica Oculistica GIZA al Cairo si riscontrarono nella maggior parte dei malati affetti da xeroftalmia anche disturbi intestinali o parassiti dell'intestino.

f) L'importanza del sesso nei riguardi della xeroftalmia.— Sull'importanza differenziale del sesso abbiamo già parlato in altre pagine. Sull'esistenza di una differenza di questo genere nella

sensibilità di fronte a fenomeni da carenza di vitamina A ha riferito per primo BIRNBACHER, la cui statistica annovera 330 uomini contro appena 38 donne. Per spiegare la resistenza dell'organismo femminile di fronte alla carenza di vitamina, POULSEN ha cercato di provare che il grasso sottocutaneo della vacca è colorato di un giallo più intenso di quello del toro. La colorazione in giallo indicherebbe la ricchezza in coloranti carotinoidi. Mediante la reazione al cloruro d'antimonio egli riuscì a stabilire che la quantità di vitamina A è 15 volte maggiore nel grasso di vacca che nel grasso di toro. Secondo una comunicazione di ENDER, LUNDBORG ha provato che nel grasso di vacca è contenuta una quantità di vitamina A 3 volte superiore a quella esistente nel grasso di toro. Allo stesso risultato giunse ENDER provando che nel fegato della vacca è accumulata una quantità di vitamina A 5 volte superiore a quella esistente nel fegato del toro.

Ma anche la medicina clinica dà sempre nuovo materiale d'osservazione e di statistica, materiale che sottolinea sempre maggiormente l'importanza differenziale del sesso. Pertanto recentemente TIJSSEN, MOOR ed altri contano tra i bambini xeroftalmici più maschi che femmine. Fa eccezione GOW, che non potè osservare tra i suoi casi un'essenziale differenza tra i sessi. Secondo FRANK il sesso nei ratti da esperimento affetti da xeroftalmia ha importanza in quanto la femmina sopporta meglio del maschio la carenza di vitamina A. Nella femmina non si riscontra un ingrossamento e un'alterazione microscopica delle ipofisi, ma un ingrossamento delle capsule surrenali. L'asportazione della tiroide non esercita alcuna influenza nella avitaminosi A. Dopo l'asportazione delle capsule surrenali, l'avitaminosi A procede più rapidamente di quanto avviene normalmente. Anche la ricchezza di pigmento dell'animale da esperimento ha una certa importanza. Gli animali privi di pigmento si ammalano più rapidamente. Alla luce solare la malattia si manifesta prima che nei casi in cui gli animali sono tenuti in locali poco illuminati. Negli animali privi di pigmento si riscontra una maggiore infiammazione degli occhi che in quelli dotati di pigmento.

g) Altri fattori in rapporto con la xeroftalmia. — MCCOLLUM, SIMMONS e BECKER hanno fatto negli anni 1922-1925 un singolare accertamento. In un esperimento su ratti con una dieta che contiene il 5 % di burro grasso, gli animali si ammalavano di xeroftalmia se si dava loro, oltre le vitamine contenute nel burro, il 0,2 % di solfato di ferro. Se si dava citrato di ferro invece di solfato la

lesione degli occhi non appariva. Invece di sostituire questi sali, anche un'aggiunta di olio di frumento alla dieta era in grado d'impedire la lesione degli occhi. La parte avuta dal contenuto salino nella comparsa della xeroftalmia venne spiegata in diversi modi, senza che questa singolare manifestazione della cosiddetta oftalmia salina abbia sino ad oggi raggiunto la completa spiegazione. Tuttavia già a suo tempo MORI ha richiamato l'attenzione sul fatto che negli esperimenti su animali, per prevenire l'insorgere della xeroftalmia è necessario, oltre ad un adeguato apporto di vitamina A, aggiungere alla dieta una corrispondente miscela di sali. McCOLLUM chiarì l'effetto di determinate miscele saline sulla dieta stabilendo che il solfato di ferro produce la distruzione della vitamina A per ossidazione. Anche JONES poté indicare che il periodo di tempo nel quale si produce sperimentalmente la xeroftalmia, è inversamente proporzionale alla quantità di solfato di ferro contenuto nella dieta. Tanto più a lungo resta il grasso ricco di vitamina in contatto col solfato di ferro, tanto più essa viene distrutta. Una dieta mista che contenga accanto al burro grasso anche solfato di ferro, preparata da più settimane, provoca la xeroftalmia. La stessa dieta mista con la medesima quantità di solfato di ferro e di burro grasso non provoca l'insorgenza della xeroftalmia se viene preparata sempre fresca prima dell'uso. L'efficacia protettiva dell'olio di frumento venne chiarita da MATTIL nel senso che questo olio vegetale ha azione antiossidativa. Secondo HOLM e collaboratori il potere che ha quest'olio di prevenire l'ossidazione dipende dal suo tenore di acetile, che a sua volta è subordinato al gruppo ossidrilico, il quale esercita una fortissima azione d'arresto sui processi ossidativi. Parecchi grassi vegetali hanno un'azione di quel genere, ma specialmente l'olio di frumento che rivela un tenore di acetile assai maggiore di quello dei grassi animali e soprattutto dell'olio di fegato di merluzzo. Questi risultati hanno modificato l'originaria opinione di McCOLLUM secondo la quale l'oftalmia salina era condizionata ad un altro tenore di calcio e di cloro, eventualmente ad una partecipazione della carenza di vitamina B, le cui frazioni erano allora ancora sconosciute. Inoltre si è potuto dimostrare che quando si compensa la carenza di vitamina B con la somministrazione di questa vitamina sotto forma di lievito, questo non agisce con la stessa prontezza dell'olio di frumento. Come è stato provato dagli Autori già citati, nell'olio di frumento non vi è un unico fattore vitaminico antiossidativo che agisca come rimedio contro la xeroftalmia (per esempio anche la vitamina E, che è stata in seguito scoperta

da EVANS e collaboratori). Tra le più recenti pubblicazioni è ancora da ricordarsi il lavoro di RUTHARDT, il quale potè favorire l'insorgenza della xeroftalmia nei ratti mediante abbondanti aggiunte di sali. WILLE crede che negli esperimenti di MCCOLLUM e collaboratori si sia avuto un « avvelenamento salino », che abbia agito in senso contrario all'apporto del resto scarso di vitamina A, impedendo quindi alla vitamina d'esercitare la sua azione antixeroftalmica. Ma oltre all'effetto tossico di forti dosi saline è anche probabile la supposizione che l'avvelenamento salino impedisca semplicemente l'assimilazione della vitamina durante il processo nutritivo e che favorisca l'insorgenza della xeroftalmia come una malattia intestinale accompagnatoria. L'origine della xeroftalmia è quindi da attribuirsi unicamente alla carenza del fattore A.

Già le prove anteriori di MELLANBY, MCCOLLUM e collaboratori hanno dimostrato l'importanza di alcuni sali, particolarmente quelli di potassio, calcio e fosforo. KAGOSHIMA ritenne del resto la xeroftalmia una malattia del ricambio con alterata trasformazione del calcio. Ultimamente TOGBY e WILSON rilevarono che la carenza di Ca favorisce il manifestarsi della xeroftalmia. STOLTE osservò in bambini affetti da cheratomalacia fenomeni di anafilassi accanto a manifestazioni tetaniche, fenomeni, questi, dovuti in parte a disturbi d'assimilazione del calcio. Fino a qual punto tali disturbi siano in rapporto con la carenza del fattore A, STOLTE non potè indicare. Anche la carenza del P favorisce il manifestarsi della xeroftalmia secondo YUDKIN. Egli descrisse un caso, nel quale ritiene la carenza di sale come causa della malattia. Secondo RANDOIN e QUEUILLE forti dosi di albumina influiscono sulla malattia da carenza, in quanto impediscono l'arresto della crescita senza peraltro poter impedire l'insorgenza della xeroftalmia. MOURIQUAND e CHAIX richiamano invece l'attenzione sul fatto che un vitto ricco di carboidrati, in contrasto con le opinioni anteriori, non influisce sul quadro clinico dell'avitaminosi A. Variazioni del rapporto tra costituenti portatori calorie e vitamine degli alimenti hanno una certa influenza nel determinare malattie sperimentale da carenza. Tuttavia non potè essere confermata da MOURIQUAND e CHAIX l'osservazione fatta da BLOCH e CZERNY di gravi sintomi agli occhi in casi di carenza di vitamina A, associata ad una dieta molto ricca di carboidrati. In ratti nutriti senza vitamina A ma con dieta ricca di carboidrati si manifestarono arresti dell'accrescimento e xeroftalmia nello stesso tempo e con la medesima intensità che negli animali nutriti con una dieta senza vitamina A, ma ricca di proteine e di grassi. BLEGVAD ha fatto a suo

tempo l'osservazione che la cheratomalacia causata da alimentazione di farine, decorre generalmente in modo più benigno della carenza di vitamina A ottenuta con dieta lattea; anche LANE attribuisce una notevole importanza alle proteine ed ai sali contenuti nella dieta. RANDOIN e QUEUILLE, mediante variazioni qualitative e quantitative del tenore proteico delle diete prive di vitamina A, cercarono d'influenzare il complesso di sintomi della malattia da carenza. Ma ciò negli esperimenti su animali riuscì solo in parte. Alte dosi proteiniche, 27-38 %, non possono infatti impedire la comparsa della xeroftalmia, tuttavia ostacolano il rapido dimagrimento e l'arresto dell'accrescimento, prolungando la vita degli animali sottoposti all'esperimento. L'azione di grandi quantità di proteine è data da fattori sconosciuti oppure esse favoriscono un equilibrio nutritivo, per mezzo del quale l'organismo consuma meno vitamina A.

Accanto a questi fattori nutritivi non specifici della xeroftalmia, capaci d'influenzare il decorso della malattia soltanto limitatamente e quali fattori secondari, secondo alcuni autori avrebbero una certa importanza anche le altre vitamine. In Kollath soprattutto appare spesso questo concetto, senza che egli tuttavia abbia mai sostenuto chiaramente la sua tesi. Naturalmente capita spesso ai clinici di osservare la malattia da carenza di vitamina A, non nettamente isolata, nè in forma pura come negli esperimenti su animali. Ma appunto nelle prove di laboratorio la vitamina A si dimostra l'unico e solo mezzo preventivo, e la sua mancanza causa la xeroftalmia. In natura può anche capitare la forma mista della carenza vitaminica, il che non contraddice la specificità delle singole vitamine. Tuttavia diversi autori hanno formulato anche osservazioni contraddittorie. Così WRIGHT è dell'opinione che nella produzione della cheratomalacia abbia importanza oltre alla carenza del fattore A anche quella del fattore B. Questo Autore cercò d'individuare disturbi endocrini, mentre RUTHARDT crede che un apporto troppo ricco di vitamine B e C possa accelerare l'insorgere della cheratomalacia nelle prove su animali. Ossia la malattia sarebbe causata da un apporto non equilibrato di vitamine; in mancanza di vitamina A si ridurrebbe anche l'apporto di vitamina B, di modo che verrebbe impedito il sorgere di fenomeni xeroftalmici oppure guarita la malattia già in atto. I risultati di RUTHARDT non furono confermati da nessuna parte.

THOENES vide comparire cheratomalacia in casi di sufficiente apporto di vitamina A ma con vitto povero di grassi. In ratti a

dieta senza vitamina A la somministrazione di Vigantolo affrettò l'insorgere della cheratomalacia. Tuttavia l'avitaminosi A e l'ipervitaminosi B dovrebbero essere, secondo THOENES, degli stati simili, e ciò sarebbe confermato dalla correlazione esistente tra le vitamine. E' da menzionare anche l'affermazione di MELLANBY, secondo la quale la carenza di vitamina A è sempre associata con la pellagra. CHRISTIANSEN trovò in Rumania gravi casi di pellagra, senza insorgenza di emeralopia, ciò che è evidentemente in contrasto con quanto afferma MELLANBY.

GORCZYCKI cercò di guarire un caso di « emeralopia essenziale » con vitamina C e calcio, che del resto resero buoni servigi anche nella terapia dell'arteriosclerosi. Egli praticò in totale 20 iniezioni endovenose alternate di calcio e REDOXON, in seguito alle quali notò un miglioramento dell'emeralopia ed anche delle emorragie che nello stesso tempo apparivano nel fondo. Qualche tempo dopo il paziente ritornò con forte emeralopia e GORCZYCKI ritentò la medesima terapia a base di vitamina C. La cura durò questa volta un mese ma rimase senza effetto. A questo punto l'Autore si pose la domanda se l'insuccesso fosse dovuto all'aver tralasciato il calcio oppure se le iniezioni, ripetute ogni giorno, non fossero quantitativamente sufficienti. Seguì allora una terza serie di iniezioni giornaliere di REDOXON, e dopo la terza iniezione constatò un miglioramento della curva d'adattamento. Da questo apparente successo l'Autore crede di poter concludere che in questo caso si trattava probabilmente di una avitaminosi C, deducendone che questa vitamina debba avere probabilmente anche una funzione nella rigenerazione della porpora visiva. A noi sembra che questo caso — qualora lo si confronti coi successi clinici registrati con le somministrazioni di vitamina A — sia la miglior dimostrazione del fatto che esclusivamente la carenza di vitamina A provoca la comparsa dell'emeralopia. Questo evidente insuccesso esclude con grande probabilità che la vitamina C possa avere parte in tali funzioni dell'occhio, poichè, mentre le forti dosi di vitamina C furono in grado di ottenere un miglioramento solo dopo alcuni giorni, ed a ciò dovrebbe aver contribuito la contemporanea razionalizzazione generale della dieta, un'unica dose adeguata di vitamina A può rimuovere rapidamente i sintomi.

IMACHI e collaboratori notarono un complesso di sintomi carenziali, caratterizzato da disturbi circolatori e nervosi. I primi disturbi consistevano in un accentuazione del tono cardiaco, soprattutto del secondo tono polmonare. Nel sistema nervoso apparvero dei disturbi di sensibilità: dalla ipestesia fino alla anestesia della

cornea e della congiuntiva, una ipestesia della pelle delle palpebre e della regione intorno alla bocca, del collo, del piede, dei fianchi, della coscia e del ventre. Si trovò più raramente qualche disturbo della sensibilità alla pressione delle dita dei piedi e dei polpacci. I riflessi — e in prima linea i riflesso patellari — erano in quasi la metà dei casi esagerati, sovente però anche diminuiti o addirittura spenti. Lo stesso si dica per i riflessi del l'Achille ma solo in casi alquanto più rari, e in casi rarissimi per i riflessi del ventre. La sintomatologia di questa carenza dimostra appunto che se si tratti innanzi proprio di carenza di vitamina A, è certo che ci si trova di fronte anche ad una poliovitaminosi, nella quale oltre alla carenza di vitamina A esiste anche una carenza del complesso B.

h) Il fegato e il suo rapporto con la carenza di vitamina A. — Sulla funzione del fegato nell'economia delle vitamine e quindi nelle diverse malattie degli occhi, è stato scritto tanto che i relativi problemi meritano un capitolo speciale.

Il fegato ha una parte importante nell'economia delle vitamine. La vitamina A assorbita col cibo o prodotta nel corpo stesso dalla provitamina e non consumata subito, viene accumulata in tutto il corpo e particolarmente nel fegato.

Nel 1930 MOOR ha dimostrato per la prima volta che non si hanno manifestazioni da carenza se si dà carotina agli animali tenuti a dieta privo di vitamina A; in tal caso si può reperire persino la vitamina A in diversi organi, e principalmente nel fegato. Questa scoperta portò alla supposizione che la trasformazione della carotina in vitamina A abbia luogo in questo organo. AHMAD tentò di realizzare tale trasformazione della carotina in vitro, però senza successo. Finalmente OLCOTT e MCCANN riferirono di aver ottenuto anche in vitro la trasformazione della carotina in vitamina A mediante incubazione e per azione di un enzima ricavato dal fegato, la carotinasasi. Questi studiosi hanno finemente tritati i fegati di gatti e ratti mescolato con carotina li hanno messi in termostato. Secondo altri studiosi però nel fegato in poltiglia non era presente alcun fattore che avesse potuto operare a spiegarsi in qual modo OLCOTT e MCCANN abbiano ottenuto i loro risultati positivi. REA e DRUMMOND hanno iniettato sospensioni colloidali nel circolo sanguigno epatico di gatti, per accertare l'aumento del contenuto vitaminico del fegato. Anche questo esperimento non raggiunse lo scopo. In entrambe le serie di prove la carotina si trasformò invece in una sostanza incolore o leggermente colorata, non identica con la vitamina A. Pertanto rimane sempre aperta la questione,

se negli animali non carnivori, ossia quelli che trovano negli alimenti la vitamina A soltanto nella forma di provitamina, cioè la carotina, il fegato sia capace di trasformare la carotina in vitamina A. I suddetti esperimenti compiuti mediante ratti e gatti provano chiaramente che la carotina contenuta nel corpo di questi animali può essere impiegata come fattore antixerophthalmico. Il problema, ove avvenga la trasformazione della carotina in vitamina A non è pertanto definitivamente risolto.

Il fegato della donna contiene una quantità di vitamina A maggiore di quello dell'uomo. Secondo i dati di STEFF il fegato del feto contiene poca vitamina A; anche come percentuale è minore a quella dell'adulto; verso la fine della gravidanza il suo contenuto diminuisce ancora. La carotina manca completamente nel fegato del feto. Il fegato materno, durante la gravidanza, è invece molto ricco di vitamina A; esso contiene il 95 % della riserva totale del corpo.

Secondo BUSSON la relativa scarsità di vitamina A nel fegato non dimostra un'avitaminosi A, mentre la sua ricchezza prova un eccesso. Il tenore in vitamina A del fegato degli animali da esperimento è soggetto a grandi variazioni che dipendono soprattutto dall'età degli animali. Nei cuccioli il tenore in vitamina A è minimo e talvolta la vitamina A manca del tutto, mentre l'organismo materno è sempre ricco di A. Nell'animale lattante il tasso del fattore A aumenta lentamente ma rimane basso fino allo svezzamento, per aumentare dopo il passaggio all'alimentazione normale. Queste condizioni studiate negli animali esistono anche negli uomini.

NEUWEILER arriva invece ad altri risultati. Egli trova nel fegato del feto e in quello degli adulti, all'incirca la stessa quantità di vitamina A. Anche il fegato di vitello contiene la vitamina A in quantità pressochè eguale a quello del fegato di bue. I risultati di BUSSON si trovano in evidente contraddizione con quelli di molti altri autori. Risultati nettamente opposti raggiunsero v. EULER e collaboratori, che nel fegato di topi di 4 settimane trovarono valori maggiori dell'azzurro che in topi di 18 settimane. Secondo questi ultimi ricercatori la riserva di vitamina diminuisce progressivamente col crescere dell'età. FREYTAG e SMITH hanno estratto il fegato di bue con alcool metilico, e hanno trovato nell'estratto una quantità di vitamina A da 100-500 volte maggiore che nell'olio di fegato di merluzzo del commercio. ENDER trova una forte differenza fra il contenuto in vitamina A del fegato delle mucche e di quello dei tori: il fegato delle mucche contiene 5 volte più vitamina A di quello dei tori. Ciò getta luce sul fatto che i fenomeni

da insufficienza di A vengono notati con assai più facilità negli uomini che nelle donne. L'opinione espressa da POULSSON che il maggior deposito di grasso delle donne, come riserva di vitamine, abbia in questo caso una parte decisiva, non è da scartarsi. Ma sembra ora che anche il fegato abbia la sua parte nelle riserve di vitamine. Ciò si vede dal fatto che tra gli animali il fegato delle femmine è più ricco di lipoidi di quello dei maschi, e quindi si presta meglio al deposito di vitamine. Questa logica disposizione dipende probabilmente dal maggior bisogno dell'organismo femminile durante la gravidanza.

Una rassegna dettagliata della letteratura che tratta dell'importanza delle funzioni del fegato per la vista e dei sintomi oculari dipendenti da disturbi funzionali del fegato è stata fatta de ANDROGUÉ e SENÀ. Questi studiosi supponevano che il fegato sia particolarmente importante per la formazione della porpora visiva ed abbia quindi rapporti con l'adattamento alla luce. Essi citano una grande quantità di osservazioni di sintomi oculari in seguito a disturbi del fegato. Così WILBRAND e SÄNGER hanno constatato l'emeralopia nella cirrosi del fegato sia di tipo ipertrofico che atrofico. L'itterizia è spesso accompagnata da xantopsia. FUMAGALLI nel 1872 era d'opinione che la coleemia da malattie del fegato condizionasse disturbi nella nutrizione dei tessuti. Il pigmento biliare circolante si depositerebbe nell'epitelio pigmentario producendo in via secondaria disturbi di nutrizione dei bastoncini e dei coni, accompagnati da una diminuzione della loro eccitabilità. I risultati di studi fatti sulle mucche hanno mostrato che la porpora visiva, senza alterarsi nella sua natura chimica, è solubile nei sali della bile. Studi ulteriori (KÖTTGEN e ABELSDORFF, GARTEN, ecc.) hanno poi spianato la via alla valutazione chimica della porpora visiva. Ora FUMAGALLI crede che la emeralopia che si accompagna ad ittero sia causata proprio da questa solubilità della porpora visiva nel pigmento biliare. Guidato dallo stesso pensiero ALFIERI fece iniezioni di bile di bue nei conigli e poté osservare una separazione dei bastoncini e dei coni dall'epitelio pigmentario e della lamina vitrea della corioide. Anche KOYANAGI trovò, in una sua giovanissima paziente affetta da cirrosi del fegato e da emeralopia, interessantissime alterazioni della corioide e dell'epitelio pigmentario, e ritiene in base ai suoi reperti, che l'emeralopia sia prodotta da degenerazione lipoidea dell'epitelio pigmentario. Fino a qual punto si debba attribuire al fegato una parte preponderante in questi fenomeni. ANDROGUÉ e SENÀ non lo dicono. Anche BLEGVAD ebbe in un paziente affetto da cancro del fegato comparsa

improvvisa di cecità notturna e xerosi, quantunque il paziente fosse a dieta ricca di vitamine. GOLDBLATT e collaboratori sono di opinione che il fegato abbia parte eminente nella fissazione e costituzione delle riserve di vitamina A, e quindi nell'economia delle vitamine. Analoghe indicazioni danno le osservazioni di WAGNER, il quale vide in bambini affetti da disturbi di fegato comparsa, straordinariamente rapida, di lesioni cheratomalaciche.

Una maggiore importanza etiologica attribuiva al fegato GONZALES. Egli supponeva un'attività di secrezione interna di questo organo; l'ormone del fegato sarebbe lo stimolo per la formazione della porpora visiva. E' chiaro che questi risultati si trovano in perfetta armonia con quelli di BLEGVAD e GOLDBLATT, senza che si debba ammettere in questo caso nel processo di rigenerazione della porpora visiva una specifica attività ormonica del fegato. Nello stesso senso si devono valutare le osservazioni di ISHIHARA, OGUCHI, BIRNBACHER, SUGITA, JAMANAKA, ecc. ISHIHARA voleva attribuire ai lipoidi del fegato un'importanza nella formazione della porpora visiva e della cheratoialina, avendo trovato diminuito, in caso di emeralopia, il contenuto di lipoidi del sangue. OGUCHI espresse perfino l'opinione che il rosso visivo sia una specie di lipode i cui elementi vengono prodotti nel fegato, e, per via sanguigna, arrivano all'epitelio pigmentario. SUGITA trovò in animali emeralopici da avitaminosi A una colesteatosi delle cellule dell'epitelio pigmentario. In base a questi reperti SUGITA concluse che nell'epitelio pigmentario della retina avvengono disturbi nel ricambio dei lipoidi. JAMANAKA successivamente dimostrò su basi anatomo-patologiche anche lo scoloramento del pigmento nella malattia di OGUCHI. Tutti questi studi fatti nel passato si accordano benissimo con l'attuale stato delle concezioni sull'emeralopia. La parte che la vitamina A ha nella funzione visiva è stata spiegata in questi ultimi tempi e la concezione che i lipoidi della retina rappresentino una specie di riserva per la vitamina A che si consuma nell'atto visivo, ha trovato la sua conferma. I disturbi di fegato producono soprattutto modificazioni nell'equilibrio di ricambio dei lipoidi, e inoltre il fegato malato non può più assolvere il suo compito di organo accumulatore. Tutte queste constatazioni sono però in contraddizione con l'ipotesi che al fegato spetti una funzione specifica e il suo ammalarsi sia in rapporto diretto con la malattia da carenza di vitamina A. Così KNÖPFELMACHER e REITER hanno dimostrato in topi assoggettati a dieta povera o del tutto priva di vitamine, che l'avvelenamento del fegato col fosforo conduce facilmente alla

xeroftalmia. NAVARRINI e HUBER volevano a mezzo della determinazione del tenore in sali biliari glicocolati e in bilirubina del fegato accertare la parte che il fegato ha nella rigenerazione della porpora visiva. A questo proposito GLÜH ha dimostrato, con esperimenti sugli animali, che i menzionati processi della retina non sono spiegabili solo con l'ittero, ma che si tratta di processi assai più complessi. Anche BAAS, che trovò in casi di malattia di fegato atrofia della corioide, era convinto della natura secondaria dell'alterazione coroidale. Di contro KUWANA, legando le vie biliari nei conigli, ha potuto dimostrare 22 volte su 30 casi una rigenerazione normale della porpora visiva, benchè in questi animali si fosse manifestato un intenso ittero. Soltanto in tre animali, con disturbi di nutrizione particolarmente gravi, egli potè constatare una dimiunita rigenerazione della porpora visiva.

Le malattie del fegato coi fenomeni concomitanti sono soltanto in via secondaria fattori etiologici delle lesioni oculari. A questo proposito esiste un gran numero di osservazioni. DUKE-ELDER trovò nell'itterizia una passeggera cecità notturna. OWEN e HENNESSY videro, in seguito a lesioni del fegato da cura di neotreparsan, manifestarsi di lesioni cheratomalaciche in indigeni nutriti con dieta ricca di vitamine. Questi due studiosi sostennero l'opinione che in questi casi non fosse disturbato l'assorbimento della vitamina A, ma invece non potesse avvenire la trasformazione della carotina in vitamina A a causa della mancanza di enzima necessario per questo scopo, nel fegato. Contrariamente a ciò altri studiosi hanno constatato che in questi casi la somministrazione parenterale di vitamina A può eliminare questi sintomi. Sarebbe certamente opportuno di chiarire fino a qual punto, in caso d'insufficienza del fegato, la carotina stessa venga elaborata nell'organismo.

Venco riferì di un caso di xeroftalmia in seguito a fistola della colecisti, con feci persistentemente acoliche. FUJIMAKI in casi analoghi, nonostante un'abbondante somministrazione di vitamina A vide il manifestarsi della xeroftalmia. Ora TAUMI cerca di confermare la constatazione fatta a suo tempo da ISHIHARA che nell'emeralopia è diminuito il contenuto dei lipoidi nel sangue. La letteratura recente riferisce molti casi clinici che gettano luce sui rapporti qui discussi e che intercorrono fra carenza di vitamina A e funzioni del fegato.

La cecità notturna che appare in casi di disturbi della nutrizione, sarebbe causata, secondo WILBUR e EUSTERMANN dal difettoso assorbimento e metabolismo della vitamina per disturbi

intestinali e del fegato. LIAN SIE BOEN cita dei casi, nei quali comparvero lesioni oculari nonostante l'abbondante somministrazione di vitamina A, perchè la perturbata funzione intestinale impediva l'assorbimento della vitamina ingerita per bocca. Egli ottenne la guarigione con l'introduzione di latte per via parenterale. RIDELL vide apparire cecità e xerosi congiuntivale in casi di steatorrea idiopatica. Questa malattia è un disturbo della congestione caratterizzato principalmente da un cattivo assorbimento dei grassi, e si manifesta generalmente alla fine del secondo anno di vita e può durare anche per anni. I suoi sintomi principali sono: emissione di feci contenenti grassi, diarrea, crescita ritardata, mancanza di appetito. E' noto il caso citato da BLEGVAD di xerosi ed emeralopia presenti in caso di un cancro del fegato. Qui era rimasta senza successo l'alimentazione ricca di vitamina A, e ciò richiama l'attenzione sulla parte che il fegato ha nell'assimilazione e trasformazione in vitamina A delle forme anteriori a quest'ultima. La somministrazione parenterale di vitamina A eliminò i disturbi oculari. COLLEVATI osservò in disturbi del ricambio dei grassi dovuti a complicazioni intestinali, la comparsa di sintomi da carenza del fattore A, che ritenne causati dal cattivo assorbimento del fattore stesso. Egli parla quindi a preferenza di una avitaminosi. Il caso citato da THORSON va parimenti attribuito a disturbi d'assorbimento. Questo Autore riferisce due casi di CROHN e ROSENBERG, in cui la xeroftalmia era stata provocata da un grave stato di denutrizione dovuto a colite. Gli esami compiuti da EDMUND e CLEMMESSEN hanno dimostrato l'emeralopia in malati di epatite cronica, pielite, ecc.; anche questi Autori attribuiscono i disturbi visivi ad un difettoso assorbimento delle sostanze nutritive ricche di vitamina.

Anche PATURIER e VALLERIX in malati di fegato e di calcoli biliari riscontrarono emeralopia con altri sintomi oculari, come edema della palpebra, xerosi congiuntivale, cheratite. BUSCHKE riferisce, nel caso di un uomo 38enne operato due volte per ulcera allo stomaco, sull'importanza di una malattia del fegato come condizione di xeroftalmia. Dopo la seconda operazione si formò una fistola biliare ed in seguito l'emeralopia. Una cura di carotina per bocca rimase senza successo, mentre la cura parenterale di carotina portò alla guarigione. Poichè insieme alla scomparsa dei sintomi oculari si constatò un miglioramento delle condizioni itteriche, è possibile che la carotina abbia qui avuto un effetto terapeutico. Contemporaneamente alla terapia d'iniezioni di carotina, si otteneva una migliorata secrezione biliare con sondaggi

e iniezioni di solfato di magnesio e di pitrunitrina, il che poté anche migliorare l'assorbimento della carotina somministrata.

Mentre da una parte una malattia del fegato favorisce la manifestazione dei fenomeni dovuti a carenza di vitamina A, il fegato stesso durante la carenza di vitamina A subisce anche alterazioni patologiche. ROSENTHAL considera le alterazioni del ricambio e la degenerazione grassa del fegato nella carenza di vitamina A come effetti secondari. Tali alterazioni del ricambio, che non appaiono di regola, si manifestano in un disturbo respiratorio ed in una diminuzione della glicolisi, che però può anche spesso mancare senza che si verifichino i suddetti disturbi.

i) L'influsso stagionale. L'effetto della radiazione solare. Altri fattori. — Le prime descrizioni della xeroftalmia constatavano l'insorgenza epidemica di questa forma morbosa con maggior frequenza nella stagione primaverile, ossia proprio nei mesi a clima relativamente sano. Anche la più recente letteratura torna sempre su questo argomento. Così BLEGVAD ha osservato che i casi di cheratomalacia si presentano più frequenti nei mesi di primavera sebbene l'apparizione epidemica avvenga già nei mesi invernali. Parimenti BLOCH nota nei mesi di marzo, aprile, maggio il massimo numero di malati. Anche GRALKA riferisce sui dati della Clinica Universitaria di Breslau un notevole aumento della cheratomalacia negli stessi mesi. Egli osservò in un solo anno 30 casi, ma però l'anno (1922) fu assai cattivo dal punto di vista economico, e l'Autore attribuì la malattia all'insufficiente nutrizione delle madri incinte od allattanti che si alimentavano quasi unicamente di idrati di carbonio con una piccola aggiunta di latte, margarina e strutto di maiale, grassi ossia di scarso valore, senza contenuto di vitamina.

Alla stessa conclusione giunse BIRNBACHER. Quasi tutti i suoi casi si verificarono in questi 3 mesi primaverili, i rimanenti costituiscono solo una piccola parte della sua casistica. Del resto egli osservò che in tutta la letteratura non si parla di una sola epidemia di cheratomalacia che non si sia presentata in primavera. Fa soltanto eccezione la malattia hikan descritta dai Giapponesi, la quale è solita comparire nei mesi caldi d'estate, in seguito alle diarreë estive.

BIRNBACHER cita una ricca casistica desunta dalla letteratura anteriore. SCHTSCHEPOTIEW cita un vasto materiale clinico formato da 1336 casi, di cui 807 in primavera e 491 in estate. LECTZENKO vide una epidemia di 292 casi in soldati durante il mese di maggio ;

CHARISTONOW una simile di 384 casi da febbraio a giugno. Lo stesso aumento in primavera notano i casi di WALTER, HIPPEL, GROSSMANN, ISHIHARA, KOLSKY, BONDI, MERZ-WEIGANDT e soprattutto di KUBLI, il quale notò tali epidemie nel periodo di quaresima, ma non in periodi di digiuno dei mesi di giugno, agosto e dicembre.

La più giusta spiegazione di queste epidemie primaverili fu data da BLOCH, BLEGVAD e GRALKA. In primavera il tenore vitaminico del latte e dei suoi derivati è assai diminuito, poichè a tale epoca la riserva vitaminica della vacca è in gran parte esaurita in seguito alla mancanza di mangime verde, ricco di vitamine, durante l'inverno. BLOCH nota a spiegazione anche il fatto che in primavera i bambini crescono più rapidamente ed è perciò che il loro fabbisogno vitaminico corrispondentemente maggiore. Tale povertà vitaminica del latte ha importanza non soltanto nella nutrizione dei bambini, ma anche nella dieta degli adulti si ha un impoverimento di vitamina in corrispondenza della stagione primaverile; la ricchezza in vitamina delle sostanze nutritive è minore sia nella carne, che nelle uova, nel burro e nel latte. Si aggiunga poi la mancanza di sufficiente verdura fresca durante l'inverno. Questa mancanza di elemento nutritivo viene supplita da idrati di carbonio di poco valore e da grassi assai poveri di vitamina, come strutto di maiale. Tuttavia BIRNBACHER osserva che tutto ciò non basta e chiarire completamente le epidemie primaverili. Si deve aggiungere come argomento principale il fatto che negli strati più poveri della popolazione la scarsità di vitamina è presente durante tutto l'anno e diviene poi fatale a primavera, quando la riserva è esaurita. BIRNBACHER crede che accanto a questi fattori ne esistano altri e con funzioni preponderanti e che ad essi — tuttora ignoti — sia dovuta la dipendenza, così sorprendentemente regolare, delle epidemie dagli andamenti stagionali. La supposizione di un fattore sconosciuto non è affatto necessaria. Da tutto quanto si è detto appare chiaro il fatto che la cheratomalacia è soprattutto una malattia sociale ed è strettamente legata alla povertà materiale di determinati strati sociali che da soli forniscono tutto il materiale clinico. Queste categorie della popolazione nei periodi economici difficili si nutrono con diete ad apporto di vitamina sempre vicino al limite minimo, non riuscendo così a costituirsi alcuna riserva. Un improvviso arresto nell'apporto vitaminico in un organismo denutrito quantitativamente e qualitativamente provoca in pochissimo tempo fenomeni da carenza. Nei disturbi di assorbimento della vitamina, nelle ma-

lattie intestinali, nei disturbi del fegato, ecc., l'assimilazione di vitamina subisce un'improvvisa e forte diminuzione. Simili a queste certamente sono quelle condizioni che aumentano fortemente il consumo di vitamina, come gravidanza, forte lavoro fisico, malattie febbrili, ecc. A questo gruppo appartengono soprattutto le osservazioni di EDMUND e CLEMMESSEN e di JUHÁSZ-SCHÄFFER.

Il rapporto fra epidemie di cheratomalacia e determinate stagioni è riconoscibile soltanto nelle statistiche degli ammalati adulti. Nei bambini questa dipendenza viene apparentemente a mancare del tutto e piuttosto si nota un aumento dei casi nei mesi estivi. In questa stagione, come osserva MACKAY, la malattia viene inoltre aggravata da disturbi intestinali. I 12 casi menzionati da SCULLICA, per lo più in bambini sui 3 anni, si presentarono nei mesi autunnali e non lasciarono scorgere una preferenza per il sesso maschile. Anche SIEGL non trova nell'età dei lattanti l'interdipendenza stagionale caratteristica di questa malattia. Al contrario ACHILLE trova nei lattanti questa interdipendenza. ACHILLE riassume la statistica delle xeroftelmie osservate nella Clinica di Napoli in un totale di 50 casi. Si trattava sempre di bimbi nutriti con latte materno od artificialmente. Secondo ACHILLE la vera cheratomalacia appare soltanto nei bimbi al disotto dei 4 anni, e la maggior parte dei casi avviene in primavera. L'insufficiente alimentazione consiste per lo più in pasta, fagioli e grassi poveri di vitamina; nei casi più gravi vi era anche una epatomegalia. Un'appropriata cura dietetica con olio di fegato di merluzzo e preparati di fegato portava alla guarigione. Anche secondo FRANCK e KÜHNNAU la cheratomalacia raggiunge il suo massimo in primavera. La riserva di vitamine in estate è maggiore che nelle altre stagioni.

Tra i fattori che provocano i disturbi visivi xeroftalmici e la emeralopia viene citato da alcuni autori l'abbagliamento solare. Evidentemente questo fattore è condizionato alle stagioni. Ma noi dubitiamo, seguendo così l'opinione di BIRNBACHER, che il sole primaverile possa produrre effetti diversi da quelli delle radiazioni estive più chiare e più forti o perfino dell'acceccante sole invernale della campagna ricoperta di neve. E tuttavia molti autori citano l'effetto della luce come momento determinante dell'emeralopia. E anche recentemente parecchi autori riferiscono l'esistenza di rapporti tra illuminazione e cecità notturna. BONDI ha osservato l'insorgere dell'emeralopia in forma epidemica in casi in cui uniche cause poterono essere adottati disturbi provocati da sole intenso. Questa comunicazione è della stessa data di quelle di BIRNBACHER. HOLM in prove su animali giunse allo stesso risultato di BONDI:

l'emeralopia si manifestò in topi tenuti a dieta priva di vitamina A solo quando essi vennero esposti ad una forte illuminazione; non si notò un solo caso di emeralopia in ratti allevati in luoghi scuri. E' più che discutibile se la comunicazione di MACPHAILS sia da considerarsi anche nel senso di una differenza di luminosità come causa di emeralopia. Nel Guatemala egli vide un gran numero di casi di emeralopia in operai che lavoravano alle strade ferrate, mentre mai ne osservò tra coloro che lavoravano nelle piantagioni di banane e nei boschi. Sicuramente il fattore decisivo è in questi casi il genere di nutrizione fundamentalmente diverso. Anche ROBALINHO CAVALCANTI attribuisce all'influsso della luce una grande importanza nel determinismo dell'emeralopia. Egli vide in forma epidemica la cecità notturna da ottobre a marzo nelle regioni del Rio Grande do Norte colpite dalla siccità, ma ciò soltanto in quelle località ove i lavoratori si nutrivano di un vitto di scarso valore ed unilaterale e raramente di carne e di frutta fresche. Accanto a tale difettosa nutrizione, l'intensità della luce diurna deve aver esaurito la capacità della porpora visiva a rigenerarsi più rapidamente. Così pure AYKROYD trovò che coloro che lavorano esposti a luce intensa si ammalano più facilmente di altri lavoratori; etiologicamente anche secondo questo Autore entra in questione solo la carenza di vitamina A. Egli vide un gran numero di casi di cheratomalacia nel Newfoundland e nel Labrador. Interessante il fatto che ne sono colpiti per lo più gli uomini, risparmiati invece donne e bambini. AYKROYD riporta anche un interessante esperimento sull'uomo, che però non fu confermato da altri: se pazienti affetti di cecità notturna tenevano durante il giorno gli occhi fasciati, di notte potevano vedere in modo normale. Queste prove sarebbero degne di conferma, perchè se da un lato non coincidono completamente con le nostre cognizioni odierne, costituiscono un'ipotesi che potrebbe fare nuova luce sulla questione dell'emeralopia. Qui non poteva entrare in questione l'intensità della luce, poichè tutti questi lavoratori avevano lavorato sottoterra e quindi erano venuti poco in rapporto con la luce del giorno. Il caso seguente esaminato da THORSON è meno convincente. Egli vide in un contadino 53enne fenomeni xeroftalmici che durarono per anni senza che mai si avessero manifestazioni di emeralopia. Secondo la sua concezione in contrasto con l'opinione degli altri, la luce servirebbe perfino come mezzo protettivo contro l'emeralopia. Parimenti sulla base di un sol caso A. FUCHS pensa che l'irradiazione faciliterebbe, anzi renderebbe possibile l'utilizzazione della vitamina A. Egli irradiò con la lampada di

quarzo un paziente affetto da emeralopia senza aumentare l'apporto di vitamina A, e raggiunse con questo solo mezzo una pronta scomparsa dell'emeralopia. Nel giudicare questo caso, che non è unico, bisogna osservare che l'irradiazione con la lampada di quarzo ha particolarmente effetto sulla vitamina D; ma finora non si sa nulla di un'influenza della vitamina D sulla rigenerazione della porpora visiva. In questo senso è interessante una comunicazione di MOURIQUAND e collaboratori. Nel corso della malattia da carenza del fattore A nei ratti, essi irradiarono un occhio dell'animale, ed in seguito i fenomeni di carenza si manifestarono prima nell'occhio che non era stato irradiato, e solo più tardi nell'occhio irradiato. Ciò non è modificato dalla comunicazione di LORENZO PÉREZ, il quale sostituì la vitamina A col fattore antirachitico D con buoni effetti terapeutici in casi di xeroftalmia. LÖWENSTEIN ebbe occasione di visitare due gemelli che erano stati curati erroneamente da un altro medico con Vigantolo contro la xeroftalmia, fino a rammollimento completo della cornea, con consecutivo prolasso dell'iride e glaucoma secondario. Anche POWERS, PARK e SIMMONDS tentarono di curare la cheratomalacia con irradiazioni di luce solare. Naturalmente si dimostrò che la luce solare non può sostituire il fattore antixeroftalmico. Anche GOLDBLATT e SOAMES giunsero, a proposito di questo problema, alla conclusione che dalla luce solare ci si deve attendere piuttosto un peggioramento del quadro clinico, perchè la luce stimola l'accrescimento e così vengono consumate maggiori quantità di vitamina.

Tra i rimanenti fattori non specifici, che non sono interpretabili come cause primarie della cheratomalacia, ma la possono provocare o accelerare e favorire nella sua comparsa, sono soprattutto da citarsi con certezza quelli che logorano il corpo e diminuiscono la sua forza di resistenza. In primo luogo viene l'inanizione, un fattore sul quale già varie volte abbiamo richiamato l'attenzione. KREIKER dimostrò l'importanza dell'alcoolismo, HAMBURGER quella delle malattie infettive. Meritano d'essere ricordate le osservazioni di POYALES e MORENO, che videro svilupparsi la xeroftalmia in individui decaduti. La lue congenita deve avere influenza nell'insorgenza di questa malattia. Oltre alle malattie infettive diabete ed altri disturbi del ricambio, che logorano assai le forze del corpo, hanno una simile influenza, come ha riferito KEEFER. Secondo VANÝSEK le infezioni aggravano il quadro clinico della cheratomalacia, dato che le malattie esauriscono più rapidamente la riserva di vitamine. Accanto alla carenza vitaminica ha forse un'importanza non trascurabile nell'origine della

cheratomalacia la disposizione individuale, come sostengono GENK e WALTER. Ad ogni modo questo concetto, che non è esattamente definibile, è difficile a mettersi d'accordo con i risultati delle prove eseguite per la provocazione sperimentale della malattia da carenza di vitamina A, e queste discordanze si fanno più evidenti quando gli autori parlano di disposizione ereditaria. Negli esperimenti di carenza di vitamina A in animali, nessuno di questi sfugge al suo destino, pur potendosi notare una differenza individuale dovuta a resistenza dell'organismo stesso e alle diverse riserve di vitamina. Nei diversi animali, proprio come in un'epidemia di cheratomalacia nei diversi uomini, i vari fenomeni di carenza non si manifestano nello stesso tempo e nella stessa misura. Casi come quelli menzionati da DE VRIES-ROBLES e da WIELAND sono difficilmente utilizzabili in un apprezzamento critico dell'indagine clinico-sperimentale. DE VRIES-ROBLES vide cominciare disturbi xeroftalmici in un caso di nutrizione con siero di burro, per cui egli incolpa della malattia principalmente una costituzione di poca resistenza. WIELAND in 20 anni constatò 5 casi di xeroftalmia di cui 3 mortali. La xeroftalmia doveva essere qui conseguenza di una distrofia alipogenetica. Si deve quasi ammettere che lo stato descritto sia conseguenza di una nutrizione non razionale, e quindi il difetto di nutrizione sia la causa primaria. L'Autore stesso, del resto ammette che si debba considerare come vera causa della malattia una nutrizione troppo a lungo continuata di latte scremato. Tuttavia vi sono altre osservazioni che richiamano l'attenzione sull'elemento costituzionale. Così le manifestazioni cutanee emorragiche dovrebbero essere considerate come fenomeno accompagnatorio e non conseguenza di una dieta povera di vitamina, e non dovrebbero neppure attribuirsi a una carenza di vitamina C. Un esito negativo nella cura di carotina per via orale non parla contro questa tesi, perchè la cura di carotina nei ratti porta alla guarigione. Naturalmente, come hanno dimostrato tra altri gli autori danesi, in casi in cui l'assorbimento e la trasformazione della carotina non possono più avvenire per causa di disturbi intestinali e di difettosa funzione del fegato, una introduzione per via parenterale di vitamina A è l'unica via efficace. In tutti questi casi si deve lasciar completamente da parte un particolare componente costituzionale, tanto più che questa supposizione non può essere mai una spiegazione, ma al massimo un'ipotesi. Una maggiore attenzione meritano le cattive conformazioni dei bambini, che sono da considerarsi nel senso stretto della parola quali ostacoli costituzionali del normale processo vitale. Dice BRAUN che, secondo

SCROGGI-VERGERA, i bambini che presentano deformazioni (labbro leporino, piede equino, cranio a torre) o diatesi essudativa, eritrodermia, ecc. sono predisposti ad ammalarsi di fronte a carenza di vitamina A. Che individui affetti dalle suddette anomalie abbiano una predisposizione rispetto agli individui normali non venne mai riferito da altri autori, sebbene si tratti di caratteristiche assai evidenti.

Speciale attenzione merita la questione dei rapporti tra cheratomalacia e tracoma. Diversi autori richiamarono l'attenzione sull'esistenza di tali rapporti. ROYER notò perfino che le alterazioni anatomiche del tracoma e della xerofthalmia sono assai simili tra di loro, per cui egli si pose la domanda se anche nel tracoma non si avesse a che fare con un difetto di nutrizione. La tesi che nel tracoma il fattore etiologico fosse una lesione esterna e la causa primitiva interna una nutrizione dannosa, non trovò alcuna conferma, non potendo detta tesi essere provata, nè clinicamente, nè sperimentalmente in alcun modo e trascurando essa del tutto la contagiosità del tracoma. Parimenti senza successo furono i tentativi di KENDALL e GIFFORD, i quali cercarono di dimostrare una relazione fra tracoma e avitaminosi A. Invece KREIKER è dell'opinione che il tracoma abbia parte causale nell'origine della xerofthalmia. PÉREZ LORENZO prese appunto lo spunto da quest'ordine d'idee in un suo tentativo terapeutico che lo portò a guarire con uso locale di Vigantolo un occhio affetto da cheratomalacia e da tracoma. Egli credette erroneamente di avere usato in questo caso una terapia di vitamina A. HETLER e ARNOLD in esperimenti su scimmie tentarono di risolvere il problema dei fattori nutritivi, ma senza risultato. Scimmie alle quali si somministravano quantità di vitamina A normali e scarse vennero vaccinate con materiale proveniente da tracoma umano con produzione di evidenti follicoli, che tuttavia in un tempo variabile da 16-37 giorni guarirono senza lasciare cicatrici e senza mettere in pericolo l'occhio non trattato. Nelle scimmie nutrite normalmente invece anche l'occhio non trattato veniva sempre colpito e le manifestazioni infiammatorie duravano più a lungo. La scarsa reazione delle scimmie tenute a dieta scarsa di vitamina venne da HETLER e ARNOLD attribuita alla anemia locale.

Una maggiore attenzione merita il rapporto etiologico tra disturbi della nutrizione ed oftalmia scrofolosa. Poichè molti autori e tra questi il RIEHM mettono questa malattia in relazione con la tubercolosi, ed attendendosi appunto nella tubercolosi un effetto favorevole dalla nutrizione ricca di vitamina, di fronte alla com-

parsa dell'oftalmia scrofolosa si potrà pensare ad una nutrizione deficiente in senso qualitativo. Questa supposizione è appoggiata dall'osservazione quotidiana, che dimostra come anche l'oftalmia scrofolosa abbia quasi sempre domicilio negli strati più poveri della popolazione e sia solita comparire in pieno nei bambini trascurati e mal nutriti. Sulla base di queste osservazioni SIEGRIST e BUFFINGTON raccomandarono di prescrivere olio di fegato di merluzzo in questa malattia. Pertanto sono da scartarsi le conclusioni di BUFFINGTON che l'oftalmia scrofolosa sia in rapporto causale con la carenza di vitamina A.

GLI ESPERIMENTI SU ANIMALI

Molti studiosi, in parte su materiale umano, particolarmente con l'esame anatomico di bambini morti di xeroftalmia e in parte con esperimenti su animali, hanno cercato di dare un quadro d'insieme della malattia da insufficienza di vitamina A. Tolte alcune descrizioni alquanto contraddittorie, dovute in parte a insufficiente materiale di studio, e in parte a mancanza di autocritica degli studiosi in questione, tutti gli studiosi hanno dato un quadro d'insieme abbastanza unitario che mostra un chiaro parallelismo fra la malattia per insufficienza di vitamina A riscontrata negli uomini e quella prodotta sperimentalmente negli animali. Solo in base a questo accordo fra i risultati di osservazioni fatte sull'uomo e di ricerche eseguite su animali studiati in laboratorio si poterono applicare alla clinica e alla terapia i fatti accertati in laboratorio. In nessun modo quindi si può dare ragione a HELEN MACKAY quando essa mette in guardia contro l'applicazione pura e semplice all'uomo dei risultati degli esperimenti fatti sugli animali. Nelle specie semplici di animali la reazione morbosa di fronte ad apporto insufficiente di vitamine è variabile, ma le differenze non sono fondamentali e solo con gli esperimenti di laboratorio si può arrivare ad una distinzione chiara.

Fra gli altri HETLER ha riprodotto la tipica malattia da insufficienza di vitamina A in diversi animali di laboratorio, scimmie, cavie, topi e ratte e ha valutato i risultati istologicamente. Soprattutto questi esperimenti sono di grande interesse perchè dimostrano che anche alle scimmie la vitamina A è necessaria per la vita. Le scimmie però sono animali poco adatti per gli esperimenti patologici di nutrizione, o, per lo meno con la tecnica sperimentale usata da HETLER, la maggior parte di esse morì prima del tempo in seguito a disturbi intestinali e parecchie anche prima

che si manifestassero i fenomeni oculari. FRIESE, GOLDSCHMIDT, FRANCK e HAYASHI produssero la xeroftalmia sperimentale nei conigli. STANGL riuscì ad ottenerla nei volatili, cosa che più tardi riuscirono a fare anche SEIFRIED, WESTHUES ed altri. LÉGER vide manifestarsi spontaneamente la xeroftalmia in molti polli giovani di un allevamento. Questa malattia da carenza veniva attribuita dagli allevatori ad una difterite alimentare (?), sebbene si trattasse certamente di manifestazioni da carenza di vitamina A. LOPEZ e STEINER hanno provocato la xeroftalmia nei polli. La malattia era caratterizzata da catarro congiuntivale con chiusura delle palpebre e infiammazione del seno infraorbitale con secrezione viscosa, quasi caseosa. Aggravandosi il quadro morboso può sopravvenire la cecità. La maggior parte degli organi interni, come il cuore, i polmoni, il fegato, l'intestino, i reni, ecc. erano più o meno fortemente colpiti. In esperimenti sul colera dei polli l'avitaminosi si dimostrò fattore favorevole allo sviluppo della malattia, in quanto diminuì la resistenza organica. STEENBOCK e NELSON, HART, COLLET e PIERRE e molti altri videro o produssero la cheratomalacia sperimentale nei cani, mentre OLCOTT ebbe risultati negativi. CRIMM e DARWIN hanno tenuto dei cani a regime povero di vitamina A ed in seguito hanno analizzato il contenuto vitaminico del loro fegato. Fu sempre riscontrato una diminuzione. Durante la somministrazione di vitamina A il fegato degli animali giovani ne assorbe proporzionalmente di più di quello degli adulti. La xeroftalmia era caratterizzata da anemia, metaplasia epiteliale e dimagrimento.

L'obbiezione principale contro la identificazione della xeroftalmia sperimentale con quella che esiste in natura consiste nella mancanza delle macchie tipiche di BITÔT. Però HOLM pensa a questo proposito che le alterazioni che avvengono negli animali, specialmente nei topi, siano identiche a quelle che si riscontrano negli uomini. Il fatto che le caratteristiche clinico-morfologiche dei sintomi oculari degli animali si differenzino da quelle dell'uomo, si spiega anche con la struttura anatomica diversa dell'occhio umano, particolarmente degli organi che coprono il bulbo. Importante appare però il fatto che la base di tutte queste alterazioni, sia nell'uomo che nell'animale, debba ricercarsi nella metaplasia epiteliale.

Fra i risultati singoli che si distaccano dagli altri menzioneremo quelli di KREIKER. Egli non vede nella prexerosi della congiuntiva una chertinizzazione, ma solo un forte impedimento alla secrezione. Secondo lui nella xerosi non si tratta di una vera e propria

cheratinizzazione, ma di un rivestimento degli elementi con masse cheratoialiniche. Invece AMENOMIYA sostiene l'opinione comune secondo la quale si tratta di una metaplasia epiteliale nel senso di una vera e propria cheratinizzazione. BLACKFAN, KENNETH e WOHLBACH considerano queste lesioni epiteliali come specifiche; essi in 10 anni hanno visto complessivamente 13 casi di cheratomalacia. Secondo questi studiosi le lesioni specifiche esistono già e sono dimostrabili in modo anatomo-patologico quando non sono ancora accertabili clinicamente. Negli esperimenti su animali la lesione consiste in un'atrofia degli elementi, che vengono sostituiti da epitelio cheratinizzato stratificato, che si forma dalle cellule basali mediante proliferazione. Questa metaplasia cheratinizzante produce un'ostruzione delle vie di scarico degli organi secretori, il che provoca formazioni cistiche che portano di nuovo all'atrofia dell'epitelio di questi organi. Simili lesioni furono visti dai detti studiosi in bambini morti di xerofthalmia e anche in scimmie, topolini, cani, maiali, ratti e cavie il che dimostra che la vitamina A è un fattore nutritivo essenziale alla vita, almeno per i vertebrati superiori.

Gli esperimenti sui animali hanno condotto alla constatazione di una circostanza importante e cioè che i disturbi causati da carenza di vitamina A si manifestano anche nelle generazioni seguenti, oppure la carenza nuoce già al feto e che favorisce lo svilupparsi di deformazioni. Questa constatazione dimostra come mai le deformazioni si notano troppo spesso negli stati sociali meno abbienti.

Nel corso della malattia da carenza provocata sperimentalmente da HALE nei maiali, le femmine figliarono piccoli esseri ciechi. La fecondazione tra animali ciechi normalmente nutriti portò alla nascita di animali normali. Questi esperimenti di HALE provano, che la carenza di vitamina A può produrre nella generazione seguente vari difetti, e in primo luogo quelli oculari fino alla completa mancanza del bulbo. HALE è del parere che anche nell'uomo la relativa scarsità di vitamina A durante il periodo di gravidanza possa causare difetti oculari nel feto. JACKSON non crede che la cecità congenita debba sempre essere attribuita alla lue congenita, ma probabilmente assai di frequente alla carenza di vitamina A della madre e del neonato. Nell'allevamento dei maiali, femmine nutrite scarsamente di vitamina A figliarono molti piccoli ciechi, alcuni dei quali non avevano nemmeno i bulbi. Si deve probabilmente supporre che la carenza di vitamina A provoca la cecità congenita anche nell'uomo.

In molte località — ove sempre e regolarmente appaiono epidemie di cheratomalacia in determinati strati della popolazione — si dimostra necessario una aggiunta artificiale alla dieta di prodotti ricchi di vitamina A. Nel lontano oriente le manifestazioni di cheratomalacia sono cosa usuale, e ciò specialmente in Cina e Giappone. Ma anche nei paesi danubiani, particolarmente durante e subito dopo la guerra, e così pure in Russia vennero spesso descritti casi di cheratomalacia. In tali descrizioni si trattava sempre dei casi di malattia ben evidenti con sintomatologia caratteristica. Dal fatto, che in Europa tale malattia, almeno in adulti, è estremamente rara non si può dedurre che l'alimentazione vitaminica delle nostre popolazioni sia sufficiente. Secondo le più recenti investigazioni di scienziati inglesi i sintomi classici già da noi descritti non sarebbero le uniche manifestazioni. Una scarsità di vitamina, specialmente di vitamina A, protratta a lungo, può tra i bambini portare a casi di malattia, che non sono spesso clinicamente riconosciuti come conseguenza della mancanza di vitamina A. In condizioni di scarso apporto di vitamina A è caratteristica una più alta sensibilità di fronte alle infezioni della pelle e delle mucose. Così ci si spiega come le malattie della pelle si ritrovino così spesso fra i bambini degli strati sociali meno abbienti. DRUMMOND è del parere che la maggior parte della popolazione odierna delle grandi città sia in condizione di insufficiente apporto vitaminico. Dalla progressiva industrializzazione e produzione tecnica dei viveri è derivata una grave perdita nell'alimentazione di vasti strati sociali. La lavorazione tecnica di alcuni viveri avviene a scapito del loro valore attivo. Al posto di burro fresco, latte e carne si usano in sempre maggior quantità di surrogati e prodotti conservati di scarso valore, il cui tenore vitaminico è fortemente ridotto. Da ciò deriva in ampie classi sociali uno sbilancio vitaminico. I danni che ne derivano sono per lo più di leggera entità; tuttavia gli organismi denutriti rispetto alla vitamina rivelano minor resistenza alle infezioni, secondo i dati di JUSATZ, PFANNENSTIEL ed altri. La denutrizione vitaminica provoca secondo questi autori un indebolimento del meccanismo difensivo naturale e con ciò una diminuzione della capacità di resistenza verso le infezioni naturali e quelle artificialmente provocate negli esperimenti su animali. Così secondo JUSATZ si estingue il potere microbicide del sangue di fronte ai germi piogeni in conigli, che siano nutriti per settimane con un vitto privato delle vitamine A e D. Non si può quindi negare

l'importanza di una alimentazione con apporto vitaminico sufficiente, su basi quantitative più larghe di quanto si sia fatto finora. Naturalmente l'innocua vitamina venne in vario modo usata senza critico in dosi medie e si attese la guarigione di ogni malattia possibile da questo fattore alimentare divenuto di colpo panacea universale. Ma se da un lato l'apprezzamento della vitamina senza senso critico ne esagera il potere curativo, dall'altro esiste il fatto incontrastabile che vaste classi sociali soffrono di una penosa scarsità di vitamine. Guidati da questo ordine d'idee, diversi autori hanno tentato di usare terapeuticamente la vitamina A nei più svariati disturbi patologici. Fra le numerosissime ed interessanti comunicazioni a questo riguardo dobbiamo limitarci a ricordare solo quelle che interessano gli oftalmologi.

L'uso di vitamina A può essere utile non solo nelle manifestazioni di cheratomalacia, ma anche in varie lesioni e malattie infiammatorie della cornea ed altri organi oculari. VOGELS raccomanda la vitamina A nella cura delle affezioni oculari infiammatorie. In una paziente affetta da artrite deformante, che era già dimagrita fino alla cachessia e presentava inoltre una xerosi congiuntivale, la cura di vitamina A produsse non solo la scomparsa dei sintomi oculari, ma anche un miglioramento delle condizioni generali ed un aumento di peso corporeo. BLEGVAD già nel 1922 raccomandava di somministrare per via sottocutanea estratti di olio di fegato di merluzzo. La cura per bocca è resa inefficace dai disturbi d'assorbimento e perciò POULSSON ha prodotto un preparato per iniezioni. BRUGSCH, KUNZ e WIELAND consigliano di somministrare la vitamina per via sottocutanea o intramuscolare, soprattutto se vi sono altre malattie concomitanti, come bronchopolmonite, anemia d'origine infettiva alimentare; specialmente nei disturbi intestinali il trattamento parenterale opera mirabilmente. SIEGL e GUMPERZ usarono il Vogan per os, dato che così viene assorbito dai lattanti affetti da dispepsia meglio del comune olio di fegato di merluzzo. KUNTZE riuscì ad allevare neonati prematuri con somministrazione di vitamina A. AMAT osserva che l'uso locale di vitamina sotto forma di istillazione a gocce ha una buona unfluenza associato ad una somministrazione interna. Tale cura combinata impedisce il progredire dei processi distruttivi della cornea e porta rapidamente ad una totale guarigione. Già nel 1923 HAMBURGER usava localmente l'olio di fegato di merluzzo. Egli lo versava a gocce nel sacco congiuntivale, ma nello stesso tempo lo dava anche per bocca. Tale uso locale di olio di fegato di merluzzo in forma di gocce o di pomata viene comunemente praticato non solo nelle

malattie da carenza del fattore A, ma anche nelle più svariate infiammazioni oculari esterne ed ormai è diventato assai comune l'uso di preparati vitaminici da parte dell'oculista.

Pregevoli sono le esperienze di HORN e SÁNDOR, secondo le quali la vitamina A in applicazioni locali esercita un'azione stimolante sul processo di granulazione. HEINSIUS ha esaminato l'effetto della vitamina A sulla rigenerazione dell'epitelio della cornea di coniglio dopo totale abrasione. Egli instillò sulla cornea traumatizzata dell'olio contenente olio fegato di merluzzo e riscontrò che l'abrasione in tale modo guariva più rapidamente che con istillazioni di olio privo di vitamina. FEDERICI produsse sulla cornea di conigli delle lesioni circolari della stessa grandezza e cercò di stabilire l'effetto dei preparati vitaminici sulla rigenerazione dell'epitelio della cornea. Negli occhi così curati la lesione guariva entro un giorno, più presto che usando pomate comuni. Anche DRIGALSKI osservò nell'applicazione locale di pomate contenenti vitamina A una migliore guarigione di traumi provocati sperimentalmente nelle cavie. LÖHR usò la vitamina A in forma di impacchi di olio di fegato di merluzzo nella cura di ferite difficilmente guaribili e ottenne un rapido riassorbimento dei tessuti necrotici. DRIGALSKI dimostrò che tale effetto dell'olio di fegato di merluzzo dipende del suo contenuto vitaminico, provando l'inefficacia dell'olio privato del contenuto vitaminico. Tale efficacia curativa della vitamina A è basata sulla sua azione antiinfettiva e stimolante la proliferazione dell'epitelio.

Anche RINALDI rileva l'ottima efficacia delle istillazioni di olio di fegato di merluzzo sulla cornea di conigli traumatizzata ed infettata con stafilococchi. Tale trattamento portò ad un buon risultato in molti casi di tracoma, cheratite parenchimatosa, scrofolosi, ulcerazioni della cornea. Per NICOLAU la xeroftalmia è talvolta letale, tra ipo ed avitaminosi possono verificarsi diverse gravi forme patologiche. Le cheratiti torpidi, le cheratocongiuntiviti flittenuari sono considerati come paravitaminosi. Particolarmente in questi casi riesce assai efficace l'alimentazione ricca in vitamina A. NICOLAU definisce la xeroftalmia come una malattia che consiste principalmente nelle metaplasia epiteliale. Le cellule calciformi si atrofizzano al pari degli elementi ghiandolari, il che porta ad una essiccazione caratteristica mentre la degenerazione grassa rende impenetrabile la regione lacrimale xerotica. Egli nota che la secrezione spumosa che si trova al livello delle macchie di BRÛT si rigenera rapidamente dopo di averlo esportata; egli crede che tale ipersecrezione sia da attribuirsi alla relativa iper-

funzionalità delle cellule caliciformi della zona vicina. Quest'ultima venne considerata dal punto di vista istologico come una « centure de barrage ».

RACEVSKIJ, FOSTER, TAI, AMAT raccomandano un'abbondante somministrazione di vitamina A nella cheratocongiuntivite flitellulare, nel catarro follicolare e soprattutto nelle cheratiti. Anche nelle causticazioni ed ustioni di ogni genere e nell'orzaiolo essi ritengono utile la cura di vitamina A. PICK ha guarito l'acne rosacea con la vitamina A. Gli autori russi, TOWBIN, GORODISSKY e DROBOWA esaminarono l'influenza di applicazioni locali di una soluzione di carotina in occhi di conigli colpiti da trauma. Essi hanno determinato il tasso d'azoto, di zucchero e la glicolisi dell'umor acqueo e del corpo vitreo ed hanno trovato che nell'umor acqueo il contenuto d'azoto totale e di glucosio è superiore a quello del corpo vitreo. Tale quantità aumenta nei suddetti liquidi oculari per effetto del trauma; inoltre essa aumenta ulteriormente col trattamento a base di carotina. La glicolisi è invece maggiore nel corpo vitreo che nell'umor acqueo; le lesioni portano ad una più forte glicolisi e anche la carotina aumenta la glicolisi. Questi esperimenti dimostrano chiaramente che le lesioni alterano il chimismo dell'occhio e si può supporre che tali alterazioni siano da considerarsi come reazioni rigenerative. La carotina sembra favorire tali reazioni ed aumentare così il potere di difesa dell'organismo. CORNET consiglia insieme ad un trattamento generale anche una cura locale con iniezioni sottocongiuntivali di 0,5-1 cm³ di latte sterilizzato a 115° per circa 20 minuti. Egli ebbe buon successo con questa cura, ma bisogna ricordare che oltre alla terapia locale furono somministrate al malato forti dosi di vitamina A. Non si può quindi facilmente vedere quanta parte del successo spetti alle iniezioni. BRUGSCH consigliò in casi particolari una cura vitaminica parenterale accanto a quella per os. Egli usava di solito una cura di Vogan per 3 settimane, dandone 5 gocce per bocca e 0,5 cm³ per via sottocutanea al dì. Anche RACEVSKIJ consiglia una cura locale. Egli parte dalla concezione teorica di BALACHOVSKIJ secondo la quale il tessuto infiammato manca di determinate vitamine. BALACHOVSKIJ raggiunse buoni risultati con la cura vitaminica locale in ferite della pelle e in gravi ulcerazioni. RACEVSKIJ raccomanda egualmente sulla base di 24 casi oftalmologici la cura locale con carotina o vitamina A. Egli copre per 2-3 minuti con un tampone di ovatta la parte ammalata provocando la rapida scomparsa dei sintomi più noiosi come lo spasmo delle palpebre e la fotofobia. Così ottenne una pronta guarigione di ulcere corneali

non pneumococciche, refrattarie ad ogni altro trattamento, e di cheratite neuroparalitica con profonda infiltrazione della cornea. Il successo della cura vitaminica fu ben evidente, poichè mentre entrambi gli occhi erano malati, soltanto quello più grave fu curato con la vitamina e guarì assai più presto dell'altro, curato coi metodi usuali. L'uso di carotina ha fortemente abbreviato il decorso della malattia nei casi di cheratocongiuntivite, cheratite parenchimatosa, cheratite traumatica e perfino di panno incipiente. La dolorabilità ed il processo infiammatorio sono direttamente influenzati dalla carotina, la quale abbrevia il decorso della malattia ed interrompe il processo infiammatorio al suo inizio.

Anche STREBEL fa applicazioni di vitamina A come mezzo terapeutico in varie forme morbose. Le ulcere senili formantesi lungo il limbo, secondo STREBEL dovute ad erpete, scompaiono rapidamente trattandole con cauterizzazione e applicazioni di Vogan o Vigantolo. La vitamina A somministrata per os si dimostra assai efficace nella terapia dell'erpete. Essendo la vitamina A un elemento che stimola l'accrescimento, dovrebbe anche agire sullo sviluppo dell'occhio, e ciò avrebbe importanza per la cura della miopia. Nei risultati di STREBEL è da rivelarsi che l'effetto curativo non è specifico, potendosi ottenere la guarigione non solo con Vogan, ma anche con Vigantolo.

TOWBIN studiò l'effetto della carotina sull'attecchimento dei trapianti corneali e trovò, che essa somministrata localmente sotto forma di gocce favorisce il mantenimento della trasparenza della cornea trapiantata, però senza poter difendere a distanza la cornea dall'intorbidamento e dalla penetrazione di vasi in essa.

Infine KENTGENS nella sua bellissima dissertazione fatta all'Istituto Oftalmico di Utrecht ha soprattutto studiato la questione se determinate lesioni superficiali della cornea siano da considerare quale conseguenza della carenza di vitamina A, come è stato già affermato da alcuni autori, e in che misura influisca sul processo di guarigione di tali lesioni la somministrazione locale o generale di vitamina A. V'era poi da dimostrare anche, in questo caso, se su tali lesioni, anche se esse non si trovano in rapporto diretto con la carenza di vitamina A, non influisca fortemente la carenza di questa vitamina per via indiretta.

Per rispondere a quest'ultima domanda si eseguirono, nei casi in questione, le determinazioni del tenore in vitamina A nel sangue. E non si è mostrata alcuna differenza, poichè gl'individui con lesioni della cornea avevano un tenore in vitamina A nel

sangue tanto alto quanto gli individui normali, eccezione fatta di un caso solo di degenerazione epiteliale d'origine ignota, in cui potrebbe trattarsi di vera avitaminosi A. Nella sua applicazione terapeutica la vitamina A aveva un'influenza assai benefica sul decorso della malattia; la sua azione era efficace in modo evidente nelle malattie seguenti: Herpes corneæ. Keratitis punctata non herpetiformis, Ulcus catarrhalis, Keratitis ekzematosa, Ulcus rodens Mooren, Ulcus gonorrhoeicum e le diverse forme di Degeneratio epithelialis. Simili risultati ottennero anche Papagno, Stevenson, Cameron, Leack ed altri.

DOR crede che lo strabismo sia la conseguenza di un arresto dello sviluppo, che colpisce il fascio maculare del nervo ottico o il centro d'associazione dei muscoli oculari. Sulla base di questa premessa DOR tenta di curare questo arresto dello sviluppo mediante vitamina A, ma naturalmente senza successo. UCHIDA cerca di stabilire l'effetto delle vitamine sulla lebbra dei ratti. La vitamina A e B non avrebbero alcuna influenza sul decorso della malattia, mentre la vitamina D peggiorerebbe piuttosto lo stato patologico.

Le prime osservazioni sui rapporti tra vitamina A e morbo di BASEDOW sono dovute a V. EULER e KLUSMANN, che scoprirono che la vitamina A è un diretto antagonista della tirossina e che l'effetto stimolante sull'accrescimento della vitamina A viene annullato dalla tirossina. Inoltre essi poterono provare che l'accrescimento in lunghezza delle ossa giovani viene influenzata in senso opposto dalla carotina e dalla tirossina. Tali osservazioni vennero ampiamente confermate. FELLEBERG e GRÜTER riuscirono a provare che la tirossina impedisce il deposito di vitamina A nel fegato e che si può ottenere un miglioramento dell'ipertiroidismo mediante un forte apporto di vitamina A. Sulla base di queste scoperte dal lato chirurgico venne raccomandata una ricca somministrazione di vitamina A nel morbo di BASEDOW e nell'ipertiroidismo. L'azione della vitamina A si verifica in primo luogo sul funzionamento del fegato. I disturbi di fegato d'ordine tiroidea si associano ad un maggior consumo di vitamina, consumo più forte nei riguardi della vitamina A che della carotina. WENDT fece inoltre una interessante constatazione, che cioè nei casi gravi di BASEDOW con aumento del ricambio basale del 80-90 % non si può riscontrare nel siero sanguigno vitamina A. Anche SCHNEIDER poté osservare nel siero sanguigno dei malati del morbo di BASEDOW un abbassamento del tasso di vitamina A, ma mai la scomparsa. SCHNEIDER è del parere che dopo un ipertiroidismo di lunga durata ed un considerevole aumento del ricambio basale le riserve di vitamina si

esauriscono in modo tale che non se ne riscontra più nel siero sanguigno.

Sui rapporti fra avitaminosi A ed altri quadri clinici ben definiti sappiamo praticamente nulla. In questi ultimi tempi alcuni autori hanno particolarmente rilevato i rapporti che intercorrono fra carenza di vitamina A e retinite pigmentosa. SATANOWSKY parte dalla premessa che i bastoncini ed i coni della retina non possono esistere senza porpora visiva, ed ogni causa che disturba la formazione della porpora visiva o conduce ad un rapido logorio della medesima, produce in via secondaria l'atrofia dei bastoncini e dei coni e quindi della retina stessa. In questo caso si tratta particolarmente di malattie del fegato, sia che esse siano causate da alcoolismo, sia da grave calcolosi. La porpora visiva è solubile nei sali biliari e un aumento della medesima potrebbe condurre al suo discioglimento. Nelle malattie di fegato esiste carenza di vitamina A in seguito al diminuito assorbimento. Questa tesi però non ha trovato conferma nè nelle osservazioni cliniche, nè nei risultati della terapia del fegato e del olio di fegato di merluzzo. Anche altri autori, come CASINI ammettono nella retinite pigmentosa la carenza di vitamina A. In queste comunicazioni si è però spinti ad affermazioni teoriche non documentate dai fatti. Un buon successo terapeutico ottenne STOCKER con apporto di vitamina A nella cheratite superficiale. Egli ne conclude che la carenza di vitamina A può produrre anche i quadri clinici della cheratite superficiale, che appare particolarmente nelle lesioni del fegato. Tuttavia STOCKER non fornisce dati su tali lesioni; ma le sue comunicazioni indurranno certamente altri autori ad esguire ulteriori esperimenti.

Si ottiene una chiara immagine della vasta applicazione della vitamina A nella terapia considerando che solo in Cina secondo MAR e READ 85 prodotti noti contro la xeroftalmia sono messi in commercio. Il contenuto di vitamina A di questi prodotti fu trovato dalle 10 alle 20 volte più elevato di quello dell'olio di fegato di merluzzo.

L'IPERVITAMINOSI A

Già fin dei primi tempi delle indagini sulle vitamine fu riferito dell'effetto tossico di eccessive dosi di vitamina A. Così TAKAHASHI disse nel 1922 che grandi dosi (16 mg) di Biosterina pura uccidevano i ratti. L'opinione critica su tali esperimenti, soprattutto quella di DRUMMOND e collaboratori, è che non la vitamina, ma il

preparato velenoso di TAKAHASHI abbia causato la morte degli animali. Nel 1923 HOPKINS riferì su effetti tossici di alte dosi di olio di fegato di merluzzo; sin da quell'epoca egli poté notare che con la contemporanea somministrazione in gran quantità di un estratto di lievito i fenomeni d'avvelenamento erano già limitati. Ciò ricorda l'equilibrio vitaminico dell'organismo, più tardi notato da parecchi autori. v. EULER e WIDDELL pensarono invece piuttosto ad un equilibrio tra le vitamine A e C. Nel 1925 anche AGDUHR riferì su effetti tossici di forti dosi di olio di fegato di merluzzo, effetti che si manifestarono sotto forma di processi degenerativi del cuore e di trasformazione di tessuto muscolare in tessuto connettivo. La conseguenza di questo processo degenerativo fu la dilatazione del cuore ed in seguito la morte dell'animale.

Secondo HÖJER tali processi patologici sorgono soltanto se si ha contemporaneamente una carenza dei fattori vitaminici B e C. MUNEHISA descrive l'effetto tossico di eccessive dosi di vitamina A sulle cavie in forma di diminuzione della secrezione urinaria ed aumento di peso del corpo accompagnati da atrofia muscolare con paralisi. Gli animali morirono in 7-10 gironi conservando buon appetito sino alla fine. HARRIS e MOOR videro che forti dosi di vitamina A e D, sotto forma di olio di fegato di merluzzo concentrato provocavano la caduta dei peli ed altre lesioni della pelle, se si diminuiva anche fortemente l'apporto di vitamina B. Da tutti questi esperimenti non si può chiaramente riconoscere quale parte sia da attribuirsi nel determinismo delle lesioni all'eccessiva quantità di vitamina A. HARRIS und MOOR diedero ai ratti una dieta col 15 % di olio di fegato di merluzzo. Questi animali crebbero male, ma l'effetto dannoso dell'eccessiva quantità poté venire compensato con aggiunta alla dieta di vitamina di lievito. I suddetti autori attribuirono l'effetto tossico non alla vitamina D, ma alla vitamina A. NORRIS e CHURCH pure hanno osservato l'effetto tossico di forti quantità di olio di fegato di merluzzo, ma non parve loro esistere un diretto rapporto tra il tasso vitaminico dell'olio e la gravità delle manifestazioni tossiche; l'effetto tossico sarebbe causato dunque da un altro componente dell'olio di fegato di merluzzo, forse dalla colina. Le ulteriori indagini non diedero a questo proposito ragione a NORRIS e CHURCH. I più puri preparati di vitamina A, dati in forti dosi, si sono dimostrati tossici, con una proporzionalità diretta tra tossicità e contenuto di fattore A. Similmente parecchi studiosi e medici danesi hanno osservato gli effetti tossici di alte dosi di olio di fegato di merluzzo. STENTSTROM e collaboratori fecero esami elettrocardiografici su bambini tratta-

ti con alte dosi di olio di fegato di merluzzo e di Vigantolo e trovarono sempre un'alterazione dell'elettrocardiogramma causata certamente da una lesione del miocardio. MALMBERG riferì di due bambini che morirono in seguito a forti dosi d'olio di fegato di merluzzo; entrambi mostrarono dal punto di vista istologico evidenti lesioni del cuore e del fegato. HENRIKSEN riferisce su lesioni simili.

Con forti dosi di vitamina A sotto forma di Vogan DRIGALSKI vide apparire nei topi bianchi dopo 5-8 giorni un gran numero di manifestazioni d'avvelenamento, tra l'altro perdita di peso, diarrea, rinite e catarro congiuntivale. Tutti gli animali morirono. DOMAGK e v. DOBENECK trovarono che, contrariamente all'avitaminosi, l'ipervitaminosi A cagiona alterazioni che colpiscono soprattutto il sistema reticuloendoteliale. I ratti ai quali furono somministrate per 6 giorni 100,000 unità di vitamina A al giorno in 1 cm³ di olio di sesamo per bocca, alla morte, avvenuta in settima giornata, venne osservato degenerazione grassa, particolare del fegato in corrispondenza delle cellule di KUPFER, degenerazione delle cellule della polpa della milza e degli endoteli dei glomeruli nonché degli endoteli esistenti tra canalicoli renali e la corteccia del rene. Pure nei capillari dei polmoni fu dagli autori notata degenerazione grassa. Essi emisero il parere che la vitamina A entri nel ricambio delle materie grasse dell'organismo. Si trovarono pure alterazioni nel campo dell'epitelio piatto. Mentre un'avitaminosi A produce ipercheratosi, nell'ipervitaminosi si osserva negli strati cheratinizzati un aumento di cellule epiteliali giovani non cheratinizzati. Lo starto corneo scompare e nell'epitelio che resta si notano molte figure di mitosi. Tale effetto della vitamina A stimolante la proliferazione torna utile all'organismo nella lotta contro i processi patologici.

Gli autori spagnoli COLLAZO e SANCHEZ RODRIGUEZ hanno compiuto studi accurati sull'effetto dell'ipervitaminosi A. Essi diedero ai ratti ogni giorno 20,000 unità di vitamina A e videro apparire la seguenti manifestazioni: alterazioni trofiche della pelle, arresto dell'accrescimento, alterazioni infiammatorie degli occhi (in forma di edema delle palpebre, congiuntivite con secrezione purulenta, esoftalmo e fotofobia), contrazioni spastiche delle estremità, poi fratture spontanee e infine la morte. L'infiammazione attorno agli occhi si spingeva sino al muso, alla mascella inferiore ed alla gola. I bulbi uscivano dalla loro posizione normale, sorgeva un regolare esoftalmo, gli animali non potevano più chiudere gli occhi e fuggivano la luce del giorno. Soltanto poco prima della morte

diminuiva nuovamente l'esoftalmo. Così entrambi gli studiosi tentarono di comprendere il perchè dell'esoftalmo nell'ipervitaminosi A: la vitamina A agisce — come è stato indicato da v. EULER — sull'ormone della ghiandola tiroidea come regolatrice dei processi ossidativi provocati dalla tirossina ed ha dimostrato la sua attività sull'organismo nell'influenzare i processi d'ossidazione mediante i fattori ormonali. Ad ogni modo le tiroidi furono trovate ingrossate nei suddetti esperimenti. L'intero quadro clinico della malattia ricorda in un certo qual modo la sindrome di SCHULLER-CHRISTIAN, nella quale oltre a simili alterazioni ossee è stato notato anche esoftalmo. Nell'ipervitaminosi A deve essere presente anche un disturbo nel ricambio della colesterina, che si manifesta con una impregnazione di colesterina da parte di tutto il sistema reticoloendoteliale. Al cessare della forte introduzione di vitamina A i sintomi cedono spontaneamente, e gli animali riprendono regolarmente a crescere. YPSILANTI ripeté questi esperimenti ma con minori dosi di vitamina e vide sorgere congiuntiviti purulente accanto ad altre manifestazioni che portano presto alla morte.

BELL, GREGORY e DRUMMOND diedero ai ratti il 15 % di olio di fegato di merluzzo e notarono una crescita inferiore alla normale. Ma anche dopo parecchie settimane non si poté notare negli animali trattati alcuna lesione del muscolo cardiaco nè del sistema vascolare; si migliorarono le condizioni generali e si accelerò l'accrescimento degli animali, somministrando loro una quantità corrispondente maggiore di complesso di vitamina B. Questi studiosi furono in grado di confermare i risultati di NORRIS e CHURCH, secondo i quali l'effetto tossico non è da attribuirsi alla vitamina A, ma a determinati componenti dell'olio di fegato di merluzzo. Esperimenti fatti con la parte non saponificabile dell'olio di fegato di merluzzo e con prodotti composti dell'80 % di vitamina A, dimostrarono che l'effetto dannoso delle diete ricche di olio di fegato di merluzzo non è da attribuirsi alla vitamina. Dosi 2000 volte maggiori di quella necessaria per l'accrescimento normale non hanno effetto dannoso anche se somministrate giornalmente per parecchi mesi. La supposizione che le sostanze tossiche nell'olio del fegato dei pesci siano basi azotate non poté essere confermata. La determinazione del calcio e del fosforo nel siero consente di concludere che anche i disturbi nutritivi non sono da attribuirsi alla eccessiva quantità di vitamina A e D. È interessante notare che forti dosi di vitamina D non causano disturbi dell'accrescimento.

STRAUSS ha ripetuto or non è molto le prove di COLLAZO e collaboratori. Egli trattò i ratti con forti dosi di Vogan che giunsero a provocare catarro congiuntivale. STRAUSS non ha mai visto un exoftalmo nelle sue prove su animali, come invece notarono COLLAZO e collaboratori. ASAYAMA provocò con dosi di Biosterina fatti di ipervitaminosi A nei ratti bianchi. Gli animali manifestarono inappetenza, diarrea, esaurimento, un pelo irto e talvolta anche caduta dei peli. Il peso del corpo di solito aumentava. L'autore non constatò mai sintomi oculari, nè esoftalmo e neppure la caduta delle ciglia. La limitata irritazione congiuntivale non proveniva forse dall'eccessivo apporto di vitamina. Invece il fegato, la milza ed i reni rivelavano una degenerazione grassa di alto grado. I corpi ciliari e la coroide erano infiltrati da istiociti frammisti a lipoidi, ma non si notò nessun'altra lesione oculare.

Per studiare la disposizione alle infiammazioni ed alla rigenerazione degli animali affetti da ipervitaminosi, FINUCCI cauterizza la cornea dei suoi animali con nitrato d'argento e li esamina istologicamente per 20 giorni. Ne risulta che l'ipervitaminosi non impedisce nè la disposizione alle infiammazioni nè la rigenerazione dell'epitelio, ma invece diminuisce l'intensità della prima e rallenta la seconda.

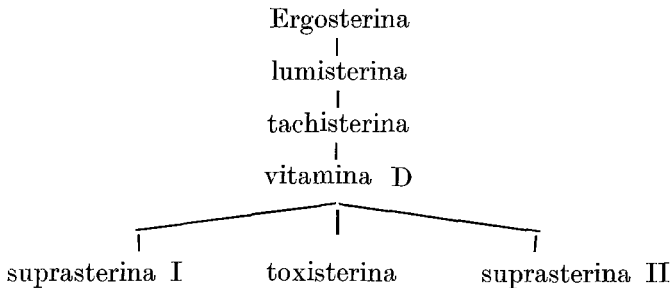
Sulla base di tutti questi risultati sembra che si possa stabilire che l'olio di fegato di merluzzo e i suoi prodotti concentrati, particolarmente il Vogan, possono in forti dosi provocare gravi lesioni ed anche la morte negli animali di prova e forse anche nell'uomo. Tuttavia non sembra ancora definitivamente risolto il problema se l'effetto tossico sia da attribuirsi unicamente alla vitamina A oppure ad altre sostanze esistenti nell'olio di fegato di merluzzo. Tale problema rimane insoluto perchè COLLAZO e collaboratori, che hanno usato nelle loro prove soprattutto Vogan, non si sono addentrati in tale questione di non comune importanza.

II. — LA VITAMINA D

La seconda vitamina liposolubile — la vitamina D antirachitica — ha presentemente un'importanza del tutto limitata per la terapia oculare, non essendovi alcuna comunicazione che faccia notare la sua influenza sulla funzione dell'occhio. Per questo fatto ci limitiamo ad una breve esposizione.

MCCOLLUM e MELLANBY hanno a suo tempo cercato di dimostrare che il ben circoscritto quadro clinico della rachitide è causato

dalla carenza di un fattore alimentare solubile nei grassi denominato vitamina D. Le indagini del pediatra HULDSCHINSKY sulla guarigione della rachitide infantile mediante l'irradiazione di raggi ultravioletti artificiali chiarisce di colpo il problema di questa vitamina fino allora assai oscuro. Posteriori prove di HESS e STEENBOCK mostrarono che nella pelle dell'uomo e degli animali superiori è presente uno stadio anteriore della vitamina, una provitamina che mediante l'irradiazione di raggi ultravioletti si trasforma nella vitamina stessa e dalla pelle giunge poi nell'organismo. Una schiera di studiosi (HESS e collaboratori, MELLANBY, STEENBOCK e BLACK, HUME e SMITH, ROSENHEIM e WEBSTER, DRUMMOND e collaboratori, SCHITTENHELM, MAIGNON, v. EULER e RYDBOM, WINDAUS e collaboratori) riuscirono a provare che tessuti animali e vegetali privi di efficacia antirachitica la acquistano con l'irradiazione di luce ultravioletta, e che una sterina di questi tessuti e grassi — l'ergosterina isolata da TANRET — rappresenta quella sostanza che esercitò l'attività antirachitica dopo essere stata esposta ai raggi ultravioletti. Grazie ai lavori di BOURDILLON, WINDAUS ed altri fu provato che irradiando l'ergosterina non si produce soltanto la vitamina D ma anche una serie di prodotti intermedi e secondari chimicamente affini, come appresso indicato :



La scuola di WINDAUS ha ottenuto una cristallizzazione attiva, la cosiddetta vitamina D_2 , per condensazione delle parti inattive dell'ergosterina irradiata. La vitamina D_2 ha la stessa formula dell'ergosterina ed è un suo prodotto isomerico; è una sostanza che si cristallizza bene e fonde a 115° - 117° , solubile in alcool, acetone, cloroformio ed etere di petrolio. E' assai stabile ad alte temperature. Con irradiazione WINDAUS riuscì ad ottenere dalla deidrocolesterina una terza vitamina D, la vitamina D_3 , la quale è meno attiva della vitamina D_2 : 1 mg. di vitamina D_2 contiene 40,000 unità internazionali, 1 mg. di vitamina D_3 ne contiene soltanto 24,000.

La vitamina antirachitica ottenuta dall'ergosterina viene oggi usata in medicina. Solo più tardi fu da autori americani chiarito se tale vitamina è identica al fattore antirachitico dell'olio di fegato di merluzzo, avendo essi provato la vitamina D₂ e quella dell'olio di fegato di merluzzo in diversi animali a scopo comparativo. Quantità corrispondenti di olio di fegato di merluzzo e di vitamina D₂ risultarono avere uno stesso valore per polli, ma uno differente per i ratti. In questi ultimi la vitamina D₂ aveva un'efficacia 50 volte maggiore della vitamina dell'olio di fegato di merluzzo. Tali esperimenti provarono che le due sostanze non sono identiche.

Prodotti di mammiferi danno vitamina irradiandoli coi raggi ultravioletti e si comportano come la vitamina dell'olio di fegato di merluzzo. Un diretto confronto chimico non fu fin allora possibile per il fatto che non si poté ottenere pura vitamina di olio di fegato di merluzzo. Assai interessante è però l'osservazione che, se il latte vaccino, il cui valore antirachitico è scarso, proviene da vacche nutrite con mangime o lievito irradiato, si ottiene nel latte una vitamina vegetale antirachitica; se invece si irradia il latte stesso si ottiene nel latte una vitamina antirachitica animale. Le due vitamine non sono identiche. Poco tempo fa BROCKMANN è finalmente riuscito ad ottenere in forma cristallina la vitamina dell'olio di fegato di merluzzo, la quale si dimostrò identica alla vitamina D₃.

Lo standard della vitamina D adottato dalla conferenza internazionale sulle vitamine è una soluzione in olio d'oliva del 0,01 % di ergosterina irradiata. Come unità internazionale di vitamina D viene designata quella quantità di vitamina, che ha il potere antirachitico di 1 mg. della soluzione standard; quest'ultima corrisponde quindi circa ad 1/10,000 mg. = 0,1 dell'ergosterina adoperata per produrre la soluzione standard. Una unità clinica si compone di 100 unità biologiche, il che corrisponde circa a 100 unità internazionali. La vitamina D in grandi quantità è tossica; il fattore antirachitogene è identico al fattore tossico, essendo tossica anche la vitamina D pura in forti dosi; però la vitamina D pura è meno tossica dell'ergosterina irradiata. La tossicità sta nell'effetto della calcinosi e viene indicata come dose limite la più piccola giornaliera, che sotto determinate condizioni, porta alla diminuzione di peso ed infine alla morte dell'animale sottoposto all'esperimento. L'effetto della calcinosi si esplica nell'eccessiva eliminazione del calcio, fosforo e fosfatasi dalle ossa.

Il bisogno giornaliero di vitamina D in un bambino sano si aggira su di una unità clinica, quello di un bambino rachitico sulle 5 unità

cliniche. Nell'adulto ne necessita una quantità corrispondente maggiore. I sintomi principali della carenza di vitamina D sono l'arresto della calcificazione delle epifisi e delle diafisi, delle ossa tubolari e quindi disturbi nell'accrescimento longitudinale con tutte le manifestazioni concomitanti delle deformazioni ossee rachitogene. Tali manifestazioni ossee rachitogene sono la conseguenza di disturbi del ricambio minerale, regolarmente ricorrenti in più fasi, disturbi che si rivelano già prima della malattia clinica in un abbassamento del tenore del P nel sangue. Solo più tardi segue un peggioramento nel bilancio del calcio, senza che il tenore calcico del siero discenda come quello del fosforo. Sulla base delle esperienze a tutt'oggi, la vitamina D è un regolatore del ricambio di Ca e P ed un catalizzatore del complesso Ca-P necessario alla ossificazione.

All'oculista appare la vitamina D di un certo interesse per i suoi rapporti con la tetania. Questa malattia, come la rachitide, si manifesta in un disturbo del ricambio calcico ed è caratterizzata da una ipocalcemia. La tetania paratireopriva può essere influenzata con forti dosi di vitamina D. Ergosterina irradiata causa un persistente innalzamento del tenore calcico del sangue. Il perchè dell'azione della vitamina D sulla tetania è ancora incognito. Si suppone che la vitamina D stimola i processi ossidativi dell'organismo, causando con ciò uno spostamento del pH del sangue verso la parte alcalina ed il deposito dei sali di calcio. Secondo alcuni autori la vitamina D libera i fosfati inorganici dai lipoidi organici. Un gran numero di lavori, dei quali non è qui il caso di parlare, cercano di spiegare il meccanismo operante della vitamina D in condizioni fisiologiche ed anche nella tetania.

Il problema della tetania in quanto abbraccia la tipica cataratta tetanica, è di particolare importanza per l'oftalmologia, e se anche al presente non vi sono dati sicuri sui rapporti tra vitamina D e tetania non si può scindere la vitamina D dalla questione della cataratta tetanica nè tanto meno dall'intero problema della tetania.

Il problema della cataratta tetanica ha di nuovo acquistato attualità in quest'ultimo anno, da quando HOLZ, allievo di WINDAUS, ottenne dalla tachisterina, per idratazione, la 22-diidro-tachisterina mettendo il preparato in commercio sotto il nome di AT 10 Holz. La vitamina D₂, ottenuta irradiando l'ergosterina con i raggi ultravioletti, oltre all'azione antirachitica possiede la cosiddetta azione di calcinosi. Questo fattore di calcinosi della vitamina con l'uso di dosi eccessive determina nei vari organi depositi di calcio, aumenta il tenore in calcio nel sangue, demineralizzando

le ossa, accresce l'eliminazione di calcio attraverso i reni; in generale produce gravi disturbi nel ricambio del calcio. Anche i derivati dell'ergosterina, che sono inefficaci nel rachitismo, la tachisterina e la toxisterina, posseggono in forte misura il potere della calcinosi che è posseduto in più alto grado dalla diidrotachisterina.

La diidrotachisterina influisce sul ricambio del calcio in modo analogo all'ormone della paratiroide. Quest'ultimo accresce rapidamente il tenore di calcio nel sangue raggiungendo il suo tasso normale dopo 5-12 ore. L'AT 10 agisce più lentamente, ma la sua azione è più duratura. Il tenore del calcio nel sangue comincia a salire dopo 24-48 ore e si mantiene al tasso normale per settimane.

RAUCH ha fatto coll'AT 10 di HOLTZ esperimenti approfonditi. In 47 ratti egli eseguì la paratiroidectomia e somministrò a 36 di questi animali prima dell'intervento chirurgico e ad 11 di essi dopo il medesimo, l'AT 10. Gli 11 animali trattati dopo l'intervento chirurgico si ammalarono tutti di tetania (due soccomberono agli attacchi di tetania) e in 4 di essi furono trovate le tipiche cataratte vacuolari, in 5 una cataratta puntata; in questi ultimi i sudetti disturbi diminuirono in seguito. Su 19 animali, ai quali 65-48 ore prima dell'operazione era stato somministrato l'AT 10 Holtz, soltanto uno ebbe una piccola cataratta vacuolare; in 17 animali il cristallino rimase completamente chiaro. A 16 animali venne somministrato l'AT 10, 35-5 ore prima dell'operazione. Fra questi due ratti ebbero una cataratta vacuolare due cataratte puntate; in 12 animali il cristallino rimase chiaro. La durata di osservazione fu di 46-13 giorni.

Questi risultati mostrano che la diidrotachisterina somministrata in dose giusta e qualche giorno prima dell'asportazione delle paratiroidi, preserva il cristallino dall'intorbidimento e anche l'animale dagli accessi tetanici. Come dimostrano successivi studi di MEESMANN, il preparato nei pazienti ammalati di tetania idiopatica e postoperativa impedisce la comparsa dei sintomi consecutivi al funzionamento insufficiente della paratiroide. In questi ultimi 5-6 anni, MEESMANN ha trattato un notevole numero dei casi in questione con questo preparato. Soltanto due volte il trattamento non ebbe esito, in tutti gli altri casi esso impedì il progredire dei sintomi tetanici (aumentata eccitabilità verso l'elettricità, ipocalcemia, crampi tetanici, spasmo dei vasi, ecc.). Un arresto di sviluppo della cataratta fu possibile ad osservare da MEESMANN per 3 anni. In una paziente con glaucoma di un occhio afaco, la quale per errore aveva ingerito una grande quantità del preparato AT 10, egli fece l'interessante osservazione che la metà inferiore

della cornea, sotto la azione del preparato, era completamente calcificata, però tale alterazione scomparve quando il tenore in calcio nel sangue tornò al livello normale.

JUHÁSZ-SCHÄFFER potè trovare una conferma di tali risultati in una serie di esperimenti da lui eseguiti e non ancora pubblicati. In questi esperimenti venne usata la vitamina D_2 in modo profilattico e curativo nella tetania sperimentale. In un'altra serie di esperimenti egli usò il preparato AT 10, dimostrando l'evidente superiorità di questo preparato di fronte alla vitamina D_2 .

III. — LA VITAMINA E

Una serie di autori americani: EVANS e BURR, MATTELL, CLAYTON, SURE, ecc. hanno portato ad una certa conclusione le ricerche sull'esistenza e la natura di una vitamina di procreazione.

Dai risultati ottenuti dagli autori americani si vede che tenendo i ratti a una dieta sintetica consistente di grasso, carboidrati e albumina e inoltre una miscela di sali e fattori di vitamine A, D et B, si manifestano fenomeni da carenza che vengono prevenuti o, se si sono già manifestati, in parte eliminati aggiungendo alla dieta certe sostanze che contengono un fattore nutritivo accessorio, la vitamina E. Questa sostanza si trova in certi « alimenti naturali », soprattutto in determinati organi delle piante, particolarmente nei semi e nelle foglie verdi, per esempio nelle foglie di lattuga, e fra i cereali nella avena e nel frumento, in minor quantità nell'endosperma che nell'embrione. L'olio di semi di cotone e l'olio di palma contengono poco di questa sostanza, mentre l'olio dei noccioli delle pesche, della soia, dell'arachide e delle olive non contiene affatto questa sostanza. La vitamina E è solubile nei grassi e si ottiene per estrazione coll'etere dalle materie prime. Anche i tessuti animali contengono la sostanza in questione, specialmente quelli degli animali giovani.

Sulla natura chimica della vitamina E hanno riferito in questi ultimi anni EVANS, EMMERSON ed EMMERSON. Essi considerano la vitamina E come un alcool, da essi chiamato tocoferolo, che hanno isolato dall'olio di frumento ed ha la formola bruta di $C_{22} H_{22} O_2$ e presenta un massimo di assorbimento di 2,980 ÅNGSTRÖM. Il principio attivo dell'olio di frumento, che è probabilmente identico al tocoferolo, è solubile in etere, benzina, acetone ed alcool assoluto, insolubile in acqua e finchè non è portato a 250° di calore è stabile; esso è poco sensibile all'ossigeno.

Se ratti maschi, specialmente se giovani con funzioni sessuali normali, vengono nutriti in un qualsiasi periodo della loro vita con una miscela di alimenti in cui manchi la suddetta vitamina E, si manifestano nei testicoli di questi animali delle alterazioni che possono essere prevenute aggiungendo al vitto una quantità molto piccola di sostanze contenenti vitamina E. Per prevenire fenomeni da carenza è sufficiente somministrare quotidianamente una goccia di estratto oleoso di frumento, come fonte di vitamina E.

Per ragioni pratiche JUHÁSZ-SCHÄFFER ha diviso in 3 fasi il processo di avitaminosi E nei canalicoli del testicolo : 1) Formazione e passaggio dello sperma morfologicamente e funzionalmente normale nell'epididimo ; i maschi sono fecondi. 2) Formazione e passaggio nell'epididimo di materiale contenente sperma di minor valore morfologico. In questa fase i ratti maschi sono già infecondi. 3) Nessuna formazione e passaggio nell'epididimo di materiale contenente sperma ; i canalicoli dell'epididimo sono vuoti. La prima fase non dimostra però che i testicoli siano immuni ; troviamo in essi modificazioni già assai prima che lo sperma perda la sua mobilità. Mentre alcuni canali presentano segni evidenti di lesione, in altri canali può compiersi una spermatogenesi normale. Oltre a differenze locali nella forza di resistenza al fattore nocivo, esiste anche una differenza individuale. Non è stata mai osservata un'immunità completa ; tutti gli animali erano sterili entro un periodo di tempo che variava in limiti moderati.

Le cose si presentano diversamente quando si tratta di ratti femmine. L'ovaia delle femmine tenute a vitto privo di vitamina E non presenta in generale modificazioni morfologiche ; nel suo stroma si trovano numerosi follicoli in stadi diversi e corpora lutea. La cellula dell'uovo maturo ha proprietà normali. Avviene quindi un'ovulazione normale, alla quale possono seguire una normale fecondazione ed impianto dell'uovo. Però in principio i piccoli vengono nella maggioranza dei casi partoriti morti o non vitali ; in seguito la figliata non avviene più, i feti muoiono e vengono assorbiti nell'utero. Proprio il fatto che, mentre nei maschi l'avitaminosi E produce un deperimento della parte generativa del gonade, nelle femmine le ovaie rimangono illese, è il miglior autocontrollo degli esperimenti per escludere con certezza altri fattori nocivi. La avitaminosi E è l'unico fattore nocivo dei gonadi finora noto che attacchi solo la ghiandola sessuale maschile, mentre non produce modificazioni nella ghiandola sessuale femminile, l'ovaia.

Quando le femmine dei ratti all'inizio dell'avitaminosi E sono fecondate da maschi tenuti a dieta normale, esse possono, in casi

isolati, figliare anche piccoli vivi, ma questi muoiono nei primi giorni di vita. La maggior parte dei piccoli figliati durante questo tempo nasce morta o deperita con un peso del corpo minimo. In un prossimo periodo di estro, quando le femmine dei ratti vengono fecondate, generalmente non vengono più figliati frutti vivi; il numero dei nati morti è piccolissimo; la maggioranza dei frutti muore già nell'utero dove viene anche assorbita. Le fecondazioni dei successivi periodi di estro non danno più luogo alla figliata, perchè tutti i feti muoiono.

Se nell'uomo avvengono stati analoghi a quelli prodotti sperimentalmente nei ratti, è cosa che deve decidere la clinica. In ogni modo, in base alle nostre esperienze, vi è tutta una serie di stati in cui sarebbe utile la somministrazione di questa vitamina. Soprattutto nelle gravidanza per contribuire allo sviluppo normale del feto, e poi anche durante il periodo di allattamento in cui il fattore vitaminico passa nel latte e favorisce la crescita del lattante.

Per l'uso clinico della vitamina E fu aperta per la prima volta la strada da JUHÁSZ-SCHÄFFER e da VOGT-MÖLLER. JUHÁSZ-SCHÄFFER fu il primo a riferire sui successi con la vitamina E per combattere l'aborto abituale nell'uomo, VOGT-MÖLLER quello negli animali.

Sull'importanza della vitamina E per l'oftalmoiatria esiste solo una piccola relazione di JUHÁSZ-SCHÄFFER, il quale ha esaminato l'occhio dei ratti affetti da avitaminosi E. Ma gli studi furono limitati alla sola osservazione oftalmoscopica del fondo e all'esame della cristallina dell'occhio per mezzo della lampada a fessura. JUHÁSZ-SCHÄFFER nei suoi esperimenti non trovò notevoli alterazioni che potessero essere attribuite alla carenza di vitamina E. Ma egli stesso è dell'opinione che ciò non risolve ancora definitivamente il problema.
