Biblioteca nazionale centrale di Roma

181

Ser 21 586

Vol. XXVI Febbraio 1940 Num. 1

Bimestrale Spedizione in abbonamento postale

ARCHIVIO DI SCIENZE BIOLOGICHE

(ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI BIOLOGIA SPERIMENTALE)

Fisiologia — Farmacologia — Patologia sperimentale

PUBBLICATO DA

G. BERGAMI - FIL. BOTTAZZI - G. QUAGLIARIELLO

BIBLIOTECA NAZIONALE V.E. ROMA
6 GIU 1940
RIVISTE

171/25

BOLOGNA -- LICINIO CAPPELLI -- EDITORE

ARCH. SC. BIOL.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

INTERCORRELAZIONI FRA CAROTENE E TIROIDE NELLA CRESCITA DEI RATTI.

Di Luigi di Bella.

(*Dall'Istituto di Fisiologia della R. Università di Modena, diretto dal prof. A. Aggazzotti*).

(Pervenuto in redazione il 10 maggio 1940-XVIII).

I. - Introduzione.

Euler e Klussmann (17), pensando alle influenze che sul fenomeno della crescita esplicano ormoni (ipofisi, tiroide, surrenali) e vitamine (axeroftolo), furono indotti per primi a studiare i rapporti che intercorrono fra detti ormoni e la vit. A sul fenomeno della crescita, e poterono constatare una neutralizzazione reciproca di effetti fra tiroxina e carotene, non solo nei riguardi della crescita ma anche sul contenuto in lipidi dell'organismo dei ratti. Gli effetti biologici propri delle due sostanze non aumentano proporzionalmente con l'aumentare della dose, ma in misura più lenta, e per il carotene in misura ancora più lenta che per la tiroxina. Tali ricerche, condotte su ratti portati a costanza di peso, in conseguenza di una dieta priva di vit. A, si possono riprodurre, per quanto con minor nettezza e costanza di risultati, in ragione delle differenti riserve di vit. A dei vari animali, anche su ratti a dieta normale. Quest'elisione di effetti fra carotene e tiroxina non si osserva solo nei riguardi del fenomeno della crescita e del grasso epatico e sottocutaneo, ma anche su molti altri fenomeni, di ordine sperimentale e clinico.

Così secondo Eufinger e Gottlieb (11) l'azione accelerante sulla metomorfosi dei girini di rana da parte del sangue di gravida, che è simile a quella della tiroxina, può venire inibita dalla vit. A (Vogan), come pure dal sangue di individui normali. A 200 unità Vogan corrispondono 3 γ di tiroxina. La capacità di inibire e neutralizzare l'azione della tiroxina, che possiede il sangue normale, (*antithyreoidale*

Biblioteca nazionale centrale di Roma

Schutzstoffe), scompare o viene invertita dal sangue di gravida (12), nel quale si può tuttavia aumentare il potere antitiroideo per somministrazione di vit. A. Fleischmann e Kann (24) notarono del pari un'inibizione dell'azione della tiroxina su larve di *Feuersalamander* per azione della vit. A (Vogan). La reazione di Reid-Hunt viene ostacolata dalla vit. A (24). La diminuzione del glicogeno epatico determinata dall'ormone tireotropo, viene arrestata dal carotene e dalla vit. A (62,21). Il fegato di animali ipertireoidizzati è in grado di accumulare nuovamente vit. A somministrata a larghe dosi, ma non glicogeno, e di grasso solo una piccola quantità (21). Alte dosi di vit. A determinano un appiattimento dell'epitelio ed un accumulo di sostanza colloide nella tiroide di cavie, il quadro cioè della ghiandola in riposo (23). Secondo gli AA. al sistema ormone tireotropo-tiroide potrebbe riportarsi il punto d'attacco della vit. A. Anche Schneider e Widmann (64) poterono notare un'inibizione dell'effetto dell'ormone tireotropo sul fegato dopo somministrazione di vit. A (Vogan); questa medesima azione la possiede il carotene. Se però in antecedenza si è portato l'animale in uno stato d'avitaminosi A, dopodichè non è più in grado di trasformare il carotene in vit. A, il carotene non può più riparare il fegato dall'alterazione tireotropa, mentre lo può sempre la vit. A. La caduta del sodio nel sangue, che accompagna l'alterazione tireogena del fegato (65), viene inibita dal carotene e dalla vit. A (64,66). Stati d'ipervitaminosi A, che possono determinare nei ratti l'insorgenza di svariati sintomi e persino la morte (9), vengono alleviati nella loro gravità da contemporanea somministrazione di tiroxina. E, viceversa, stati di tireotossicosi provocati sperimentalmente vengono attenuati da contemporanea somministrazione di vit. A (21). Tali risultati sperimentali sono entrati con successo in clinica nella cura del Basedow (63). L'accumulo di carotene nel fegato e la sua trasformazione in vit. A vengono inibiti o completamente soppressi dalla tiroxina (1). Il carotene presente nel fegato viene a scomparire dopo somministrazione di tiroxina. Wendt (70) osservò in 4 casi di Morbo di Basedow minime quantità di vit. A e valori molto bassi di carotene nel siero. Entrambi aumentarono dopo intervento operatorio o dopo efficace trattamento con iodio. Schneider e Widmann (67) in casi di Basedow non grave trovarono valori diminuiti di vit. A nel siero, rapportati all'età dei singoli pazienti. Fellenberg e Grüter (22) studiando le modificazioni nel contenuto in sostanze organiche e minerali del latte di capra, consecutive alla tiroidectomia, videro cambiare in giallo il colore dapprima

Biblioteca nazionale centrale di Roma

« *rein weiss* » del latte. Fasold e Peters (21) videro seguire alla scomparsa del carotene nel fegato ad opera della tiroxina, una ricomparsa graduale di esso ad opera della vit. A. Anche Schneider e Widmann (64) notarono ricomparsa di tracce di carotene nel fegato di animali in avitaminosi A e sottoposti all'azione dell'ormone tireotropo, in seguito a somministrazione di vit. A. Se si esclude l'apporto di tracce di carotene o di altre provitamine A (41, 46, 45), eventualmente trasformabili in carotene, col prodotto somministrato come vit. A, od un'eventuale migrazione di tracce di carotene, fissato in altri organi, verso il fegato, sotto l'influenza della vit. A, non resta che ammettere la reversibilità della reazione:

CAROTENE ⇄ VITAMINA A

nel cui equilibrio dovrebbe giocare parte importante l'ormone tiroideo. La diminuzione di vit. A dopo somministrazione di tiroxina potrebbe essere conseguenza di un aumentato consumo della vitamina (64) o di una diminuita formazione di essa (1).

Una reciproca influenza diretta *in vitro* fra carotene e tiroxina sembra non possa escludersi, stando ai risultati di Euler (17) ed Abelin (1). Secondo Euler la tiroxina esplicherebbe *in vitro* un'azione di protezione verso il carotene; e questa funzione, secondo l'A., la tiroxina non potrebbe esplicarla che « legandosi col carotene o venendo modificata e con ciò parzialmente inattivata » [1]). Abelin (1) confermò i dati di Euler e vide inoltre che la tiroxina diminuiva pressochè costantemente in soluzione di carotene + tiroxina esposte all'aria. Un tipico antagonismo *in vitro* fra tiroxina e vit. A risulta dalle ricerche di Fleischmann e Kann (24), nelle quali l'azione accelerante dell'autossidazione degli ac. grassi insaturi ad opera della vit. A veniva inibita dalla tiroxina. La tiroxina poi, al pari della diiodotirosina, tirosina, adrenalina e contrariamente a sostanze simili, ma senza funzione fenolica, inibisce l'autossidazione di acidi grassi insaturi, che viene accelerata invece dalla vit. A (25).

Nelle sue prime ricerche sull'antagonismo tiroxina-vit. A (carotene) Euler non crede « *von vornherein voraussetzen, dass Carotin und Thyroxin sich direkt neutralisieren oder auch nur Antagonisten an den gleichen Reaktionen sind* ». Infatti « *Die Körpergewichtskon-*

[1]) Traduco letteralmente dal lavoro originale le parole degli AA., dal significato non molto chiaro. Il senso sarebbe più comprensibile se invece di « ...o venendo modificata » ci fosse « ...e venendo... ».

Biblioteca nazionale centrale di Roma

stanz Kann durch Abnahme oder Zunahme ganz werschiedener Stoffe bedingt sein » (EULER, 14, pag. 398). Bisognerebbe conoscere l'intimo meccanismo d'azione della tiroxina e della vit. A per potere capire a fondo le ragioni del loro antagonismo, e purtroppo, sec. ZECHMEISTER (72, pag. 146 « *...die Art der Wirksamkheit des A-Vitamins noch ganz räthselhaft ist* ». Le ricerche tendenti a chiarire il meccanismo con cui la vit. A (carotene) agisce nell'organismo si sono orientate in sensi differenti.

La veduta sec. cui il carotene e la vit. A collaborerebbero ai processi ossido-riduttivi dei tessuti non sembra ancora sufficientemente suffragata. ARNAULD (cit. da EULER, 14) aveva già ammesso tale azione per il carotene nelle piante. OLCOVICH e MATTILL (57) osservarono un accorciamento del periodo d'autossidazione per azione del carotene. Buoni catalizzatori dell'ossidazione degli ac. oleico e linoleico si sono dimostrati nelle ricerche di FRANKE (27, 28) il carotene, licopene, xantofilla, zeaxantina, bixina. Il carotene non occupa nella suddetta catalisi una posizione speciale rispetto agli altri carotinoidi. La vit. A si comporta sotto questo aspetto come il carotene. Risultati differenti da quelli di FRANKE ottennero MONAGHAN e SCHMITT (50). OLCOTT (55) trovò per il carotene, licopene e xantofilla indici $\left(\text{Indice} = \frac{\text{Periodo d'induzione con aggiunta di sostanza}}{\text{Periodo d'induz. senza aggiunta di sostanza}}\right)$ di 0,5-0,5 e 0,7. Da queste esperienze risulterebbe quindi che i carotinoidi favorirebbero l'ossidazione degli ac. grassi. Tale azione non è tuttavia specifica per i soli carotinoidi biologicamente attivi, essendo comune anche a quegli altri di essi che non hanno dimostrato alcuna attività come provitamine A. Sembra quindi per lo meno prematuro voler riferire esclusivamente all'azione ossido-catalitica del carotene e della vit. A il meccanismo d'azione loro nell'organismo.

Il carotene si è inoltre dimostrato in grado di influenzare la glicolisi muscolare, ematica e da lievito (71, 29, 30). Non rientrano forse nella cornice di questi fatti l'influenza del carotene e della vit. A sulla glicemia (4, 33, ecc.).

Le probative esperienze *in vitro* portano FODOR e SCHOENFELD (26) ad attribuire al carotene una funzione di accettore d'H. EULER e ÅHLSTROM (15) videro che con l'aumentare della reazione di Carr-Price, aumentavano (non proporzionalmente) l'attività biologica ed il consumo d'O_2 di estratti, oli e preparati di fegato, contenenti quantità differenti di carotinoidi. L'emina è un potente sinergizzante dell'azione ossido-catalitica del carotene ed EULER e VIRGIN (19) po-

Biblioteca nazionale centrale di Roma

terono riscontrare una diminuzione del contenuto in carotene nel fegato di ratti trattati con emina. Törnblom (69) non potè riscontrare differenze nel consumo d'O_2 in ratti normali ed in avitaminosi A, neanche dopo aggiunta di carotene alla dieta di questi ultimi. Gudjonsson (31) riscontrò in ratti in avitaminosi A una diminuzione della temperatura rettale, che tuttavia aumentava dopo somministrazione di vit. A, senza però ritornare al livello di partenza, ancora 8-10 settimane dopo. La diminuzione di temperatura *può* essere indice di un turbato o diminuito metabolismo, ma il fatto che dopo somministrazione di quantità sufficienti di vit. A la temperatura non ritornò più alla norma indicherebbe che l'ipotermia non sarebbe causata direttamente dalla carenza in vit. A sarebbe bensì conseguenza dell'alterazione irreversibile di uno o più organi deputati al mantenimento della temperatura corporea normale. Per una partecipazione del carotene ai processi di ossidazione deporrebbe anche indirettamente il reperto di Ingraham e Bowmann (32), secondo i quali i batteri anaerobi non sintetizzano carotene. Con un meccanismo poi ancora poco chiarito il carotene sembra anche ingranare nel ricambio generale dei lipidi. Deporrebbero perciò la diminuzione degli ac. grassi fosfatidici insolubili in acetone negli organi di ratti in avitaminosi A (49), la diminuzione di colesterolo nel siero e negli organi pure nell'avitaminosi A, come pure l'aumento del colesterolo libero ed esterificato, dei fosfatidi e degli ac. grassi nel sangue e nei tessuti dopo somministrazione di vit. A (6, 44, 35, 43).

L'azione potenziatriche delle ossidazioni da parte del carotene e della vit. A non spiega esaurientemente quella sull'aumento di peso. Partendo dal punto di vista che la vit. A deve partecipare ai processi costruttivi importanti per la vita fra i quali — fondamentale — la formazione di nuovi nuclei, alla quale si accompagnerebbe un numero sempre maggiore di divisioni cellulari, Euler e Schmidt (18) hanno studiato il contenuto in purine del fegato, rene, milza e muscoli di ratti, in mancanza ed in eccesso di vit. A, essendo le purine un esponente della ricchezza di nuclei, ed hanno trovato un contenuto medio in purine del 15 % minore nei ratti in avitaminosi A rispetto a quello di ratti normali. Anche il peso di tumori di Jensen in ratti nutriti a dieta normale era all'incirca il doppio di quello di animali privi di vit. A. Risultati non concordanti con quelli sopradescritti ebbero gli AA. su tessuti normali in rapido accrescimento (mucosa uterina di coniglia dopo iniezione di follicolina), da riportarsi tuttavia molto probabilmente ad una tecnica deficiente ed allo scarsissimo numero

Biblioteca nazionale centrale di Roma

di animali. Tuttavia gli AA. affacciano l'ipotesi della possibile esistenza di due specie di purine, di cui l'una influenzabile con carotene e vit. A (rene, milza e tumore di Jensen) e l'altra non o poco influenzabile (fegato, mucosa uterina).

Siccome ricche provviste di carotene si sono riscontrate nei surreni, nell'ipofisi, nella placenta, nel corpo luteo, così potrebbe pensarsi anche ad un'azione indiretta del carotene e della vit. A sulla crescita, attraverso queste ghiandole e tessuti. Tuttavia poichè dopo somministrazione di vit. A il tasso di essa aumenta nel sangue, è probabile che della sua azione ne risenta direttamente tutto l'organismo. Le varie fasi che conducono ad un'aumentata formazione di purine per opera del carotene non sono note. Nell'idea che potesse trattarsi di un'azione sui fermenti che agiscono sulle purine Rydh-Ehrensvärd e Schmidt (61) studiarono il contenuto in guanase (determinato dalla quantità di NH_3 sviluppata) di estratti acquosi di milza di ratti, accertandone una netta diminuzione nell'avitaminosi A.

Ma l'aumento in peso, d'accordo con Euler e Schmidt (18), si può avere oltre che per un'esaltata proliferazione cellulare anche per accumulo di acqua, di grasso e per sovrapposizione di sostanza ossea. Si dovrebbe analizzare in modo più particolareggiato il complesso fenomeno dell'aumento di peso, preso come test per la vit. A, esaminando a quale degli organi e tessuti più particolarmente attribuirlo, stabilendo inoltre per ogni organo e tessuto quale dei suoi costituenti chimici principali — protidi, lipidi, glucidi, sostanze minerali ed acqua — subiscono le modificazioni più spiccate. Orr e Richards (58) hanno stabilito che le ossa lunghe di ratti continuano a crescere anche durante lo stato d'avitaminosi A. A questi risultati si oppone Malmberg (47), il quale ha visto aumentare la lunghezza della coda per somministrazione di carotene in ratti a dieta priva di vit. A, in maggior misura che nei ratti controllo, del pari in avitaminosi A. Inoltre, sempre riferendosi alla lunghezza della coda, il suddetto A. crede avere accertato in antecedenza che l'inibizione della neoformazione della cartilagine (e non della calcificazione di essa) ad opera della tiroxina può venire neutralizzata più o meno bene a seconda delle dosi relative, dal carotene, sia nei ratti rachitici, come in quelli (risultati meno netti) non rachitici. Già parecchi anni prima Euler, Euler e Karrer (13) avevano ottenuto un'ossificazione sufficiente in ratti a dieta priva di vit. D, ma contenente un eccesso di carotene, con irregolarità tuttavia nell'architettura dell'osso neoformato. Un'azione consimile non l'esplicavano carotinoidi biologicamente inattivi (bi-

Biblioteca nazionale centrale di Roma

xina, xantofilla, licopene, capsantina). Per una compartecipazione della vit. A al ricambio minerale parlerebbero ancora le esperienze di McCarrisson e Raganathan (48), e quelle di Ishida Inao (34).

Riassumendo: delle tre principali direzioni nelle quali ci si è orientati nel ricercare il meccanismo d'azione della vit. A (carotene) — ossidazione degli ac. grassi, sintesi delle purine, processi di ossificazione — un certo antagonismo non s'intravvede più chiaramente che nei processi di ossificazione [1]).

Lo scopo del presente lavoro è quello di chiarire un aspetto del fenomeno d'antagonismo fra carotene (vit. A) e tiroxina alla luce dei fatti dianzi esposti. La questione va precisamente impostata nei termini seguenti: *La variazione positiva di peso nei ratti in crescita, per azione della vit. A o del carotene, può venire annullata od invertita, a seconda delle dosi, dalla tiroxina. Ora la tiroxina* [2]) *deve normalmente esistere in una certa concentrazione nel sangue e negli organi. Se si abbassa questa concentrazione (tiroidectomia) come si comporta l'azione del carotene sulla crescita?*

L'azione della vit. A e del carotene si è studiata finora in presenza di concentrazioni normali o supernormali di tiroxina, ma non in presenza di concentrazioni subnormali od in assenza di tiroxina. L'argomento mi è sembrato tanto più interessante in quanto un arresto della crescita di ratti giovani si può avere sia per somministrazione di tiroxina, sia per estirpazione della tiroide, in condizioni cioè del tutto opposte. Le cause intime sono evidentemente differenti nei due casi, ma i fatti stanno a dimostrare in fondo che l'ormone tiroideo, alle concentrazioni che si hanno normalmente, è così necessario per la crescita come la vit. A. Le due sostanze collaborano in fondo al medesimo fine della crescita. Impostata così la questione passiamo ad esporre i risultati sperimentali, sulle tracce dei quali potremo avere qualche luce in merito.

II. - Tecnica e risultati sperimentali.

Ci siamo serviti di ratti giovani, in crescita, provenienti dallo stesso allevamento, di sesso maschile, del peso iniziale da 37, a 71,4 g nella prima serie di esperimenti, da 88 a 114,9 g nella seconda serie.

---

[1]) Per un'accurata disamina del meccanismo d'azione della tiroxina, per quanto ci riguarda più da presso, rimandiamo ad Euler e Klusmann (17).

[2]) Ci sembra opportuno richiamare una volta tanto l'attenzione sul fatto che non tutte le azioni esplicate sull'organismo dalla tiroxina sono assimilabili a

Biblioteca nazionale centrale di Roma

Li tenemmo tutti nella medesima gabbia, a dieta di pane e latte fresco ed acqua a volontà. La pesata, a meno di g 0,01, l'eseguimmo una volta al giorno per gli animali della prima serie, ogni tre giorni per quelli della seconda serie; veniva fatta sempre alla medesima ora della giornata (ore 14), dopo 2 h di digiuno, per sottrazione del cibo 2 h prima. Prima di pesarli sottoponevamo gli animali ad una leggera compressione sull'addome, dall'alto in basso in modo da far eliminare la maggior quantità possibile di feci ed urina.

Gli animali della prima serie li dividemmo in tre gruppi:

1°) Ratti stiroidati trattati con carotene (soluz. oleosa).
2°) Ratti normali, trattati con carotene (soluz. oleosa).
3°) Ratti normali controllo, trattati con la medesima quantità del medesimo olio senza carotene.

Gli animali della seconda serie li dividemmo in 4 gruppi:

1°) Ratti stiroidati, trattati con olio senza carotene.
2°) Ratti stiroidati, trattati con carotene (soluz. oleosa).
3°) Ratti normali, trattati con carotene (soluz. oleosa).
4°) Ratti normali controllo, trattati con olio senza carotene.

In questa seconda serie di esperimenti ci siamo serviti di ratti provenienti da allevamenti di laboratorio e li abbiamo aggruppati per nidiata.

La tiroidectomia la eseguimmo in anestesia eterea: previa depilazione e disinfezione con tintura di iodio ed alcool della regione inferiore del collo si eseguiva sulla linea mediana un'incisione di 10-15 mm di lunghezza, dall'alto in basso, fino a 3-4 mm dallo sterno. Si divaricavano quindi i lembi cutanei, che si affidavano a due uncini e si incidevano le fasce, fino ad arrivare al cospetto delle gh. salivari, che si separavano sulla linea mediana per via ottusa. Incisione sulla linea mediana per qualche mm dei muscoli peritracheali, che si continuavano a separare quindi dai due lati per mezzo di pinze, in alto fino a scoprire la cricoide, ed in basso fino a 5-8 mm da essa. Divaricando i mm. peritracheali si vede a livello del 2°-3° anello tracheale una striscetta di color rosso-scuro (istmo), che, seguita lateralmente, porta ai due lobi della tiroide. Per procedere all'estirpazione di questi sollevavo dapprima con le punte sottilissime di una pinza a punte curve

---

quelle prodotte dalla tiroide in toto o dalla tireoglobulina. Per una discussione completa e recente sull'argomento rimandiamo a: HARINGTON C. R.: *The Biochemistry of the thyroid. Erg. d. Physiol.*; **37**, 210-244, 1935.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

l'istmo, mentre con un'altra pinza consimile scorrevo delicatamente al di sotto fino ad arrivare ai due lobi. A questo punto bisogna procedere con la massima cautela, in quanto la rottura delle arterie tiroidee, che avviene con grande facilità, si accompagna quasi sempre o con la morte o con l'esclusione, per mancata sicurezza di esportazione completa della tiroide, dell'animale. Con la stessa tecnica con cui si è scollato l'istmo si scollano i due lobi laterali, in senso mediolaterale e caudo-craniale. A scollamento finito il lobo resta attaccato al suo peduncolo vasale in alto e medialmente. A questo punto, tenendo il lobo sollevato, si lega accuratamente il peduncolo, con filo di seta sottile, dopo di che si stacca il lobo per semplice trazione con la pinza, ad un livello quanto più vicino possibile alla legatura, senza impiegare le forbici, con le quali si rischia di tagliare il filo che forma la legatura e veder comparire l'emorragia infrenabile delle art. tiroidee. Tutta l'operazione, dalla legatura dell'animale sul tavolo di contenzione, alla sutura degli strati cutanei, non dura più di 10', quando si è acquistata una certa pratica. Frequenti sono le morti (30-40 %) nei primi 2-3 giorni dopo l'operazione, quasi tutte per tetania paratireopriva.

Per il carotene ci siamo serviti di una soluzione in olio di arachide al 3 ‰ di una miscela di α-, β- e γ-carotene (42, 36, 38), nella proporzione dell'80 % di β-, del 15 % di α- e del 5 % di γ- carotene [1]). Questa soluzione la diluimmo con olio di ar. in modo che 1 goccia della nuova soluzione, misurata sempre col medesimo contagocce tenuto verticalmente, contenesse 10 γ di β- carotene e quindi 1,87 γ di α- e 0,62 γ di γ- carotene: complessivamente quindi 2,5 γ di α- e γ - carotene. Essendo i tre isomeri biologicamente attivi come vitamina A (39,5) ed essendo l'attività dell'α e del γ- carotene la metà di quella del β- carotene (KUHN e BROCKMANN, 40) i 2,5 γ di α- e γ- carotene equivalgono effettivamente ad 1,25 γ di β- carotene. Le dosi somministrate le riferiremo soltanto al β-carotene, sia perchè gli altri due isomeri presi insieme rappresentano soltanto 1/8 dell'attività del β- carotene, sia perchè i rapporti fra i tre isomeri, anche nelle diluzioni adoperate, rimangono inalterati, per cui si può, dalla quantità espressa di β- carotene, giungere subito a quella degli altri due isomeri. Nel seguito del lavoro parleremo di « carotene » e non di « caroteni » in quanto le differenze nell'azione biologica dei tre isomeri sono soltanto di ordine quantitativo e non qualitativo, il ruolo biologico essendo ve-

[1]) Dati forniti dalla Casa « Roche », di cui abbiamo adoperato il prodotto.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

risimilmente il medesimo, venendo esplicato da mezza molecola di β-carotene, quale si trova negli isomeri α- e γ-.

La soluzione madre di carotene veniva tenuta in bottiglia gialla, ben tappata. La diluizione in olio di ar. si eseguiva ogni 6-7 giorni e veniva conservata come la soluzione madre. Il carotene veniva somministrato *per os*, facendo cadere le gocce direttamente nella retrobocca; a tale scopo si fissava la testa del ratto, tenendo i due padiglioni auricolari stretti fra il pollice e l'indice, ed il corpo, tenendolo nel cavo del palmo della mano, con le zampe anteriori fra l'indice e il medio e quelle posteriori fra l'anulare ed il mignolo. La bocca veniva tenuta divaricata dalle branche di una pinza introdotta in essa, avendo cura di fissare la lingua fra le branche della pinza ed il pavimento boccale. In tal modo si arriva a vedere agevolmente nel cavo retrofaringeo, nel quale si lasciavano cadere le gocce della soluzione oleosa di carotene. Contenendo ogni goccia 10 γ di β-carotene si somministravano tante gocce quanti erano i 10 g che formavano il peso corporeo, e per frazioni di 10 g si somministrava 1 goccia più o meno grande a seconda della frazione di 10 g. A seconda della grandezza del peso corporeo e quindi del numero di gocce somministrate, queste si davano in una o più riprese, per impedire che l'olio non inghiottito, accumulandosi nel retrobocca, venisse ad imbevere i peli della rima buccale alla chiusura della bocca, con conseguente perdita di sostanza. Alcuni ratti, retrivi a mandar giù l'olio, lo inghiottivano presto in seguito a piccoli colpi sulla testa o sull'addome.

Per tutto il periodo dell'esperimento i ratti — operati o non — si mantennero in ottime condizioni.

Nella prima serie di esperimenti su 5 ratti stiroidati tre furono trattati con carotene a partire dal 9° giorno dopo l'operazione e 2 invece a partire dal giorno successivo. Nella seconda serie di esperimenti il carotene si somministrò in tutti a partire da 48 h dopo l'ablazione della tiroide.

Riportiamo nella seguente Tab. I i pesi dei ratti della prima serie, riportati per brevità ogni tre giorni. Coi dati di tale tabella abbiamo costruito le curve in peso della fig. 1, dalle quali riesce più agevole notare le differenze nella crescita dei tre gruppi di animali. In esse all'ordinata corrisponde il peso in g, all'ascissa il tempo in giorni. Le frecce indicano l'inizio del trattamento con carotene. L'aumento medio in peso per giorno per ratto, calcolato sec. la formula:

$$\frac{\text{Somma pesi finali} - \text{Somma pesi iniziali}}{\text{numero giorni} \times \text{numero ratti}}$$

TABELLA I.

Giorno	Gruppo I ratti stiroidati, trattati con Carotene					Gruppo II ratti normali, trattati con Carotene							Gruppo III ratti normali senza Carotene							Osservazioni
(1939)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
1-V	*5,09*	*53,2*			*49,7*								52	46,5	47,5	51,7	46,3	47,7	37,1	Operati ratti 1, 2, 5 del I gruppo.
4 »	52,6	51,5			46,4	57	60,2	54,4	60,4	58,6	63,8	57	54,8	48	50	54,4	48,5	50,2	39,4	
7 »	58,6	56,6	*69*	*71,4*	49,1	56,5	60,2	54,5	58,6	54,5	63,5	56	59,3	53,8	57,5	59,1	52,5	55,1	44,7	Giorno 9-V-39 operati ratti 3 e 4.
10 »	61,2	57,7	62,2	61,8	51,8	65,3	64,5	58,5	65	67,8	68,3	63,2	62,5	58,5	64,2	65,5	55,5	61,2	49	Si incomincia a somministr. Carotene.
13 »	70	71,1	75,2	77,2	53,8	80,5	77,8	72,7	78,4	70,4	84,7	75,6	73	73	81,6	80,3	63,9	77,7	64	
16 »	74,1	72,5	78,6	81,9	54,5	85,4	85	78,4	82	73,5	90,4	82,6	78,4	77,8	87,2	84,5	70,4	81,8	68,1	
19 »	77,4	80,3	83,2	83,2	62	95	90,4	86,4	88,6	80,7	99,6	90,6	83,7	89,8	96,2	90,6	75	89,5	73,6	
22 »	82,4	90,5	94,2	92,5	63,8	107	101,5	99,5	100,3	93	110,5	99,5	91	103,4	102,4	97	85,4	101,5	82,7	
25 »	78,9	86,3	91,3	94,7	66,8	105,5	100,5	99,6	100,8	90	107,5	98,4	88	101	109,5	96	81	99,3	81,5	
28 »	80	97,5	96,2	95,7	74,4	115	101,5	106,2	100,2	94	117,6	103,4	90,4	110,5	116	100	87,2	106,2	84,6	
31 »	86,8	104,6	100,5	105,1	78,9	123	111	115,2	109,1	101,2	124	109	67	119,6	131,5	108,3	92,4	113,9	91,4	
3-VI	86,2	105,4	107,6	111,5	80	115,8	116	118,5	113,8	105.8	124,2	114,2	98,2	123	134,2	113,2	97,7	114,8	97,2	
6 »	92,5	110,4	112,7	107,5	82,5	135	123	132,5	120,6	108	131,9	115,6	101,4	124,5	145,7	123,5	100,4	120,7	100,9	
9 »	91,5	108	117,3	116,2	85,9	140,9	130,2	135,4	126,4	111,5	140,4	118,6	106,9	140,5	150,9	124,9	104	127,2	107,6	
12 »	96,3	116,1	117,6	120	86,2	147,2	136,7	143,5	132,6	112,8	143,6	124,3	104,2	140,2	158,7	131,5	103,8	131,3	112,5	
15 »	99,2	124,2	129,3	123	93,2	154	152,5	148,1	146,7	117,7	147,5	130,6	106,9	150,3	169,2	139	107,9	136,8	117	
17 »	96,5	124	131	124,8	91	150,5	156	146,5	153,5	116,6	147	129,5	107,3	149,1	166,5	135,8	105,8	136	115,4	

Biblioteca nazionale centrale di Roma

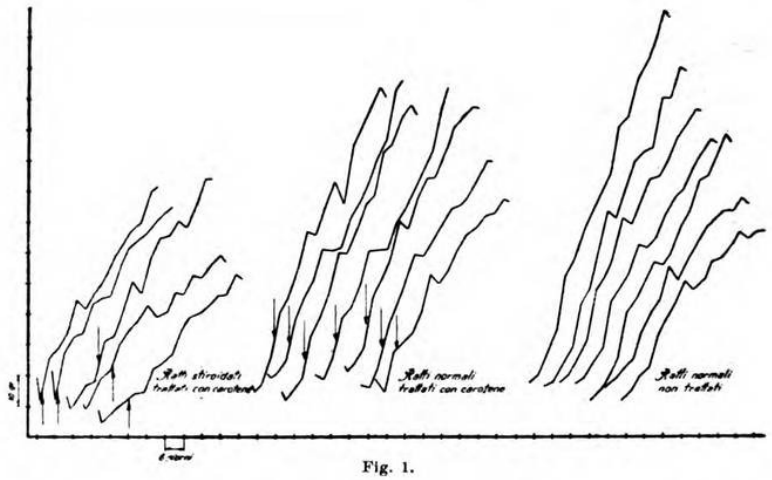


Fig. 1.

è stato per tutto il periodo dell'esperimento il seguente (Tab. II; fig. 2).

TABELLA II.

	Ratti stiroidati trattati	Ratti normali trattati	Ratti normali non trattati
Aumento medio in g per ratto, per giorno in 5 settimane durante il periodo di somministrazione del carotene.	1,26	1,86	1,64

Tale aumento, calcolato per ogni 6 giorni risulta dalla Tab. III e dal tracciato della fig. 3.

TABELLA III. — **Aumento medio in g per ratto, per giorno in 6 settimane e mezzo, prima e durante il trattamento con carotene.**

	Ratti stiroidati trattati	Ratti normali trattati	Ratti normali non trattati
Nei primi 6 giorni	0,58	—	1,25
Nei 6 giorni successivi . . .	1,69	3,24	3,13
» » » » . . .	1,29	2,12	1,85
» » » » . . .	1,06	1,74	1,54
» » » » . . .	1,93	2,15	2,35
» » » » . . .	0,99	1,76	1,47
» » » » . . .	1,09	1,76	1,55
Negli ultimi 5 giorni . . .	1,16	1,62	0,96

Biblioteca nazionale centrale di Roma

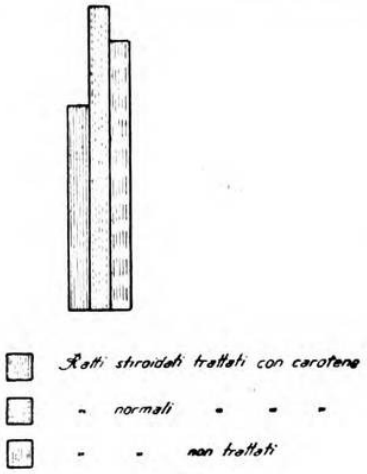


Fig. 2.

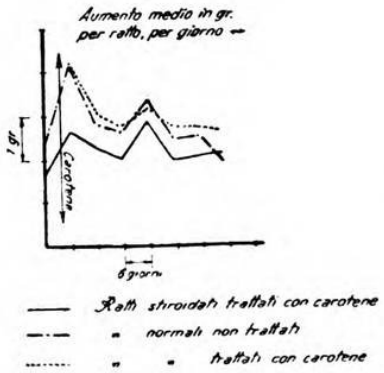


Fig 3.

Dalle Tabelle e dai Grafici precedenti si possono fare le seguenti considerazioni:

1°) I ratti stiroidati e trattati con carotene crescono meno (67 %) dei ratti normali trattati con carotene. Tale differenza deve rapportarsi alla mancanza della tiroide e non al trauma operatorio in se stesso, in quanto gli animali operati, che già dopo qualche giorno mangiavano e godevano della stessa vivacità di quelli normali, al momento dell'inizio della somministrazione del carotene si trovavano già in aumento di peso. La differenza nell'aumento di peso ci sembra poi così cospicua da poterla prendere in considerazione, malgrado lo scarso numero di animali.

2°) I ratti normali controllo non trattati con carotene crescono un po' meno (l'88 %) di quelli normali trattati. La differenza è piccola ma sensibilmente costante raffrontandola nei vari periodi di 6 giorni. Quello che tuttavia si manifesta in modo più evidente dalle curve di crescenza è che nei ratti trattati con carotene la crescita è più uniforme che nei ratti controllo non trattati: in questi ultimi l'aumento medio in peso per giorno per ratto va da g 1,17 a g 2,53, mentre nei primi va da g 1,03 a g 1,94, ed i rapporti fra tali cifre sono di 1,88 nei ratti trattati con carotene e di 2,16 in quelli controllo non trattati.

3°) Gli aumenti medi in peso per giorno per ratto, calcolati ogni 6 giorni, mostrano una certa uniformità di andamento (Tab. III;

TABELLA IV.

Nidiata		PESO													Osservazione
		25 agosto	26	29	1° settem.	4	7	10	13	16	19	22	25	27	
I nidiata di 5 ratti, di cui 1, operato, morto	I	88,5	88	90,8	92,5	93,5	98,6	105,5	114,3	114,9	111,2	107,5	108	107,5	Stiroidato e trattato con carotene
	II	94,8	95	104,3	109	113,2	117,3	121,6	126,5	129,5	132	136	136,6	135	Normale » » »
	III	91,7	92	98,6	89	79,5	86	95,1	109	118	124	130	130,7	132,5	Stiroidato; non trattato
	IV	87,4	89,8	100,4	99,2	97,8	101,5	107,6	118,4	120,5	121,2	123-5	126,5	118,5	Normale » »
II nidiata di 7 ratti, di cui 2, operati, morti	I	99,5	100	104,3	96,5	88,7	89	92	97,2	104,7	113,5	122,5	128,5	132,5	Stiroidato e trattato con carotene
	II	91,8	95	108,6	115,5	122,5	130,4	137,7	145	146,8	142,6	132,5	138	141,5	» » » »
	III	98,5	102,5	118	124	130	134,5	139	144,2	146,7	148,2	150	151,5	152,5	Normale » » »
	IV	95,7	95	98,3	96	95	104	110,7	111	115,5	122,3	127,2	124,8	123,2	Stiroidato; non trattato
	V	100,3	101	105,5	116,5	123,5	124,7	125,7	126,8	128,1	130,2	134	135,5	136,5	Normale » »
III nidiata di 4 ratti, di cui 2, operati, morti	I	78,9	81	87	93,5	100	101,3	104,3	110	113,9	117,5	122,5	128,6	134,2	Normale, trattato con carotene
	II	75	77	83,5	86	88,2	95,7	100,4	101,6	103,6	106,1	108,5	114,8	119,2	» non trattato
IV nidiata di 4 ratti, di cui 1, operato, morto	I	63	63,5	64,8	70,8	76,8	93,2	107,7	118,8	127	135,9	147,9	132,6	122,5	Stiroidato e trattato con carotene
	II	61,2	64	76,7	77,6	77,5	82,6	87,3	93,5	96,6	98,8	102,5	103	103	Normale » » »
	III	63,8	62	62,6	70,5	91,5	100	107	110,6	113,8	117,3	122,2	126,6	129,2	» non trattato
V nidiata di 5 ratti di cui 2 (1 operato ed 1 no) morti	I	104,7	110	123,9	135	147,2	148,4	150	151,9	153	152,3	151,5	154,5	156,5	Normale: trattato con carotene
	II	97,3	96	97	90,2	83,3	87	91,8	95,7	99,6	105,5	114,7	119,8	123,5	Stiroidato: » » »

Biblioteca nazionale centrale di Roma

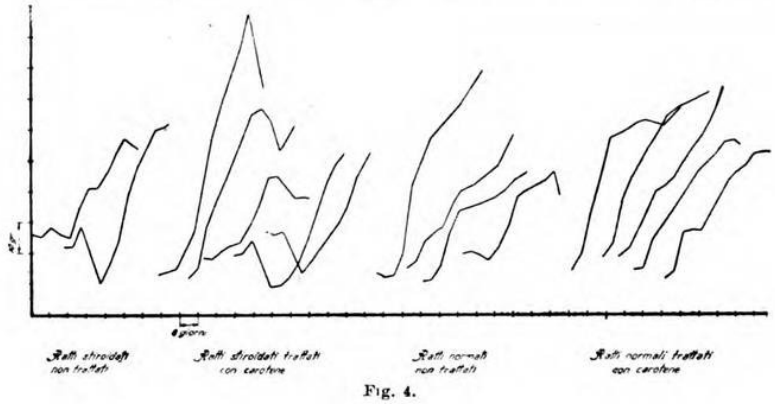


Fig. 4.

fig. 3). Anche qui tuttavia può notarsi come gli sbalzi fra due periodi consecutivi siano minori per i ratti normali trattati, i quali mostrano una curva più uniforme e con angoli meno acuti fra i vari segmenti che la compongono.

Nella 2ª serie di esperimenti ci siamo serviti di ratti provenienti da allevamenti di Laboratorio. Abbiamo potuto disporre di 5 nidiate costituite di 5 e 7 ratti le prime due, di 4 ratti le rimanenti 3. Come abbiamo già detto, in questa 2ª serie abbiamo fatto il confronto fra ratti stiroidati e ratti normali, gli uni e gli altri trattati o meno con carotene. I controlli avrebbero potuto farsi nell'ambito di ogni nidiata se non ci fosse stata la forte mortalità fra gli animali operati, che ne ridusse notevolmente il numero e non permise di fare il confronto nell'ambito di ogni nidiata per tutte 5. Per questa ragione esponiamo i risultati di questa 2ª serie di esperimenti allo stesso modo come abbiamo fatto con la prima. La somministrazione di carotene alle stesse dosi e con le medesime modalità che nella 1ª serie, l'iniziammo qui 48 h dopo la tiroidectomia e nello stesso giorno anche negli animali normali. L'andamento del peso è segnato sulla Tab. IV, nella quale abbiamo diviso i ratti per nidiata. Con tali cifre abbiamo costruito le curve della fig. 4, nelle quali può meglio vedersi l'andamento del peso nel tempo nei 4 gruppi di animali.

A parte alcune considerazioni che faremo fra poco ci sembra opportuno far notare subito come nelle curve del peso degli animali stiroidati appaia con una certa costanza un'inflessione, iniziale o finale, differente per profondità ed ampiezza nei vari ratti. Non possiamo far confronti in rapporto a questa inflessione fra ratti stiroidati trattati e non trattati, in quanto questi ultimi sono appena 2.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

In quelli trattati l'inflessione è costante, iniziale in due, finale in 3. Nei ratti della 1ª serie, dove il carotene venne somministrato 10 giorni dopo la tiroidectomia in tre, 48 h dopo in due (come in quelli della 2ª serie) tale inflessione non comparve. Non sembra quindi essere un fatto costante. Ed essa non compare neanche, di uguale profondità e durata, nei ratti normali trattati o meno, sia nella 1ª come nella 2ª serie di esperimenti.

Anche nelle curve di questa 2ª serie quelle più regolari appartengono ai ratti normali trattati con carotene; seguono — in ordine decrescente di regolarità — quelle dei ratti normali non trattati, ed infine quelle dei ratti stiroidati.

L'aumento in peso per ratto per giorno durante tutto il periodo dell'esperimento risulta dalla seguente Tab. V e dal Grafico della fig. 5.

TABELLA V.

	Ratti stiroidati non trattati	Ratti stiroidati trattati	Ratti normali trattati	Ratti normali non trattati
Aum. medio di peso, per ratto, per giorno in 33 giorni di trattamento con carotene.	1,03	1,13	1,47	1,34

L'aumento medio in peso quindi per giorno per ratto procede nel seguente senso: Ratto normale trattato con carotene > Ratto normale non trattato > Ratto stiroidato trattato > Ratto stiroidato non trattato.

L'aumento medio, calcolato per ogni 6 giorni, risulta dalla seguente Tab. VI e dalla fig. 6.

TABELLA VI.

	Ratti stiroidati non trattati	Ratti stiroidati trattati	Ratti normali trattati	Ratti normali non trattati
Nei primi 4 giorni . .	1,29	1,27	3,58	1,59
Nei 6 giorni successivi	1,83	0,02	1,93	2,04
» » » »	2,61	2,33	1,14	1,65
» » » »	2,31	1,94	1,25	1,05
» » » »	1,97	1,07	0,76	0,92
» 5 » »	0,15	0,10	0,75	0,76

Biblioteca nazionale centrale di Roma

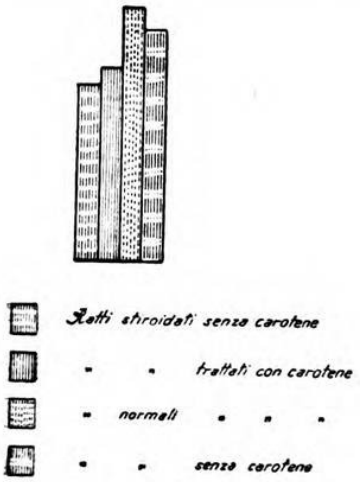


Fig. 5.

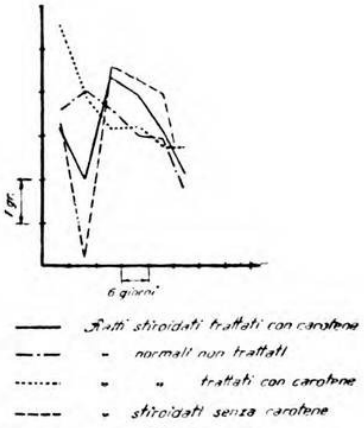


Fig. 6.

In base ai risultati suddescritti possono farsi le seguenti considerazioni:

1°) I ratti stiroidati non trattati con carotene crescono meno (91 %) di quelli stiroidati trattati.

2°) I ratti stiroidati trattati con carotene crescono meno (77 %) di quelli normali trattati con carotene.

3°) I ratti normali non trattati crescono meno (91 %) di quelli normali non trattati.

4°) L'andamento delle curve del peso in funzione del tempo sono più regolari per i ratti normali trattati con carotene e lo sono meno, in ordine decrescente per i ratti normali non trattati ed infine per quelli stiroidati.

5°) L'aumento medio in peso per giorno per ratto tende regolarmente a decrescere, per i ratti normali non trattati e trattati, dall'inizio alla fine dell'esperienza, mentre per quelli stiroidati tale regolarità non si nota che dal 10° giorno in avanti, avendosi dal 4° al 10° giorno una variazione negativa di peso molto più spiccata (— 1,83) in quelli non trattati che in quelli trattati con carotene, preceduta da una variazione positiva nei primi 4 giorni.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

III. - Discussione e conclusioni.

Nel presente lavoro non abbiamo studiato in fondo che un aspetto del preteso antagonismo fra carotene e tiroxina, prima messo in evidenza da Euler e Klussman ed in seguito studiato, esteso ed approfondito da una folta schiera di ricercatori, dei quali molti della stessa Scuola di Euler. Secondo questo antagonismo gli svariati effetti prodotti dalla tiroxina (o dalla vit. A e dal carotene) sull'organismo possono essere neutralizzati od invertiti, a seconda della dose, dal carotene e dalla vit. A (o dalla tiroxina).

Nelle nostre condizioni se l'azione del carotene (vit. A) sulla crescita fosse stata ostacolata dall'ormone tiroideo nell'organismo normale, ad una diminuzione di esso ormone (tiroidectomia) avrebbe dovuto corrispondere un'esaltata azione sulla crescita del carotene (vit. A); conseguentemente i ratti stiroidati trattati con carotene avrebbero dovuto aumentare di peso di più di quelli normali trattati identicamente, mancando nei primi l'ostacolo all'estrinsecazione della azione sulla crescita del carotene rappresentata dalla tiroxina. Nei nostri esperimenti abbiamo ottenuto un risultato opposto; il che starebbe a dimostrare che le azioni delle due sostanze, nelle concentrazioni esistenti in condizioni di normale funzionamento della tiroide e di apporto sufficiente di vit. A, non si elidono, ma che forse anzi si sommano, si integrano, si completano, si condizionano a vicenda. Nelle condizioni normali quindi, in cui la concentrazione di ormone tiroideo risulta dalla quantità di esso secreta dalla tiroide normalmente funzionante e ad apporto sufficiente di vit. A (carotene) non può parlarsi di antagonismo fra carotene (vit. A) ed ormone tiroideo, almeno per quanto riguarda il fenomeno della crescita, preso in considerazione da noi. Occorre d'altra parte considerare che l'ormone tiroideo è indispensabile esso stesso alla crescita alle concentrazioni normalmente esistenti nell'organismo e che solo con l'aumentare delle dosi determina una diminuzione di peso. Quest'ultima azione non sappiamo a livello di quali organi e tessuti si estrinsechi, quali gruppi di sostanze e quali fermenti sopratutto coinvolga, se e quali relazioni abbia nella sua ultima causa con quella della vit. A. Dai nostri esperimenti emerge solo il fatto che l'ormone tiroideo, alle concentrazioni esistenti nell'organismo normale, contribuisce alla crescita dei ratti insieme alla vit. A, e che a queste concentrazioni, lungi dal sussistere un antagonismo fra le due sostanze, esiste piuttosto una collabora-

Biblioteca nazionale centrale di Roma

zione, che non sappiamo se sia una semplice sommazione di effetti separati ed indipendenti, ovvero se implichi un processo, che può andare da un condizionamento reciproco di effetti ad una integrazione di vario grado di essi. La sensibile azione del carotene sui ratti stiroidati come su quelli normali starebbe a dimostrare che anche in presenza di una diminuita concentrazione di ormone tiroideo nell'organismo (ratti stiroidati), il carotene può identicamente esplicare la sua azione sulla crescita. Tuttavia il notevole scarto nell'aumento medio in peso fra ratti stiroidati e normali, entrambi trattati con carotene, indica che il carotene, in mancanza della tiroide — e quindi in condizioni di diminuita concentrazione del suo ormone — esplica un'azione meno intensa, come se la sua azione sulla crescita fosse condizionata dalla contemporanea presenza di determinate quantità di ormone tiroideo, diminuendo il quale risulterebbe corrispondentemente ridotta la sua azione alla frazione di ormone tiroideo residuo.

Una spiegazione parziale delle intercorrelazioni fra carotene e tiroide può venire data dal complesso dei fatti esposti nell'introduzione e sicuramente acquisiti a tutt'oggi. Tre di essi ci sembrano più importanti ai nostri effetti:

1°) *che il carotene necessita dell'ormone tiroideo per la sua trasformazione in vit. A.* È un fatto ormai unanimamente accertato che il carotene può dare origine nell'organismo alla vit. A accumulandosi in cospicue quantità nel fegato dove sopratutto subisce la trasformazione anzidetta (68; 14, pag. 365;42, pag. 145; 51; 52; 53; 54; 7; 9). D'altra parte se si estirpa la tiroide nella capra, il carotene, che prima veniva eliminato col latte, trasformato in vit. A, dopo l'operazione viene eliminato immodificato (Fasold e Heidemann, l. c.). Essendo impossibile che la tiroide assuma tutto il carotene degli alimenti (v. Fellemberg) per cui dopo la sua estirpazione esso verrebbe eliminato e non più trattenuto dalla ghiandola, non resta che ammettere che la tiroide attraverso il suo ormone condiziona (almeno nella capra) la trasformazione del carotene in vit. A. Quest'azione non si può dire se si esplica sull'ipotetico fermento della carotenase, ammesso da alcuni AA. (56, 59) negato da altri (14, pag. 367; 2; 60), o sul substrato (carotene) stesso. I risultati di Euler e Klussmann (17) e quelli di Abelin (1) non escludono a priori questa seconda possibilità;

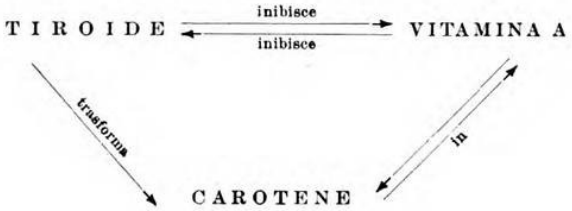
2°) *che la vitamina A inibisce l'attività della tiroide.* Infatti sotto l'influsso di alte dosi di vit. A (Vogan) la tiroide assume l'aspetto della gh. in riposo (cellule piatte e molta colloide), anche sotto l'azione dell'ormone anteipofisario tireotropo (Fellinger e Hoch-

Biblioteca nazionale centrale di Roma

STADT, l. c.); inoltre l'alterazione tireogena del fegato per azione dell'ormone tireotropo viene inibita dalla vit. A (SCHNEIDER e WIDMANN, 64); l'alterazione tireogena può essere inibita anche dal carotene, qualora però esso possa subire la trasformazione in vit. A nell'organismo (SCHNEIDER e WIDMANN, 64);

3°) *che carotene e tiroxina, anche a forti dosi, possono neutralizzarsi in quasi tutte le loro azioni sull'organismo.*

Questi punti possono schematizzarsi nel modo seguente:



Questo schema chiarisce la possibilità di autoregolazione delle concentrazioni dell'ormone tiroideo e della vit. A: ad un aumento del primo corrisponde un aumento nella produzione di vit. A (a spese del carotene), la quale riduce l'attività della tiroide ed in conseguenza la concentrazione della vit. stessa. Chiarita ,almeno nelle sue ragioni prime, rimane così l'azione inibente della vit. A sull'ormone tiroideo; non invece così è per l'azione antagonista della tiroide sulla vit. A (carotene). Lo sarebbe in parte anche questa se la reazione, probabilmente di natura idrolitica (37).

CAROTENE ⟷ VITAMINA A

fosse reversibile e l'ormone tiroideo fosse in grado di spostare verso sinistra l'equilibrio della reazione, in modo da diminuire la concentrazione in vit. A nell'organismo.

Naturalmente rapportando allo schema ed alla reazione di cui sopra le ragioni dell'antagonismo fra vit. A (carotene) ed ormone tiroideo si viene ad escludere qualsiasi azione biologica diretta del carotene come tale; il che d'altra parte non sembra essere in contraddizione con i dati noti finora. Inoltre il suddetto schema non contempla l'intimo meccanismo d'azione della vit. A e dell'ormone tiroideo e della vit. A alle concentrazioni richieste dall'organismo per esplicare nell'ottimo dei modi le sue funzioni, fra cui quelle della crescita.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

Nei nostri esperimenti i ratti stiroidati trattati con carotene aumenterebbero di peso in maggior misura di quelli stiroidati non trattati (allo stesso modo come i ratti normali trattati con carotene aumentano di peso di più di quelli normali non trattati) in quanto nei primi il carotene potrebbe ancora subire una parziale trasformazione in vit. A, ad opera dei residui di ormone tiroideo ancora esistenti nell'organismo. I ratti stiroidati trattati con carotene aumenterebbero di peso meno di quelli normali identicamente trattati in quanto nei primi, depauperati in scorte di ormone tiroideo ed impossibilitati a formarne dell'altro dietro richiesta, la quantità di vit. A formata dal carotene sarebbe minore che negli animali normali, e l'equilibrio fra vit. A ed ormone tiroideo, al quale sussisterebbe l'optimum di condizioni per la crescita, non si avrebbe più. La maggior regolarità delle curve del peso nei ratti normali trattati con carotene potrebbe riportarsi alla massima concentrazione in ogni momento di vit. A e di ormone tiroideo nell'equilibrio optimum per la crescita. Nei ratti normali non trattati con carotene tale equilibrio oscillerebbe entro più ampi limiti, donde la minor regolarità delle curve del peso, che diventerebbero al massimo irregolari nei ratti stiroidati, dove, ad un disquilibrio alla fine od all'inizio dell'esperimento (consecutivo alla tiroidectomia) corrisponderebbe una diminuzione finale od niziale del peso. Alla medesima causa potrebbe rapportarsi la maggior irregolarità negli aumenti medi di peso per ratto per giorno negli animali stiroidati rispetto a quelli normali, mentre le cifre più basse di aumento medio di peso per ratto per giorno nei ratti stiroidati potrebbero rapportarsi alle diminuite concentrazioni in vit. A ed in ormone tiroideo esistenti nel loro organismo.

RIASSUNTO.

Nel periodo di 30-40 giorni successivo all'ablazione della tiroide il carotene è meno attivo sulla crescita dei ratti giovani. Ciò dimostrerebbe che il carotene (vit. A) e l'ormone tiroideo, alle concentrazioni normalmente esistenti nell'organismo, anzichè essere antagonisti convergerebbero nella loro azione sulla crescita.

ZUSAMMENFASSUNG.

In der Periode von 30-40 Tagen nach der Ablation des Thyroids ist das Karotin über das Wachstum der jungen Ratten weniger thätig. Dies würde beweisen dass das Karotin (vit. A) und Thyroidhormon, in normaler Koncentration für das Organismus, statt Antagonisten zu sein, würden in ihrer Wirkung auf das Wachstum zusammenwirken.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

RÉSUMÉ.

Dans la période qui suit l'ablation de la thyroïde, pendant 30-40 jours, le carotène est moins actif sur le procès de la croissance des jeunes rats. Ce fait demonstrerait que le carotène (vit. A) et l'hormone thyroïdien aux concentrations normalement existants dans l'organisme, ne seraient pas antagonistes mais, au contraire, l'action serait convergente dans le processus de la croissance.

SUMMARY.

During the 30-40 days after the ablation of thyroid carotene is less active in the growth of young rats. This would prove that carotene (vit. A) and thiroid-hormon, at the concentrations usually existing in the organismus are not antagonist but converging in their action on growth.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Abelin J. - *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, **217**,, 109-114.

(2) Ahmad Bashir - *Biochem. J.*, 1931, **25**, 1195-1204.

(3) Bomskov Christian - G. Thieme, Verlag, Leipzig, 1937, vol. I, pagg. 143-394.

(4) Botta Bruno - *Boll. Soc. it. Biol. Sper.*, 1932, **7**, 912-916.

(5) Brockmann H. und Maria-Luise Tecklenburg - *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, **221**, 117-128.

(6) Collazo J. A., Isabel Torres und Sanchez-Rodriguez - *Klin. Wschr. 1934, II*, 1678-1682.

(7) Collison Dorothy Louisa, Eleanor Margaret Hume, Ida Smedley Mclean and Hannah Henderson Smith - *Biochem. J.*, 1929, **23**, 634-647.

(8) Davies Alan William and Th. Moore - *Bioch. J.*, 1935, **29**, 147-150.

(9) Davies A. W. and. Th. Moore - *Biochem. J.*, 1934, **28**, 288-295.

(10) Drummond Jack Cecil and James Macwalter - *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1342-47.

(11) Eufinger H. und J. Gottlieb - *Klin. Wschr., 1933 II*, 1397-1402.

(12) Eufinger Heinrich, Hans Wiesbaden und Norbert Smilovits - *Arch. Gynäkol.*, 1930, **143**, 335-365.

(13) Euler Beth v., H. v. Euler und P. Karrer - *Biochem. Z.*, 1929, **209**, 240-245.

(14) Euler Hans v. - *Erg. Physiol.*, 1932, **34**, 360-405.

(15) Euler H. v. und Lucie Ahlstrom - *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **204**, 168-180.

(16) Euler H. v. und P. Karrer - *Helvet. Chim. Acta*, 1931, **14**, 1431-1436.

(17) Euler H. v. und E. Klussmann - *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **213**, 21-34.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

(18) Euler H. v. und Gerhardt Schmidt - *Z. f. physiol. Chem.*, 1934, **223**, 215-228.
(19) Euler H. v. und. E. Virgin - *Biochem. Z.*, 1932, **245**, 252-264.
(20) Fasold H. und E. R. Heidemann - *Z. exp. Med.*, 1933, **92**, 53-56.
(21) Fasold H. und H. Peters - *Z. exp. Med.*, 1933, **92**, 57-62.
(22) Fellenberg Th. v. und F. Grüter - *Biochem. Z.*, 1932, **42**, 42-63.
(23) Fellinger K. und O. Hochstadt - *Klin. Wschr., 1936 II*, 1339-1340.
(24) Fleischmann Walter und Susanne Kann - *Klin. Wschr., 1936 II*, 1488-1489.
(25) Fleischmann W. und S. Kann - *Biochem. Z.*, 1937, **292**, 296-300.
(26) Fodor A. und R. Senonfeld - *Biochem. Z.*, 1931, **233**, 243-244.
(27) Franke Wilhelm - *Liebigs Annalen*, 1932, **498**, 129-165.
(28) Franke W. - *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **212**, 234-255.
(29) Frisch Charlotte und R. Willheim - *Biochem. Z.* 1934, **272**, 332-336.
(30) Frisch C. und R. Willheim - *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 337-340.
(31) Gudjonnson Sk. - *J. of Physiol.*, 1932, **74**, 73-80.
(32) Ingraham Mary H. and Carl A. Baumann - *J. Bacteriol.*, 1934, **28**, 31-40.
(33) Ishida Inao - Jber. Kurashiki Z. hosp., 1934, **8**, 341-346; Cit. da: Ber. Physiol., 1935, **85**, 312-313.
(34) Idem - Jber. Kurashiki, 1934, **8**, 349-358; Cit. da: Ber. Physiol., 1935, **85**, 313.
(35) Jusatz H. J. - *Klin. Wschr.*, 1934, **1**, 95-97.
(36) Karrer P., A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper und R. Morf - *Helvet. Chim. Acta*, 1931, **14**, 614-632.
(37) Karrer P., R. Morf und K. Schopp - *Helvet. chim. Acta*, 1931, **14**, 1431-1436.
(38) Kuhn Richard und Hans Brockmann - Chem. Cbl., *1933 I*, 2700; Id. Id., *1933 I*, 2717. V. anche: Kuhn R. und E. Lederer - *Ber dthch. chem. Ges.*, 1932, **65**, 637-640.
(39) Kuhn R. und H. Brockmann - *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1931, **64**, 1859-1864.
(40) Kund R. und H. Brockmann insieme a Scheunert A. u. M. Schieblich - *Z. f. physiol. Chem.*, 1933, **221**, 129-136.
(41) Kuhn R. und Christoph Grundmann - *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1934, **67**, 593-595.
(42) Kuhn und Edgar Lederer - *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1931, **64**, 1349-1357.
(43) Kusaka S. - Jap. J. of gastroenterol., 1933, **5**, 31-35; Cit. da: *Ber. Physiol.*, 1934, **75**, 262.
(44) Lasch Fritz - *Klin. Wschr., 1934 II*, 1534-1536.
(45) Lederer Edgard - *C. r. Acad. Sci.*, 1935, **201**, 300-302.
(46) Lederer E. und Th. Moore - *Nature*, 1936, **1**, 996.
(47) Malmberg Maj - *Biochem. Z.*, 1935, **281**, 215-218.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

(48) Mccarrison and S. Ranganathan - *Ind. J. of med. Res.*, 1932, **19**, 55-60. Cit. da *Ber. Physiol.*, 1932, LXVI, 230.
(49) Monaghan Betty R. - *Amer. J. Physiol.*, 1932, **101**, 77.
(50) Monaghan Betty R. and Francis O. Schmitt - *J. biol. chem.*, 1932, **96**, 387-395.
(51) Moore Thomas - *Biochem. J.*, 1930, **23**, 803-811.
(52) Moore Th. - *Biochem. J.*, 1930, **24**, 692-702.
(53) Moore Th. - *Biochem. J.*, 1931, **25**, 275-286.
(54) Moore Th. - *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1-9.
(55) Olcott H. S. - *J. amer. chem. Soc,*, 1934, **56**, 2492-2493.
(56) Olcott H. S. and Mccann D. C. - *J. biol. chem.*, 1931-32, **94**, 185-193.
(57) Olcovich H. S. and Mattill H. A. - *J. biol. Chem.*, 1931, **91**, 105-117.
(58) Orr John Boyd and Marion Brock Richards - *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1259-1273.
(59) Pariente Arthur C. and Elaine Ralli P. - *Proc. Soc. exp. biol. a. Med.*, 1932, **29**, 1209-1210.
(60) Rea J. L. and J. C. Drummond - *Z. Vitaminforsch.*, 1932, **1**, 177-183.
(61) Rydh-Ehrensvard Ingalill und G. Schmidt - *Z. f. physiol. Chem.*, 1934, **223**, 215-228.
(62) Schneider E. - *Dtsch. Z. Chir.*, 1934, **242**, 189. Cit. da (64).
(63) Schneider E. - *E. Merck's Jber.*, 1934, **48**, 34-43.
(64) Schneider E. und E. Widmann - *Klin. Wschr., 1934 II*, 1497-1502.
(65) Schneider E. und E. Widmann - *Dtsch. Z. f. Chir.*, 1933, **241**, 15-33.
(66) Schneider E. und E. Widmann - *Z. exp. Med.*, 1932, **90**, 45-58.
(67) Schneider E. und E. Widman - *Klin. Wschr., 1935 I*, 670-673.
(68) Steenbock H., Mariana T. Sell., E. M. Nelson and Mary V. Buell - *J. biol. Chem.*, 1921, **46**. Proc. XXII-XXIII.
(69) Tornblom Nils - *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, **71**, 200-210.
(70) Wendt H. - *Klin. Wschr., 1935 I*, 9-14.
(71) Wetzler-Ligeti Cornelia und R. Willheim - *Biochem. Z.*, 1932, **254**, 364-373.
(72) Zechmeister L. - *Erg. Physiol.*, 1937, **39**, 117-191.