



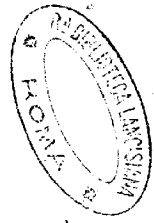
*All' Illustre Prof. F. Durante*  
*Onorevole presidente del Dissepato*  
Dott. A. FORTUNATI  
*Fortunati*

RICERCHE SPERIMENTALI

SULLA

ETIOLOGIA DEL CATARRO PRIMAVERILE.

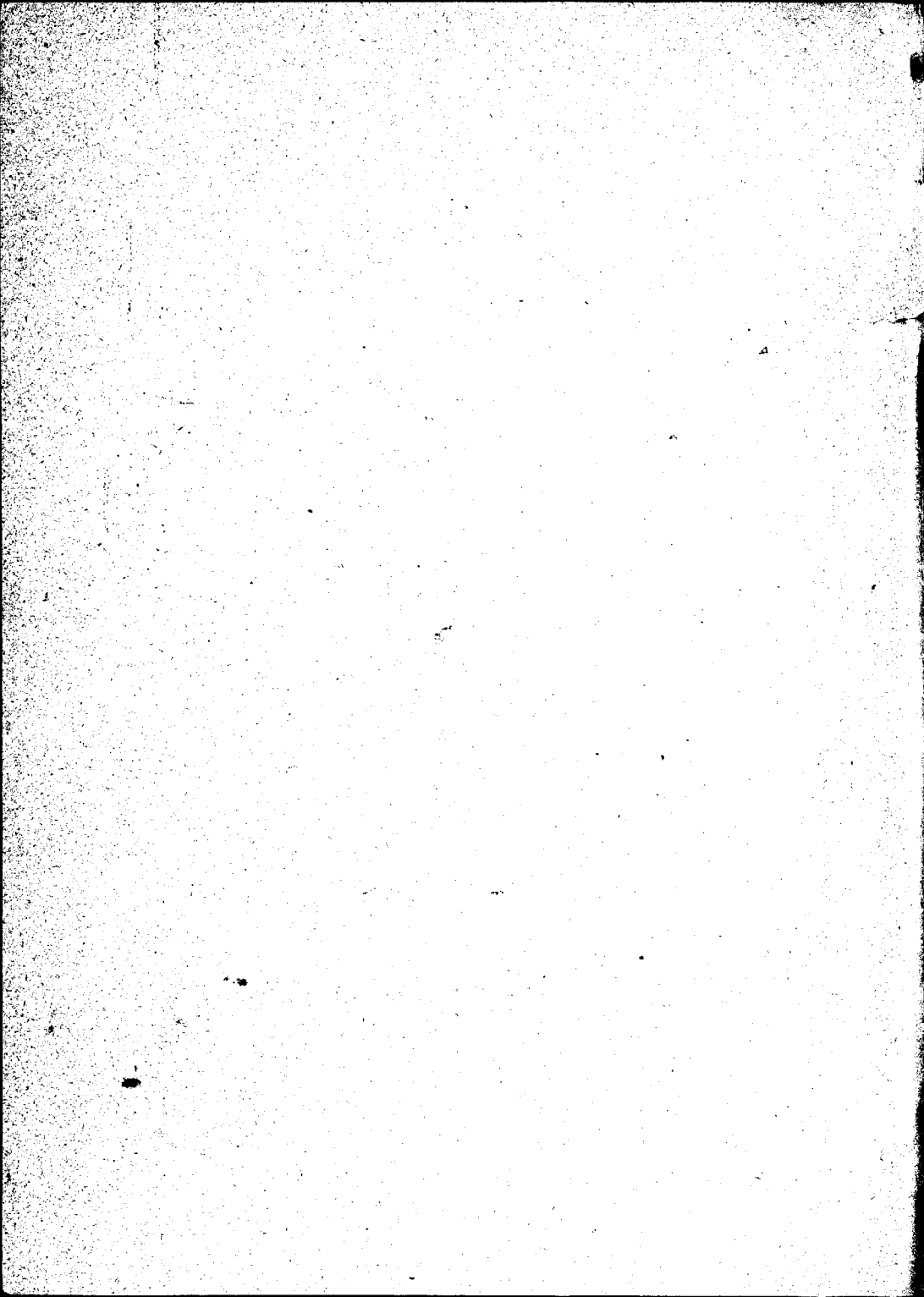
(NOTA PREVENTIVA)



ESTRATTO DALL'ARCHIVIO DI OTTALMOLOGIA  
(VOL. XII — FASC. 3-4)



Tip. Coop. fra gli Operai  
\* Palermo Via Macqueda 104 \*



Dottor A. FORTUNATI

---

RICERCHE SPERIMENTALI SULLA ETIOLOGIA  
DEL CATARRO PRIMAVERILE

---

(Nota preventiva)

---



Gli studi così interessanti del Sanfelice (1), Roncali (2), Casagrandi (3), Biagi (4) ecc., sui blastomiceti, e più ancora le importantissime comunicazioni fatte dal mio amico Professore Parisotti (5) alla Società Lancisiana di Roma e più

(1) *Sanfelice*: Contributo alla morfologia ed etiologia dei blastomiceti. (Ann. dell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma, vol. IV, p. 463, 1894).

*Idem*. Sull'azione patogena dei blastomiceti. (Memoria 2<sup>a</sup>) (Istituto d'Igiene della R. Università di Cagliari, 1896).

(2) *Roncali*: Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adeno-sarcoma della glandola ovarica. (Il Policlinico, vol. II, 1895).

*Idem*. I blastomiceti degli adeno-sarcomi dell'ovaio. (Boll. della R. Accademia Medica di Roma, ann. XXI, 1895).

*Idem*. I blastomiceti nei sarcomi. (Il Policlinico, vol. II, 1895).

(3) *Casagrandi*: Sulla diagnosi differenziale dei blastomiceti. (Annali dell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma, 1898).

(4) *Biagi*: Ricerche cliniche, istologiche e microbiologiche su di un mixo-sarcoma della regione poplitea. (Il Policlinico, vol. VI, C. 1899).

(5) *Parisotti*: Les blastomycètes dans la pathologie oculaire. (Société française d'Ophthalmologie. (Paris, 6-9 mai 1891).

tardi alla Società Francese di Ottalmologia a Parigi sulla presenza di forme blastomicetiche nello pterigion, m'invogliarono a ricercare se anche quella forma stranissima di congiuntivite, detta *Catarro Primaveraile*, avesse rapporti etiologici con qualche blastomiceta non ancora conosciuto.

Nell'agosto del 1899 io aveva in cura un tal Frigeri, *Cru-piere* nella casa di giuoco di Monte Carlo, il quale presentava enormi vegetazioni neoplastiche (1) pericorneali da catarro primaveraile. Ne escissi alcune porzioni che indurii nella soluzione di sublimato al 10 % calda, leggermente acidulata ed inclusi in celloidina. In qualcuna delle numerose sezioni colorate col processo tipico di Sanfelice e col verde malachite e safranina rinvenni delle forme extracellulari, piuttosto sferiche con membrana refrangente e protoplasma munito di numerosi granuli, ora raccolti in una zona eccentrica vicinissima alla membrana, ora formanti quasi un nucleo centrale, ora uniformemente disseminati nel protoplasma cellulare (figure del Roncali). Tali forme da me e da altri interpretate per bastomiceti, mi stimolarono sempre più ad intraprendere lo studio dell'argomento suddetto. Richiesi a tal uopo aiuto e consiglio al mio amico e collega Prof. Valagussa, allora assistente nell'Istituto d'Igiene di Roma, diretto dall'Illustre Prof. Celli, e ne ebbi così calde esortazioni e tanto valido aiuto da intraprendere e condurre a termine numerose e difficili ricerche che da solo mi sarebbe stato impossibile fare. Al Prof. Valagussa non che al Prof. Celli presento qui i miei più vivi e sinceri ringraziamenti (2).

(1) Durante l'esposizione delle mie ricerche userò spesso, per comodo di dicitura, l'espressione—neoplasie congiuntivali, vegetazioni neoplastiche ecc.—quantunque la parola non sia rigorosamente esatta.

(2) La parte di questo lavoro che riguarda le ricerche di Laboratorio (culture, isolamenti, identificazioni di parassiti ecc. ecc.) fu eseguita nello

Un rapido sguardo alla letteratura sull'argomento del *catarro primaverile* fa vedere come i primi studi ebbero un carattere di pura osservazione clinica. Sono commendevoli a questo riguardo i lavori di Carmona y Valle, Arlt, Desmarres, Von Graefe, Hirschberg, Horner, Brockhaus, Saemisch ecc. Con le ricerche del Prof. Carlo Reymond s'iniziarono gli studi di anatomia patologica che furono poi continuati dell'Uthhoff, Vetsch, Standke, Frick, Emmert, Bronner; Knus, Schobl, Tailor, Raabe, Seeger, Franck, Schlub Wechsler, Holmes Spincer, Natanson, Danvers, Ahlstrom, Terson, Demicheri, Ischreit ecc. venendo disgraziatamente a conclusioni assai discordanti tra di loro. Intanto il Prof. Angelucci richiamò l'attenzione dei pratici sopra la frequente coesistenza di disturbi circolatori generali e perturbamenti di natura vasomotoria con il catarro primaverile. Couetoux, Trousseau, Tétain ammisero intimi rapporti fra la malattia congiuntivale e le affezioni nasofaringee. Non difettarono pure ricerche sulla terapia della ribelle congiuntivite ed a tal gruppo appartengono i lavori di Lenoble, Schleich, Darier, Simi, Perret, Magnani.

Ma scarsissimi furono i tentativi diretti ad assodare l'etiologia del catarro primaverile. Se si tolgono le scarse prove restate sterili d'inoculare piccoli frammenti di neoplasma pericorneale sotto la congiuntiva degli animali (Fuchs, Knus, ecc.), non vi è sull'argomento che il lavoro del Dottor Bellinzona, eseguito nel 1901 presso la Clinica Oculistica di Pavia diretta dal Prof. Falchi. Il Bellinzona con ricerche accuratissime sarebbe riuscito a trovare nella profondità del neoplasma

Istituto d'Igiene di Roma (Prof. Celli); la parte che riguarda gli esperimenti sugli animali e sull'uomo presso la Clinica Oculistica di Roma, con il consentimento del mio eccellente maestro Prof. Businelli, Direttore della Clinica medesima.

pericorneale un microrganismo bacillare del quale studiò la morfologia, lo sviluppo colturale, la reazione sui tessuti. Senza l'intendimento di erigermi a giudice dell'eccellente lavoro, a me sembra un poco ardito ammettere che l'infiltrazione linfoide locale determinata sulla congiuntiva degli animali inoculati col bacillo, debba ritenersi come il primo stadio del catarro primaverile. D'altra parte la mancanza di esperimenti sull'uomo rende legittimo qualsiasi dubbio sulla specificità del microrganismo trovato.

I casi da me studiati furono sette: essi vennero contraddistinti con le lettere *A. B. C. D. E. F. G.* Ognuno di questi presentava sviluppo più o meno notevole delle vegetazioni gelatinose pericorneali, mentre che due soli, *A. C.*, poveri di prodotti neoplastici sul limbus, avevano lussureggianti vegetazioni sulla mucosa del tarso. Nelle ricerche che ora esporrò, i casi *B. E. F. G.* dettero risultati positivi, *D.* risultato incerto; *A. e C.* negativo. Questo deve probabilmente attribuirsi alla natura del materiale di studio, poichè, mentre nei casi positivi i saggi furono fatti sulle masse molli e gelatinose del limbus, nei casi *A. e C.* le prove furono eseguite soltanto sopra vegetazioni tarsali.

Il materiale di studio era preso dalla congiuntiva nella maniera seguente: L'infermo veniva coricato sul letto d'operazione; la testa, le spalle, il petto si coprivano con piccoli lenzuoli sterilizzati mediante lunga ebollizione entro soluzione al centesimo di carbonato sodico; le ciglia rase; l'orlo ciliare, la cute delle palpebre, della fronte, guancia, tempia, dorso del naso, lavati accuratamente prima con alcool saponato, poi con acqua saponata e finalmente con soluzione calda di sublimato al 0,50‰. Finalmente la superficie del bulbo, la superficie della congiuntiva palpebrale, i fornici, gli angoli palpebrali erano sottoposti a dolci ma abbondanti irrigazioni

con siero artificiale a 30°. Allorchè le vegetazioni neoplastiche peri-corneali e sotto-palpebrali erano così esuberanti da poter essere asportate, faceva da un assistente divaricare le palpebre con blefarostato metallico a manico fisso, o le faceva rovesciare con pinze a denti laterali ottusi, poi, mediante un sottile coltello di Graefe, asportava dal bulbo la porzione più esuberante del tessuto neoplastico mantenendomi sempre su di un piano tangente all'orlo sclero-corneale, ovvero escideva con un colpo di forbice le vegetazioni peduncolate della mucosa tarsale. Le particelle escisse venivano deposte sopra tamponi di ovatta sterilizzata, che alla lor volta erano immessi e chiusi in tubi parimenti sterilizzati. Merita una breve nota la preparazione di tali tamponi: sull'estremità di una bacchetta di vetro si fissava un fiocco d'ovatta sterile in modo da formare un solido tamponcino che veniva poi collocato entro una provetta sterilizzata, la provetta stessa era quindi chiusa con ovatta ben zaffata attraverso la quale sporgeva l'altra estremità libera della bacchetta di vetro. Il tubo veniva di nuovo sterilizzato all'autoclave. È inutile dire che i taglienti, prima di essere adoperati, si facevano bollire nella soluzione al centesimo di carbonato sodico, mentre le pinze, i blefarostati ecc., erano arroventati alla lampada.

Quando invece il tessuto neoplastico peri-corneale e le vegetazioni palpebro-congiuntivali erano così poco prominenti ed in così scarsa quantità da non poter essere escisse, vi strofinava sopra vigorosamente uno dei suddetti tamponi fino a far sanguinare la mucosa, e poi lo riponeva nella rispettiva provetta. Questo materiale fresco era immediatamente trasportato nel laboratorio per essere sottoposto alla prova culturale. L'accurata asepsi, rigorosamente osservata nella presa del materiale, dette come risultato che le colture riuscirono quasi sempre pure e non si ebbe che assai di rado ad osservare qualche colonia di stafilococchi bianchi.

Il mezzo di coltura impiegato fu, come terreno solido di isolamento, l'agar acido di Casagrandi; come terreno liquido il brodo acido glucosato. In una serie di capsule di Petri veniva disteso l'agar caldo che si lasciava solidificare. È da notarsi che, secondo la tecnica consigliata, non s'impiegarono mai agar acidi fusi, ma si faceva fondere l'agar ordinario e prima che si solidificasse nella capsula di Petri vi si aggiungeva  $\frac{1}{2}$  c. c. di una soluzione di acido tartarico al 10 % e  $\frac{1}{2}$  c. c. di glucosio al 5 %: tale soluzione era naturalmente sterile. Preparati così i terreni di coltura strisciavo su di essi i tamponi in modo da distendere il meglio possibile il materiale da seminare. Per i frammenti di tessuto escisso adottai due metodi: 1° Triturava in un piccolo bicchiere conico sterilizzato, mediante apposito pestello appuntito e smerigliato, anch'esso sterilizzato, i frammenti delle vegetazioni neoplastiche, e, raccolta la poltiglia così ottenuta, la depositava con un ago di platino su vari punti del terreno colturale solido; 2° Come il Casagrandi suggerisce, seminava il *proteus vulgaris* sui pezzetti del neoplasma onde ottenere una disgregazione completa della sostanza organica e dopo ottenuto, come sempre accade, uno sfacelo completo dei tessuti, seminava con l'ago di platino la polpa disgregata sull'agar acido. Questo secondo metodo, eccellente sotto molti punti di vista, presentava nel caso mio l'inconveniente non lieve di non poter sbarazzare in modo completo dal proteo le colture, così da ottenere isolate le forme blastomicetiche, per tal ragione fui costretto ad abbandonarlo. Oltre alle semine in terreno solido feci anche innesti in brodo acido glucosato. Con lo scopo d'identificare le forme blastomicetiche, oltre i terreni or detti, mi servii della gelatina neutra ed acida, delle patate, delle carote, liquido ascitico ecc.

Tutte le colture, meno quelle in gelatina, erano poste nel termostato alla temperatura di 32°.

### Caratteri Colturali

1° *Cultura in agar acido.* — Le colture in agar acido per strisciamento, mostravano dopo 24 ore colonie della grandezza da una capocchia di spilla ad una lenticchia; più tardi, confluendo, formavano una patina di colorito bianco che ricopriva gran parte della superficie dell'agar. La patina era spessa, lucente e tentando di sollevarla con l'ago di platino, si staccava facilmente non lasciando la superficie dell'agar perfettamente detersa. L'acqua di condensazione era sempre limpida.

2° *Colture in brodo acido.* — Le colture in brodo acido dopo 24 ore dall'innesto non mostravano segni evidenti di sviluppo e, solo agitando lievemente il tubo, si vedeva sollevarsi una nubecola che però non intorbidava uniformemente il brodo, ma si erigeva come esile colonna.

Dopo 48 ore lo sviluppo appariva manifesto: il brodo diveniva leggermente ma totalmente torbido, mentre lo sviluppo nel fondo del tubo, assai abbondante, aderiva alle pareti del tubo stesso.

3° *Colture in gelatina neutra.* — Le colture per strisciamento in gelatina neutra dettero sempre scarso e poco caratteristico sviluppo; talora questo era così stentato da non dare alcun carattere degno di nota. Le piccolissime colonie sparse qua e là bianche lucenti non raggiungevano la grandezza superiore ad una testa di spilla. La temperatura 18°.

4° *Colture in gelatina acida.* — Le colture in gelatina acida per infissione alla temperatura di 18° dettero dopo 48 ore sviluppo uniforme lungo il tramite dell'infissione talora fina-

mente granuloso. Dopo 5-6 giorni si aveva sviluppo sotto forma di patina a contorni ondulati spesso biancastra umidiccia e con tendenza ad invadere in modo uniforme la superficie della gelatina.

5° *Culture in agar acido.* — Su piastre di agar acido si aveva, dopo 24-30 ore, sviluppo di colonie bianco-gialliccie con nucleo centrale ondulato ed aventi tendenza a fondersi per formare una patina continua. L'odore, che non aveva nulla di caratteristico, era acre come per molti altri germi.

6° *Culture in gelatina acida su piastre.* — Sulle piastre di gelatina acida si ebbe sviluppo di colonie bianche molto spesse che si sollevavano sul piano della gelatina, a guisa di mezze sfere.

7° *Culture su patate, carote ecc.* — Su patate, carote, liquido ascitico, lo sviluppo non presentava carattere degno di nota; nelle colture però su liquido ascitico gelatinizzato, in causa del troppo stentato sviluppo delle colonie, i fatti colturali non apparivano in modo evidente.

L'esame a fresco delle colture pose in evidenza le seguenti forme. Stemperato in una goccia di soluzione fisiologica un frammento di patina appartenente ai casi *B. E.*, si avevano forme quasi tutte rotondeggianti con scarse forme leggermente ovali piuttosto piccole. Il diametro delle cellule era vario e cambiava anche in rapporto con i terreni colturali dai quali era tolta la patina. Dalle varie misure fatte con l'oculare micrometrico i diametri oscillavano fra

$$4 \times 4 \mu. - 5 \times 6 \mu. - 6 \times 6 \mu.$$

Gli elementi contenuti invece nelle patine appartenenti

ai casi *F. C.* erano quasi tutti ovali con rarissime ed incerte forme rotondegianti. Essi misuravano

$$6 \times 12 \mu - 6 \times 15 \mu - 7 \times 12 \mu.$$

Tanto le cellule rotonde come le ovali erano circondate da una membrana a doppio contorno assai refrangente. Entro il corpo protoplasmatico si vedevano granuli talora finissimi e numerosi, talora scarsi ma più grossi e molto refrangenti. Essi in alcune forme erano centrali, in altre si addossavano alla superficie interna della membrana ove formavano gruppi.

Morfologicamente dunque si avevano davanti due varietà; una ovoidale, una rotondeggiante, le quali non mostravano caratteri colturali tali che valessero a differenziarle. Vedremo in seguito come si comportavano per i caratteri biologici.

Le colorazioni di questi elementi riuscivano assai male con i comuni metodi. Difatti colorando col Bleu di Löffler o con il liquido di Ziehl, verde malachite e safranina, non si metteva in evidenza che la parte cellulo-protoplasmatica, mentre le membrane rimanevano incolori; col metodo di Sanfelice (carminio litico e violetto di genziana) la colorazione riusciva assai meglio. Inoltre devo aggiungere che la forma sferica mostrò spore scarse molto allungate, le quali ad un esame sommario si sarebbero potute confondere con gli ifi (oidi), mentre invece trattavasi certamente di saccaromiceti del genere *Monospora*, oppure *Nematospora*. Per la forma ovale nulla di notevole oltre a quanto ho accennato.

Tali sono i caratteri morfologici e colturali generali comuni alle due varietà di blastomiceti isolati.

È certo che per la identificazione delle due varietà blastomicetiche isolate dalle vegetazioni neoplastiche della congiuntivite primaverile, quello che ho esposto è ben poca cosa; ma d'altra parte si deve confessare che lo studio di questi

micro-organismi è al suo inizio e che la botanica non ci ha ancora offerto dati sufficienti per potere colla semplice morfologia, renderci conto esatto delle forme che si hanno allo studio. Si deve perciò ricorrere a delle classificazioni che si allontanano dalla morfologia, ma che valgono, se non a differenziare le singole forme, a riportarle almeno a determinati gruppi, i quali esplicano costantemente una ben determinata azione. I più notevoli ricercatori infatti sull'importanza dei blastomiceti in patologia, hanno dato a questi micro-organismi dei nomi che stanno in rapporto soltanto con la loro azione sugli animali in esperimento, come ad esempio il *B. neofor-mans* di Sanfelice. Anche il Casagrandi nei suoi lavori ha tentato una classificazione in rapporto con i caratteri bio-patologici di questi germi, ed io, dopo gli esperimenti, mi riporterò a questa stessa classificazione che è quella che per ora presenta criteri più esatti e più scientifici.

Le varietà isolate, come sopra ho detto, sono due: cioè una forma apparentemente oidica ed una forma nettamente blastomicetica. Un'intiera patina dell'una o dell'altra coltura, raccolta dall'agar, veniva stemperata in una soluzione fisiologica sterile di cloruro di sodio ed in tal modo usata negli esperimenti che ora esporrò.

### Esperimenti sugli animali

(forma blastomicetica rotonda)

1° *Esperimento.* — Coniglio adulto del peso di 1550 grammi viene iniettato nella regione del dorso, mediante la siringa di Tursini, con 1 c. c. di soluzione della patina del blastomiceta rotondo. Reazione locale quasi nulla. Dopo 21 giorni il coniglio muore con localizzazioni nodulari nel peritoneo, rene, fegato, ecc.

2° *Esperimento*. — Ad un coniglio adulto albino, del peso di 1100 grammi, viene iniettato nel sacco congiuntivale, con una comune siringa di vetro sterilizzata, 1 c. c. della stessa emulsione. La reazione locale questa volta è enorme: edema delle palpebre, l'infiltrazione gelatinosa di tutta la congiuntiva con numerose e vaste emorragie, intorbidamento della cornea. Dopo 10 giorni i fatti di reazione flogistica non accennano ad attenuarsi ed il coniglio muore con le solite localizzazioni noduliformi al rene, fegato, milza, ecc.

3° *Esperimento*. — Coniglio albino adulto del peso di gr. 1210. Con una siringa del Pravaz tutta in vetro, sterilizzata, viene estratto l'acqueo dalla camera anteriore e quindi sostituito con eguale quantità dell'emulsione in studio. Dopo 8 ore; intorbidamento della cornea, chemosi congiuntivale, discreto edema delle palpebre. Nel giorno seguente la cornea è già notevolmente rischiarata, il liquido nella camera anteriore sufficientemente limpido per vedere l'iride gonfia con la pupilla contratta e saldata da numerose sinechie. Trascorsi 18 giorni, dell'infiammazione irido-corneale non resta che una persistente irite con chiusura della pupilla per denso essudato. Dopo 29 giorni il coniglio muore con le solite localizzazioni nodulari diffuse al polmone, peritoneo, rene.

4° *Esperimento*. — Coniglio nero adulto del peso di gr. 1096: viene inoculato in varie sedi del contorno sclero-corneale e della congiuntiva tarsale con un ago scanalato, la di cui punta era imbrattata di patina del blastomiceta rotondo tolto dall'agar acido. Dopo 12 ore circa si manifesta una viva reazione di quasi tutta la mucosa oculo-palpebrale che si dissipa in 14 giorni lasciando nei punti d'innesto piccoli noduli della grandezza di una testa di spilla, circondati da un alone iperemico, che scompaiono lentamente in un mese e mezzo

circa senza lasciare alcuna traccia. L'esame istologico di uno di questi noduli, tanto a fresco che dopo l'indurimento e fissazione, fa vedere un accumulo straordinario di cellule linfoidi strettamente addossate tra di loro, ricoperto da ricca rete di finissimi vasi e di qualche lembo di epitelio in via di proliferazione. Le forme blastomicetiche intra ed extracellulari vi si riscontravano abbondanti. Dopo tre mesi il coniglio era in buona salute.

5° *Esperimento*.—Cane adulto di razza così detta—Lupetto—, del peso di tre chilogrammi circa, viene inoculato sul contorno sclero-corneale ed in vari punti della congiuntiva tarsale, in ambo gli occhi con ago da innesto, di poltiglia di blastomiceta rotondo, identicamente a quanto erasi praticato pel coniglio. I fatti reattivi locali si esplicano identicamente a quanto è più sopra descritto: cioè intensa iperemia di tutta la congiuntiva con edema delle palpebre e secrezione mucosa. In vicinanza immediata del punto d'infissione dell'ago, la cornea s'intorbida formando un piccolo alone grigio. Occorrono 11 giorni perchè il vivo risentimento congiuntivale si dissipi, ed allora sulle zone inoculate appaiono piccoli noduli emisferici di color rosso vivo sporgenti per circa un millimetro e contornati da una breve zona di tessuto iperemico. Dopo un mese l'occhio e la sua mucosa erano tornati in condizioni normali. Il cane gode ancora eccellente salute. Non feci l'esame istologico del nodulo.

#### Forma blastomicetica ovoidale

1° *Esperimento*.—Ad un coniglio albino del peso di 1038 grammi viene inoculata sotto la cute del dorso, con la siringa del Tursini, 1 c. c. di poltiglia del blastomiceta ovale tolta dall'agar acido, stemperata nella soluzione fisiologica

sterile. Si manifesta localmente, dopo 5-10 ore, un edema che si diffonde a gran parte del dorso, di consistenza elastica, affatto indolorè che si dissipa in 8-14 giorni senza lasciare tracce apprezzabili; però il coniglio appare dimagrato quantunque si nutrisca normalmente. Dopo 22 giorni dall' inoculazione il coniglio muore in istato di marasma gravissimo. L'autopsia riesce negativa.

2° *Esperimento* — Ad un coniglio grigio adulto del peso di 1200 grammi viene inoculato sotto la congiuntiva, con una siringa di Pravaz di vetro, sterilizzata, 1. c. c. di emulsione di patina di blastomiceta ovale. Entro 6 ore si manifesta un edema gelatinoso enorme di tutta la congiuntiva, la quale sporge a guisa di tumore giallo rossigno fra le palpebre anch'esse diventate enormi per abbondante edema.

Anche la cute della testa e le palpebre dell'altr'occhio si tumefanno. L'edema è indolore; l'animale non mostra sofferenza alcuna. Lentamente per la durata di 15 giorni l'infiltrazione della cute palpebrale e del muso scompare, ma persiste, sebbene notevolmente ridotta, la chemosi gelatinosa della congiuntiva. L'animale intanto sembra istupidito, mangia se il cibo gli vien posto davanti, dimagra rapidamente e muore al ventesimo giorno. L'autopsia è negativa.

3° *Esperimento*.— Coniglio grigio leporide, adulto, del peso di grammi, 1198 viene inoculato colla solita emulsione nella camera anteriore, previo vuotamento dell'acqueo. La reazione consecutiva nei giorni seguenti è minima e consiste nella iniezione dell'anello pericheratico, poco risentimento dell'iride, scomparsa del liquido infettante dopo 20-35 ore. Il coniglio però dimagra e muore 41 giorni dopo l'inoculazione. Reperto necroscopico negativo.

4° *Esperimento.* — Coniglio albino adulto del peso di 1200 grammi viene inoculato sul tessuto limbale e mucosa del tarso con punture multiple mediante un ago da innesto la di cui punta porta abbondante poltiglia di blastomiceta ovale. Entro le prime 24 ore dalla inoculazione si ha arrossimento non troppo intenso di tutta la mucosa oculo-palpebrale che si dissipa in 3 giorni, non lasciando traccia alcuna neppure sui punti d' inoculazione. Dopo 4 mesi il coniglio godeva eccellente stato di salute.

5° *Esperimento.* — Si ripete la stessa esperienza in ambedue gli occhi di un giovane cane randagio del peso di circa 9 chilogrammi. Anche qui l' inoculazione è fatta sul tessuto limbale e sulla congiuntiva dei tarsi. La reazione congiuntivale è discretamente viva nelle prime 36 ore, poi lentamente scompare senza lasciare la menoma traccia in 4-5 giorni. Tenni il cane in osservazione per 2 mesi, poi, non essendosi manifestato nel suo organismo alcun fatto degno di nota, lo misi in libertà.

Tenni in osservazione i due conigli sopravvissuti all' esperimento per oltre un anno e non ebbi ad osservare in loro nulla di notevole, nè a carico degli occhi, nè delle loro condizioni generali.

La ricerca sperimentale sugli animali pose in evidenza il fatto fondamentale che le due varietà blastomicetiche isolate dalle vegetazioni peri-corneali e congiuntivali del catarro primaverile, corrispondevano per il loro potere patogeno sui conigli; la prima, cioè la rotondeggiante, al tipo di azione flogogena; la seconda, cioè l' ovale, al tipo marantico di Casagrandi. Dimostrò inoltre che l' inoculazione di piccole quantità di patina colturale sotto la congiuntiva, mentre determinava fatti

locali congiuntivali alquanto vivi, per la forma rotonda, ed affatto insignificanti per la forma ovale, non avea influenza alcuna sull'organismo in generale. Ad onta di ciò io non mi sentii autorizzato a sperimentare la loro azione sull'occhio umano senza averne prima tentata la prova sull'animale più vicino all'uomo, vale a dire sulla scimia. Acquistai a tal uopo due piccole bertucce ed inoculai sotto la congiuntiva perilimbale e palpebrale di ambo gli occhi di una di esse la patina dei blastomiceti rotondi e nell'altra la patina dei blastomiceti ovali, identicamente a quanto aveva fatto sui conigli e sui cani; con mia sorpresa vidi che l'azione dei blastomiceti qui s'invertiva, perchè mentre la forma rotonda, che sugli animali dava una viva reazione locale, la quale si prolungava per parecchi giorni lasciando poi un nodulo che perdurava per lungo tempo, nella scimia dava una mite iperemia che si dissipava in 3-4 giorni e non lasciava traccia di nodulo sulla sede della infissione. L'esperienza ripetuta per altre due volte dette sempre un identico risultato.

La inoculazione della patina del blastomiceta ovale quasi innocua per la congiuntiva dei cani e dei conigli, dette invece nella seconda scimia fenomeni di viva irritazione con turgore delle palpebre, chemosi bulbare, abbondante secrezione mucosa. Questo stato perdurò 8 giorni, poi andò man mano dissipandosi, mentre nei punti d'infissione si formarono nodolini rossastri, moriformi, dei quali rimaneva ancora traccia evidente dopo due mesi.

La struttura istologica di questi noduli era identica a quella descritta per i conigli: cioè straordinario accumulo di cellule linfoidi, vasi abbondanti, epitelio quà e là in via di proliferazione, però scarse forme blastomicetiche intra ed extracellulari.

Nel dubbio che io avessi scambiato le patine, ripetei l'esperienza sui conigli ed ebbi il risultato che mi attendeva:

cioè flogosi e formazione di noduli pel tipo rotondo, insignificante e fugace iperemia pel tipo ovale. Restava adunque in tal modo provato che nelle scimie l'azione dei blastomiceti del catarro primaverile si spiegava in modo inverso a quello che accadeva negli animali di ordine inferiori.

Tenni le due scimie in osservazione per la durata di 3 mesi. Esse godettero sempre eccellente stato di salute, poi, riuscendo difficile e noioso il sorvegliarle, perchè mordaci e perfide, me ne sbarazzai. Ebbi occasione di rivedere dopo due anni, presso l'amico a cui l'avevo donata, la scimia inoculata con blastomiceta ovale ed appresi che durante questo tempo l'animale aveva avuto una volta gli occhi malati per circa un mese. Non mi fu possibile però di avere con precisione la data esatta della malattia, nè alcuna notizia, anche grossolana, sulla natura della infiammazione.

#### Esperienze sull'uomo

Dopo una così lunga serie d'esperienze sugli animali, avendo acquistato il convincimento dell'assoluta innocuità dei due blastomiceti allorchè erano inoculati in piccola dose sotto la congiuntiva, pensai di saggiarne il valore patogeno sull'uomo. Solamente esperienze di tal natura avrebbero potuto gettare qualche luce sull'oscuro argomento della etiologia del catarro primaverile, avrebbero potuto dimostrare l'eventuale nesso esistente fra i due blastomiceti isolati e la singolare forma neoplastica recidivante nella tepida stagione. Senza questa prova di controllo tutto il lavoro fatto non avrebbe avuto alcuna importanza, poichè a stabilire il reale valore patogeno di un micro-organismo non basta ritrovarlo anche costantemente in una data produzione morbosa, ma necessita altresì che esso riproduca costantemente la malattia della quale si suppone essere causa. Riprodurre dunque il catarro

primaverile colle sue note caratteristiche, cliniche ed anatomo-patologiche, era il problema che mi proposi di risolvere. L'animale in esperimento non poteva essere che l'uomo, poichè solo nell'uomo s'incontra la neoplasia primaverile, perchè solo l'uomo presenta la recettività patogena pel microrganismo supposto causa della malattia medesima.

Le difficoltà incontrate per trovare chi si volesse sottoporre alla prova furono enormi. Pure riuscii a convincere dell'assoluta innocuità dell'esperimento due donne Carmela P. di anni 21, ed Orsola S. di anni 25 romane, ed il ragazzo Possente F. di anni 15 pur di Roma. Dovetti però rilasciare ai parenti del ragazzo un documento scritto nel quale mi dichiarava civilmente responsabile e pronto a pagare tutti i danni che eventualmente si fossero prodotti nell'occhio per dato e fatto delle mie inoculazioni. L'esperienze cominciarono il 5 maggio 1901.

*1° Esperimento.* — (1° maggio) Alla ragazza Carmela furono praticate sulla mucosa perilimbale dell'O. D., mediante un ago da innesto, 3 inoculazioni con patina di blastomiceta rotondo (flogogeno), e 3 inoculazioni sulla mucosa del tarso. Nessun dolore, lievissima emorragia che cessò spontaneamente.

(2 maggio). I punti d'infissione sono segnati da altrettante chiazze iperemiche ben visibili. La mucosa oculo-palpebrale è lievemente congesta, si ha produzione di poco muco.

(4, 5 maggio). Persistono le stesse condizioni, la ragazza non sente molestia alcuna ed attende senza disturbo alle proprie faccende.

(6, 7, 8 maggio). I miti fenomeni di reazione tendono a scomparire; l'iperemia congiuntivale si è dissipata; le zone d'infissione appaiono segnate da piccole chiazze color rosa grandi come una testa di spilla.

(15 maggio). L'occhio è perfettamente guarito; dei punti d'innesto non esiste più traccia alcuna.

2° *Esperimento*. — (1° maggio 1901). Nell'O. D. della ragazza Orsola viene inoculata con ago da innesto, su tre punti della mucosa peri-limbale e sulla mucosa della palpebra superiore una piccola quantità di patina colturale del blastomiceta ovale (marantico) tolto dalla superficie dell'agar acido.

(2 maggio). La reazione di tutta la mucosa oculo-palpebrale è viva; le palpebre sono un poco gonfie; abbondante la secrezione mucosa; leggero dolore gravativo sul bulbo.

(3 maggio). Persistono le stesse condizioni per ciò che riguarda il bulbo; l'edema delle palpebre è però aumentato.

(4, 5, 6 maggio). Il rossore quasi uniforme e la chemosi della congiuntiva nascondono i punti d'innesto; le palpebre sono sempre un po' gonfie; la secrezione del muco è discreta; il dolore diminuisce.

(7, 8, 9 maggio). La reazione congiuntivale comincia a decrescere, le palpebre appaiono meno gonfie, non si vedono i punti d'innesto sul bulbo, nè sulla congiuntiva palpebrale, il dolore è scomparso.

(10, 11, 12 maggio). I fenomeni di reazione decrescono rapidamente, sul bulbo residua una lieve iperemia, sul limbus però si osserva un edema quasi uniforme che solleva il tessuto a guisa di anello rossigno tutto intorno alla cornea.

Sulla palpebra la sede d'innesto è segnata da 3 piccoli rilievi che poco si sollevano sul resto del tessuto ancora discretamente iperemico.

(13, 20 maggio). Lo stato dell'occhio può dirsi ora normale per ciò che riguarda la reazione flogistica, il bulbo è bianco, ma sul limbus persiste un evidente sollevamento edematoso che però non impedisce di vedere le zone d'innesto come tre rilievi nodulari intensamente rossi; la stessa appa-

renza hanno le zone d'innesto sulla congiuntiva tarsale. Le palpebre appaiono ora assolutamente normali. Qualsiasi molestia è definitivamente scomparsa.

(21, 31 maggio). Nessuna modificazione nello stato del limbus che appare sempre un poco turgescete per edema; i tre noduli peri-limbali sembrano ingranditi e più pallidi, la stessa apparenza hanno i tre noduli della congiuntiva palpebrale.

(1, 30 giugno). Lo stato del limbus è poco variato, esso forma sempre un tenue rilievo grigio intorno alla cornea. I tre noduli, ora ben visibili, appaiono come piccoli sollevamenti rosseggianti a limiti non ben definiti, emisferici, con superficie moriforme. Esaminati con una forte lente d'ingrandimento si vedono ricoperti da una fitta rete vascolare che alla loro base sembra arrestarsi bruscamente.

Sarebbe stato assai utile escidere uno di questi nodolini per studiarlo microscopicamente, ma la ragazza rifiutò il consenso nel modo più assoluto. Sul tarso i punti d'infissione non sono più visibili.

(1, 31 luglio). L'edema cronico del limbus è scomparso, i rilievi corrispondenti alle zone d'innesto sono notevolmente abbassati ed impalliditi. Ora hanno un color grigio-rosa pelucido, un aspetto insomma che ricorda un grosso nodulo della congiuntivite follicolare.

(1, 31 agosto). I punti d'infissione sono ancora visibili come tre piccole chiazze iperemiche leggermente sollevate sul limbus.

(1° ottobre). I noduli non sono più visibili nè sul contorno della cornea, nè sul tarso; l'occhio ha ripreso il suo aspetto normale.

3° *Esperimento*.—(2 giugno 1901). Sottopongo il ragazzo Possente all' esperimento che segue: nell' O. D. inoculo, in prossimità del limbus e sulla congiuntiva tarsale con sei pun-

ture, la patina del blastomiceta rotondo (flogogeno); nell'occhio sinistro, con uguale tecnica, inoculo in sei punti la patina del blastomiceta ovale (marantico).

(3 giugno). Ambo gli occhi si presentano ugualmente arrossati e segreganti un poco di muco; a sinistra si nota un evidente turgore edematoso dell'orlo palpebrale.

(4 giugno). O. D. L'arrossamento della congiuntiva non è aumentato; i punti d'infissione restano nascosti dal rossore uniforme della mucosa oculo-palpebrale; nessun dolore.

O. S. Iperemia vivissima e chemosi della congiuntiva bulbare, edema delle palpebre, abbondante secrezione muco-catarrale; dolore gravativo su tutto il bulbo.

(5, 6, 7 giugno). O. D. Essendosi in gran parte dissipata l'iperemia congiuntivale, i punti d'infissione appaiono come macchioline di color rosso vivo, visibilissime.

O. S. L'iperemia la chemosi congiuntivale, l'edema delle palpebre sono aumentate; il bulbo è assai dolente, fotofobico; abbondante la secrezione.

(8, 9, 10 giugno). O. D. Tutta la mucosa ha ripreso il suo aspetto normale; i punti ove si praticò l'innesto sono ancora visibili sotto forma di piccole chiazze rosa-pallido in via di progressivo riassorbimento. O. S. I fatti flogistici accennano anche qui a mitigarsi, le palpebre sono meno tumefatte, la chemosi bulbare meno lussureggiante, l'occhio sopporta meglio la luce, il dolore assai più tollerabile, la secrezione scarsa.

(11, 20 giugno). O. D. È tornato in condizioni veramente normali. O. S. Sul bulbo e sul tarso persiste una notevole iperemia, un cerchio edematoso, poco sollevato, circonda la cornea e nasconde i tre punti d'innesto, sul tarso però essi sono visibili come nodicini prominenti di color rosso vivissimo. L'edema delle parti è scomparso, la secrezione ora è più, ora è meno abbondante. Il dolore e la fotofobia si sono del tutto dissipati.

(20, 31 giugno). O. S. Il bianco della sclera è ora ben visibile, limitandosi l'iperemia ad una tenue rete a larghe maglie, l'edema gelatinoso del tessuto circum-limbale si è notevolmente riassorbito, così che i punti d'infissione appaiono ora come noduli visibilissimi rosseggianti. Ogni molestia è scamparsa ed il ragazzo è tornato alle proprie occupazioni.

(1, 31 luglio). O. S. L'occhio ha ripreso il suo aspetto normale, però i noduli bulbari e tarsali corrispondenti alla sede degli innesti appaiono oggi come capocchie di spilla un poco appiattite a superficie rugosa e finamente vascolarizzata. Sarebbe stato prezioso escidere uno almeno dei noduli onde sottoporlo alla ricerca istologica e culturale, ma alla mia proposta è stato opposto un formale rifiuto.

(1, 31 agosto). O. S. I noduli non hanno subito modificazione alcuna; essi conservano il loro aspetto e volume abituali. Il giorno 17, senza causa apprezzabile, l'occhio si fece d'un tratto rosso e dolente, ma in tre giorni questo accesso si dissipò spontaneamente.

(1, 27 settembre). O. S. In pochi giorni i noduli come presi da subitanea involuzione si sono rapidamente riassorbiti. Oggi il ragazzo è venuto a trovarmi per mostrarmi l'occhio perfettamente guarito.

Si chiusero così l'esperienze sull'uomo. Identicamente a quanto era accaduto nelle scimie, l'azione patogena dei due blastomiceti s'invertì comparandola con quella che si era osservata sugli animali. Nell'uomo infatti il blastomiceta rotondo (flogogeno nei conigli), inoculato sotto la congiuntiva, dette reazione insignificante; il blastomiceta ovale (marantico pel coniglio) quasi senza azione inoculato in piccole quantità sotto la congiuntiva degli animali, dette nell'uomo violenta reazione flogistica e formazione di noduli che perdurarono tre mesi circa. Mancò qualsiasi fatto di reazione generale, l'occhio in

esperimento non soffersse in modo alcuno nella sua funzionalità.

Ma tutto ciò era ben poca cosa per gli intendimenti che mi proponeva di raggiungere. Bisognava vedere se eventualmente nella prossima primavera si fosse manifestata una recidiva qualsiasi, lo che sarebbe stato di non lieve importanza ed avrebbe posto su basi più solide il risultato delle mie ricerche.

Dal 1° gennaio del 1902 sottoposi i miei tre soggetti ad una attenta sorveglianza onde sorprendere la comparsa di una eventuale recidiva. Il gennaio ed il febbraio trascorsero senza fatti degni di nota; durante il marzo la ragazza Orsola fu presa da un attacco di congiuntivite acuta in ambo gli occhi che guarì prontamente con poche medicature di nitrato d'argento. Nell'O. D., quello nel quale era stato inoculato il blastomiceta ovale marantico) nell'anno precedente, rimase un poco rosso senza che l'inferma risentisse molestia alcuna. Nel mese d'aprile, precisamente nel giorno 6, l'O. D. divenne più rosso ed un poco dolente mentre sul contorno limbale notai due piccoli punti rossi e prominenti. Questo stato di cose perdurò invariato fin verso i primi di maggio, poi scomparve senza che rimanesse nell'occhio alcuna traccia dell'infiammazione sofferta, senza che si riproducessero i noduli che io sperava di vedere apparire in corrispondenza dei punti più intensamente arrossati.

Nell'occhio destro della ragazza Carmela inoculata di blastomiceta rotondo non si produsse durante questo tempo, fino a tutto dicembre, nessun fatto degno di attirare la mia attenzione.

Il Possente invece presentò fatti della più alta importanza. Verso la fine di aprile 1902 apparve nell'occhio destro (quello già innestato con blastomiceta rotondo flogogeno) un subitaneo rossore diffuso a tutta la congiuntiva, ma più accentuato

sul bulbo che prese una tinta rosa uniforme. Non vi era dolore né fotofobia, scarsa la secrezione. Dopo 3-4 giorni tale iperemia episclero-congiuntivale scomparve quasi improvvisamente, senza lasciare nessuna traccia. Il 3 maggio un identico rossore si manifestò nell'occhio sinistro (quello già inoculato con blastomiceta ovale marantico) senonché qui i fatti assunsero una forma più acuta con dolore al bulbo, fotofobia, lacrimazione e discreto prodotto catarrale. Il 4-5 maggio apparve chemosi congiuntivale pericorneale che persistette invariata per una settimana circa, mentre i fenomeni infiammatori sulla mucosa venivano lentamente attenuandosi. Il 13 maggio anche la infiltrazione chemotica era in buona parte riassorbita e sul tessuto peri-limbale si vedevano nettamente 3 noduli moriformi, rossi, la di cui larga base, sorpassato il limbus, toccava la superficie della cornea. *Queste neoformazioni corrispondevano esattamente ai tre punti d'innesto del blastomiceta.* Sul tarso intanto non appariva traccia di nodulo.

Sul principio di giugno la mucosa del bulbo e dei tarsi aveva ripreso il suo aspetto normale, ma sul limbus risaltavano vivamente i tre noduli color rosa molto simili a vegetazioni carnose. Domandai il permesso di reciderne uno, ma mi fu rifiutato. Il ragazzo non accusava dolore e poteva attendere come d'abitudine al suo lavoro. Un tale stato di cose si protrasse fin verso la metà di agosto, poi i noduli impallidirono sempre più e progressivamente riassorbendosi scomparvero entro 15 giorni. Nel settembre l'occhio aveva ripreso il suo aspetto normale.

Nel gennaio del 1903, allorché volli riprendere le mie quotidiane osservazioni, le due donne, Orsola e Carmela, avevano cambiato dimora e per quante ricerche facessi non mi fu possibile rintracciarle. Restava però il ragazzo Possente a cui la avidità d'un piccolo compenso mensile impediva di fuggire.

Anche questa volta durante i primi quattro mesi lo stato di ambedue gli occhi si conservò normale. Il 6 maggio apparve un lieve rossore all'occhio sinistro (quello inoculato col blastomiceta ovale, marantico), ma mentre attendeva che si espletasse la sindrome dell'anno precedente, il rossore scomparve in modo completo. Il 17 però, esaminando il ragazzo che già da due giorni si lamentava di una vaga molestia all'occhio sinistro, trovai che su due punti in vicinanza della cornea si erano formati due piccoli noduli accompagnati da una iperemia congiuntivale in forma di triangolo coll'apice al nodulo, e la base insensibilmente sfumantesi verso la periferia del bulbo. Una sorta di cometa vascolare insomma come si vede apparire nell'esordio della cherato-congiuntivite vescicolare. Ed in vero credetti dapprima di trovarmi di fronte ad una tale forma morbosa, ma presto mi disingannai, perchè entro 8-11 giorni i vasi raggiati epislero-congiuntivali scomparvero, mentre i due noduli notevolmente cresciuti di volume assunsero il loro aspetto rosseggiante e moriforme. Sul terzo punto d'infissione intanto non apparve traccia di nodulo. La evoluzione dei due neoplasmi fu questa volta più breve. Il 1° di luglio cominciarono ad impallidire ed a deprimersi, dopo 15-18 giorni erano completamente scomparsi lasciando l'occhio in condizioni normali.

Nell'occhio destro non si manifestò iperemia di sorta.

Durante tutta l'estate e l'autunno vidi più volte il ragazzo, ma non ebbi a constatare alcun che degno di nota.

Dal 1° gennaio 1904 ad oggi 1° luglio, non si è manifestato negli occhi del ragazzo Possente, nè infiammazione congiuntivale, nè produzione di noduli.

### Conclusioni

Da tutto il complesso dei fatti rigorosamente osservati ed ora diligentemente esposti poche e dubbie deduzioni possono trarsi in riguardo all'etiologia del catarro primaverile.

Due soli fatti intanto possono con sicurezza essere affermati: 1° La presenza nelle vegetazioni primaverili di due forme blastomicetiche patogene, l'una rotonda di azione flogosante, l'altra ovale di azione marantica nei conigli; 2° che una di queste forme, la marantica, è capace di determinare, inocolata sotto la congiuntiva dell'occhio umano, la produzione di noduli che talvolta recidivano durante la calda stagione, mentre la forma flogosante può considerarsi senza effetto sull'occhio umano stesso.

Ma non si può disconoscere che tra la forma ed evoluzione della malattia artificiale e quella naturale sta ancora un abisso.

I noduli blastomicetici infatti sono molli, rotondeggianti, moriformi, finamente vascolarizzati, nettamente limitati sul piano del tessuto da cui sorgono; manca inoltre quell'aspetto caratteristico che assume l'occhio durante la fase florida del catarro primaverile; mancano quei grossi vasi turgescanti serpiginosi che dalla mucosa del bulbo vanno ad irrorare le masse gelatinose intorno alla cornea; manca quel riflesso biancastro indefinibile della congiuntiva dei tarsi che sembra come spalmata di latte; manca quella tendenza alle congestioni congiuntivali sotto stimoli insignificanti e così molesta agli infermi. E durante il periodo di quiescenza non residuano sull'occhio quelle caratteristiche modificazioni del limbus per le quali è possibile far diagnosi della malattia, anche quando vegetazioni e congestione mancano completamente. L'evoluzione clinica fra le due malattie dimostra adunque che si ha da fare con *due entità morbose che si somigliano soltanto per il comune recidivare durante la calda stagione.*

Tutto ciò risulta in modo esauriente dalla critica spassionata dei fatti e perciò io non ho la pretesa di aver trovata la vera etiologia del catarro primaverile: penso soltanto di essere sulla buona strada. Occorre ancora di studiare nel modo più completo la parassitologia delle vegetazioni limbali e tarsali per stabilire in modo certo se altre forme siano o no sfuggite alla ricerca; occorre sperimentare se l'inoculazione di forme blastomicetiche associate, anziché delle forme isolate, possa variare l'andamento clinico della malattia artificiale avvicinandolo sempre più a quello della forma spontanea; occorre studiare istologicamente la struttura dei noduli artificialmente prodotti nell'uomo onde trarne qualche giudizio positivo o negativo sulla identità del loro tessuto con la neoplasia del vero catarro primaverile; occorre studiare la parassitologia dei noduli artificiali stessi ed isolare le forme blastomicetiche che essi contengono. Occorre vedere qual'è la vera influenza della stagione sulla produzione della malattia ed accertarsi se per avventura la riproduzione sia in rapporto con l'evoluzione biologica dei blastomiceti e connessa quindi col tempo in cui avvenne l'infezione. Chiarito questo punto, si spiegherebbe il non raro insorgere della fase florida della malattia durante l'inverno o l'autunno anziché nella primavera. Occorre stabilire il *quantum* di recettività individuale in rapporto a probabili perturbamenti di nutrizione o stati discrasici occorra a che la malattia si sviluppi trovando in tal modo un terreno adatto; occorre insomma di risolvere una serie non breve di problemi aspri e difficili prima di giungere a conclusioni esaurienti che pongano su basi certe la etiologia di questa forma stranissima di malattia oculare. A ciò io ed il collega prof. Valagussa attenderemo con pazienza e costanza nella fiducia che altri studiosi concorrano con nuovi studi ed esperienze a portare contributi all'argomento così interessante che abbiamo preso a trattare.

## INDICE BIBLIOGRAFICO (1)

*Carmona y Valle* — Citato da E. Martin nella tesi—Réflexion sur quelques formes de k ratite. (Mexico 1899).

*Arlt* — Physiologisch u. pathologisch anatomische Bemerkungen  ber Bindehaut des Auges. (Prag. Vierteljahrsh. Bd. XII. s. 70. 1846).

*Brockhaus* — Ueber der Fr hjahrskatarrah der Conjunctiva. (Inaug. Dissert. Bonn 1872).

*Saemich* — Handbuch der gesammten Augenheilkunde (Graefe u. Saemisch. — Leipzig 1874).

*C. Reymond*. — Contribuzioni allo studio delle congiuntiviti. (Annali di ottalmologia. Vol. IV. p. 329. anno 1874).

*Vetsch*. — Ueber der Fr hjahrskatarrah der Conjunctiva. (Diss. Z rich 1879).

*Uthhoff*. — Ueber pathologisch-anatomische Ver nderung bei Scleritis, Episceleritis und Fr hjahrskatarrah (Ber. d. XIV. Vers. d. ophth. Gesellsch. z. Heidelberg. s. 63. a. 1882).

*Standke*. — Ueber der Fr hjahrskatarrah der conjunctiva. (Bonn. 1885).

*Frick*. — Ueber der Fr hjahrskatarrah der Conjunctiva (Dist. Strasburg, 1886).

*H. Gradle*. — Certain cases of periodic disease of the conjunctiva allied to hay fever. (Americ. Journ. of med. scienc. N. 187. p. 478. 1886).

*Emmert*. — Fr hjahrskatarrah. (Centralbl. f. prakt. Augenheilk. M rz. s. 71. a. 1888).

*A. Bronner*. — Vernal conjunctivitis. (Ophth. Review. p. 305. a. 1888).

*P. Knus*. — Klinisches und Anatomisches  ber den Fr hjahrskatarrah der Conjunctiva. (Inaug. Diss. Z rich. 1889).

*S. Sch bl*. — Bemerkungen  ber Conjunctivitis hyperplastica und Catarus Vernalis. (Centralbl. f. prakt. Augenheilk. April s. 97. a. 1890).

(1) Dei lavori di Desmarres, Horner, Graefe, Hirschberg citati delle opere di Wecker, Fuchs ed altri non mi   stato possibile di trovare la precisa indicazione bibliografica.

*U. Tailor.*—Ricerche anatomiche sul catarro primaverile. (XII Congresso dell'Assoc. Ottalm. Italiana 1890. Annali d'Ottalmologia a XX. p. 3. a. 1891).

*Conetoux.*—De la conjonctivite printanière. (Ann. d'Oculistique. T. CV. 1891. p. 164. a. 1891).

*Trousseau.*—A propos de la conjonctivite printanière. (Ann. d'Oculistique. T. CV. p. 222. a. 1891).

*Tétain.*—Influence du traitement rhino-pharyngien dans la conjonctivite printanière et dans certaines kerato-conjunctivites se rapprochant de cette affection. (Thèse de Paris. 1892).

*Raabe.*—Beiträge zur pathologischen Anatomie der äusseren Augenerkrankungen. (Inaug. Dissert. Marburg 1893).

*Burckhard.*—Beiträge zur Lehre von den Grenztumoren von Conjunctiva und Cornea. (Mitteil aus kliniken und med. Instituten der Schweiz. n. 3. a. 1894).

*Lenoble.*—De la conjonctivite printanière. (Thèse de Paris 1895)

*Seegers.*—Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. (Inaug. Diss. Würzburg. 1895).

*K. Frank.*—Beiträge zu den Erkrankungen der Hornhaut: chronische periphere Furhenkeratitis, ulcus rodens, Pneumokokkenophthalmie und atypischer Frühjahrskatarrh (Inaug. Dissert. Marburg. 1896).

*R. Schlub.*—Fibrösbildung am limbus der Cornea der Frühjahrskatarrhs. (Arch. f. Augenheilk. XXXV. s. 137. n. 1897).

*E. Wechsler.*—Zur klinik des Frühjahrskatarrhes (Deutschmann's Beiträge z. prakt. Augenheilk. XXV. s. 38. a. 1897).

*Schleich.*—Zum Wesen des Frühjahrskatarrhs. (S. A. ad. Festsch. des Stuttgarter argtl. Vereins. 1897).

*Davier.*—De la forme tarsienne du catharre printanier. (Revue générale d'ophtalmologie. n. 6. p. 283. a. 1897).

*Magnani.*—Contributo alla terapia del catarro primaverile. (Giornale R. Accademia di Torino, pag. 690, a. 1897).

*A. Angelucci.*—Di una nuova sindrome sconosciuta negli infermi di catarro primaverile. (Arch. d'ottalm. fasc. 8-9. pag. 271. a. 1898).

*Holmes Spincer.*—Sections of conjunctiva from a case of spring catarrh. (Ophth. p. 231. a. 1900).

*A. Simi.*—Granuloma congiuntivale. (Bollett. d'Oculistica XX. n. 9. a. 1900).

*G. Ahlström.*—Atypischer Fall von Conjunctivitis Aestivalis. Fibrösbildung am Palpebralrande. (Klin. Monatsblt. f. Augenheilk. s. 662. a. 1900).

*Natanson.* — Ueber die Frühjahrsconjunctivitis. (Klin. Monat. s. 226. a. 1900).

*Perret.* — L'emploi de l'extrait des capsules surrénales dans le traitement du cataracte printanier (Clinique Opht. p. 11. a. 1901).

*C. Bellinzona.* — Sull'eziologia del catarro primaverile. (Bollet. della Soc. Medico-Chirurg. di Pavia. — Seduta 29 giugno 1901).

*Danvers.* — Spring catarrh of the eyes. (Opht. Review p. 84. a. 1902).

*A. Terson.* — Remarques sur les végétations conjonctivales à recrudescence printanière. Leur structure et leur traitement. (Annales d'Oculist. T. CXXXVIII. a. 1902).

*Demicheri.* — Catharre printanier. (Archiv. d'Ophtalm. Octob. p. 634. a. 1902).

*Ischreit.* — Cas de la conjonctivite printanière (Wiest. Ophtalmologii. Vol. XX. Genn.-Febr. p. 80. a. 1903).



3578

