

Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant

Par

F. GERLÓCZY, B. BENCZE, STEFÁNIA KASSAI et L. BARTA

Clinique de Pédiatrie No. I. (Directeur: Pr. P. GEGESI KISS) de l'Université Médicale de Budapest

(Reçu le 29 Avril 1961)

Des données expérimentales prouvent aussi bien le rôle protecteur vasculaire de l'*α*-tocophérol que l'action nocive de la carence en vitamine E sur les vaisseaux périphériques et surtout sur les capillaires. L'*α*-tocophérol rend plus résistant les parois des capillaires et diminue leur fragilité et leur perméabilité. Il dilate les capillaires et possède même une activité anti-spasmodique.

De nombreuses observations cliniques confirment ces constatations et on utilise la vitamine E avec des résultats favorables dans les affections vasculaires périphériques. Actuellement ses principales indications sont les suivantes: endoangéites (thromboangéites) oblitérantes (maladie de BÜRGER), l'athérosclérose des membres (claudication intermittente), ulcères de la jambe, gangrènes, thromboses, brûlures.

Nous voudrions attirer l'attention aussi sur les effets de l'*α*-tocophérol*

* Il améliore l'approvisionnement en oxygène du myocarde (l'*α*-tocophérol en tant qu'antioxydant intracellulaire, en entravant la réduction de l'oxygène, diminue le besoin en oxygène du myocarde). — Il dilate les capillaires des coronaires et est susceptible de retarder la formation

qui l'ont fait utiliser, avec des résultats remarquables, dans des maladies du myocarde et des coronaires** encore que les avis à ce sujet ne soient pas encore absolument concordants.

I. LES THROMBO-PHLÉBITES

Ce sont SHUTE et coll. (27—30, 32—34), qui les premiers ont utilisé avec succès l'*α*-tocophérol dans les thrombo-phlébitis aiguës et les thromboses périphériques et leurs constatations ont été depuis confirmées par de nombreux auteurs (2, 5, 9, 10, 16, 19, 20, 23—26, 35—37, 43).

Il est remarquable que l'*α*-tocophérol ne détermine jamais d'hémorragie, diminue le danger de la constitution d'embolies et s'est avéré être un anticoagulant digne de confiance. Il semble qu'il exerce son action anticoagulante, comme une antithrombine naturelle, encore que les examens in vitro concernant son action sur la coagulation — contrairement aux avis

et la rétraction des cicatrices. Dans certains cas, il possède une action hypotensive.

** Sclérose des coronaires, thrombose des coronaires, affections cardiaques hypertensives sclérosantes.

concernant son action clinique — ne soient pas unanimes. L'*a*-tocophérol favorise la néoformation des vaisseaux (des collatéraux) et du tissu conjonctif, ainsi que la canalisation du coagulum, augmente le nombre des thrombocytes (lorsqu'il est peu élevé) et diminue l'inflammation de l'endothélium, tous ces facteurs jouent un rôle important, dans son mécanisme d'action qui actuellement n'est d'ailleurs point clarifié.

Nous ne possédons pas d'observations analogues dans le domaine de la pédiatrie, ce qui s'explique éventuellement par la rareté des thrombophlébites à cet âge. Mais parallèlement à l'utilisation sur une large échelle des perfusions veineuses le nombre des thrombophlébites chez le nourrisson et l'enfant s'est multiplié et nous avons pu étudier ainsi l'action de l'*a*-tocophérol également à cet âge.

Nous rendrons compte de 15 cas (11 nourrissons et 4 enfants). L'âge des nourrissons variait entre 3 jours et 11 mois, celui des enfants entre 1 an et 11 ans. La perfusion veineuse était indiquée dans 3 cas par un choc anhydrémique (entérite à coli pathogène, cas 2, 4 et 10), dans 6 cas par une intervention chirurgicale (cas 1, 5, 6, 7, 11 et 14), dans 5 cas pour pneumonie (cas 3, 8, 12, 13 et 15) et dans un cas pour état de mal épileptique (cas 9).

Nous avons commencé le traitement par le tocophérol dès le début du processus thrombophlébitique. Sauf dans deux cas où nous étions obligés de l'administrer par voie parentérale, nous avons donné l'*a*-tocophérol par

la bouche et chez les enfants dans le coma ou au cours de l'hibernation (cas 1, 12 et 15) nous l'avons administré par sonde gastrique. Dans 13 cas nous nous sommes servis d'acétate d'*a*-tocophérol et dans 2 cas du succinate hydrosoluble (Webber). Nous avons fixé les doses à utiliser nous même selon notre propre expérience car il n'y avait pas à ce sujet de données dans la littérature. Au début nous avons donné par jour 15 à 50, puis 100 à 200 unités internationales*. Nous ne nous sommes pas imposés un schéma rigide, et nous avons fixé la dose utilisée selon l'âge de l'enfant, l'étendue et l'évolution de la thrombophlébite.** Nous n'avons pas utilisé d'autre anticoagulant.

Les résultats étaient étonnants dans tous les cas. La tension douloureuse, la tuméfaction oedémateuse, la diminution de la cyanose et de l'érythème sont survenues rapidement dès les premières 24—72 heures. (Dans nos cas 7 et 9, en 1 jour, dans les cas 1, 4, 5, 10, 11 et 13 en 2 jours et dans les cas 2, 6, 12, et 15 en 3 jours.) Les phénomènes inflammatoires ont rétrocedé en 4 à 8 jours (en moyenne en 5 jours et demi). (v. Tableau I.)

* Une unité internationale = 1 mg de l'acétate de d' *a* tocophérol.

** Dans le temps on a utilisé chez l'adulte des doses relativement modérées (100 à 200 U. I. par jour). Mais on a observé qu'avec des doses modérées — au cours même du traitement — des thromboses sont apparues. Actuellement, on est d'avis que s'il n'y pas d'amélioration, ou si la guérison tarde, on doit augmenter la dose d'*a*-tocophérol jusqu'à ce qu'une guérison rapide survienne. Actuellement on considère que cette dose est, chez l'adulte entre 500 et 600 U. I. d'acétate d'*a*-tocophérol par jour.

TABLEAU

Données concernant les nourrissons et les enfants atteints de thrombophlébites périphériques soignés par l'acétate (ou par le succinate*) d' α -tocophérol.

N°	Nom	N° du dossier	Age	Maladie	Localisation de la thrombophlébite	La dose de 24 heures de l'acétate d' α -tocophérol	Durée de la guérison en jours
1.	K. M.	3266/1959	3 jours	Hernie diaphragmatique: opération, hibernation	Les deux membres inférieurs	50 U. I.	5
2.	K. Zs.	63/1960	7 mois	Choc anhydrémique (entérite à coli)	Face interne de la jambe gauche	15 U. I.	5
3.	K. G.	250/1960	3 jours	Pleuro-pneumonie staphylococcique. Entérite à coli.	Face interne de la jambe gauche et m. supér. gauche	15 U. I.	6
4.	T. L.	2002/1960	2½ mois	Entérite à coli	Face interne de la jambe droite	15 U. I.	8
5.	S. L.	2013/1960	1 mois	Sténose du pylore: pylorotomie	Face interne de la jambe droite	50 U. I.	6
6.	K. L.	2101/1960	14 mois	Sarcome du rein: laparotomie	Face interne des deux jambes	50 U. I.	5
7.	H. E.	2189/1960	11 ans	Appendicite aiguë perforée: appendectomie	Main, avant-bras et coude droit, main gauche	200 U. I.	8
8.	M. M.	2487/1960	5½ mois	Broncho-pneumonie	Jambe droite, bras droit, membre inf. gauche	100 U. I.	7
9.	K. S.	2568/1960	4 mois	État de mal convulsif (encéphalopathie post-ictérique)	Face interne de la jambe droite	50 I. U.	7
10.	P. Gy.	2573/1960	1 an	Choc anhydrémique, entérite	Face interne de la jambe droite	100 U. I.	5
11.	L. J.	2666/1960	14 mois	Appendicite perforée: appendectomie	Jambe droite	100 U. I.	4
12.	K. I.	161/1961	8 mois	Broncho-pneumonie, hibernation	Membre infér. droit	200 U. I.	5

* Cas 12 et 15.

N°	Nom	N° du dossier	Age	Maladie	Localisation de la thrombophlébie	La dose de 24 heures de l'acétate d' α -tocophérol	Durée de la guérison en jours
13.	B. K.	167/1961	11 mois	Pneumonie, entérite à coli	Face interne de la jambe gauche	200 U. I.	4
14.	M. I.	425/1961	15 jours	Ileus: laparotomie	Les 2 membres inférieurs	200 U. I.	8
15.	P. M.	2440/1960	10 mois	Athrepsie, malf. card. congén., pneumonie: hibernation	Membre inférieur droit	100 U. I.	4

Une U. I. = 1 mg d'acétate d' α -tocophérol.

A ce moment, dans la majorité des cas l'infiltration des veines a également disparu.

Nous présentons plus en détail deux de nos observations:

Observation No 1.

Nous admettons K. M., un garçon nouveau-né de 3 jours le 20-10-1959 avec le diagnostic de hernie diaphragmatique gauche. L'intervention est pratiquée le jour même sous anesthésie locale, avec hibernation préopératoire. Hiatus d'un travers de doigt entre le diaphragme gauche et la paroi abdominale postérieure à travers lequel tout l'intestin grêle, une partie du gros intestin et le rein gauche pénètrent dans le thorax; après remplacement de ces organes dans la cavité abdominale suture du bord postérieur du diaphragme à la paroi postérieure, fermeture totale de l'hiatus. Pendant les 3 jours suivant l'intervention nous pratiquons l'hibernation. Mais dès le 2^{ème} jour de l'hibernation nous devons déplacer la perfusion veineuse de la veine du cou-de-pied droit dans une veine épicroténienne à cause de l'apparition d'une thrombo-phlébite: le pied droit est livide, puis devient bleu-foncé et toute la jambe droite plus tendue, plus dure au toucher. Le lendemain la cuisse droite est également cyanosée,

froide au toucher. Le 22-10 nous commençons à administrer par sonde gastrique 50 mg d'acétate d' α -tocophérol par jour. Deux jours plus tard, tandis que la tuméfaction du pied droit diminue et que sa lividité s'atténue, les tuméfactions de la jambe et de la cuisse s'accroissent, la peau de la partie inférieure de l'abdomen devient rouge-violacée et des signes de thrombophlébite (tuméfaction, tension, induration) du membre inférieur gauche — côté où aucune injection intraveineuse n'a été pratiquée — apparaissent, ce qui fait penser à la thrombose de la veine iliaque. Le 26-10, la cyanose des deux membres inférieurs diminue et à partir de ce moment la tension et la consistance de la tuméfaction diminuent progressivement, ce qui nous permet de cesser l'administration de la vitamine E le 29-10. Quelques jours après la disparition des signes inflammatoires (erythème, tuméfaction, sensibilité, chaleur) la palpation des membres inférieurs nous montre que tout est rentré dans l'ordre.

Observation No 7.

C'est le 2-9-1960 que nous avons admis à la clinique H. É., une petite fille de 11 ans pour une appendicite aiguë perforée. On l'a opérée immédiatement après son admission et on a constaté un abcès péri-appendiculaire ainsi que la présence d'une péritonite. Après l'intervention et pendant plusieurs jours nous

avons installé des perfusions, dans les veines du dos de la main droite, du pli du coude droit, puis dans celles du dos de la main gauche. Au quatrième jour après l'intervention apparaissent sur ces territoires un erythème diffus et douloureux, ainsi qu'un oedème, au sein desquelles on pouvait palper les parois douloureuses et rigides des veines inflammées. Au cinquième jour après l'intervention nous commençons l'administration de 200 mg d'acétate d'*α*-tocophérol par jour. 24 heures plus tard la douleur et l'oedème diminuent. 48 heures plus tard la douleur a cessé totalement, tandis que l'oedème continue à diminuer, l'érythème et la cyanose pâlisent et les veines inflammées étaient moins dures, au palper. Au 8^{ème} jour du traitement les trois localisations de la thrombophlébite ont guéri.

II. LA NÉCROBIOSE DIABÉTIQUE

L'artériosclérose généralisée et les affections vasculaires des diabétiques adultes sont favorablement influencées par l'*α*-tocophérol selon l'avis presque unanime des auteurs.

L'*α*-tocophérol agit dans l'angiopathie diabétique, ainsi que dans l'artériosclérose dite «ordinaire» associée au diabète sucré, en premier lieu sur les capillaires et les vaisseaux petits et moyens, tandis qu'il est sans action sur les gros vaisseaux (aorte). Sa véritable valeur réside dans son action sur les altérations vasculaires périphériques. On l'a utilisé avec des résultats remarquables dans la gangrène précoce du pied et de la jambe (32, 33, 6, 38, 18, 39, 40), au cours des nécrobioses (32, 8, 3, 7), (ulcères des membres), au cours de la claudication intermittente (33, 6, 7, 14, 42, 41), ainsi que d'autres complications

artérielles ou veineuses (artérite, 15, 21, 4), artériosclérose oblitérante (14), ulcère variqueux (17, 11), vulvo-vaginites (1, 31).

On a observé certains résultats au cours de l'hypertension (38, 7), au cours de l'insuffisance des coronaires (38, 25), de la thrombose des coronaires (angine de poitrine, 22, 7) et de l'infarctus du myocarde (7) tandis qu'il s'est avéré inefficace dans l'albuminurie (Kimmelstiel—Wilson) (7), et dans la rétinopathie diabétique (7, 13) encore qu'au cours de cette dernière maladie on a décrit certaines variations considérées comme des améliorations (14, 38, 12).

On ne possède par contre aucune donnée concernant l'action de l'*α*-tocophérol sur les complications vasculaires de diabète chez l'enfant. — Du point de vue de l'apparition des altérations vasculaires ce qui est décisif ce n'est pas l'âge de l'enfant, mais la date de l'apparition du diabète et ainsi ces complications peuvent apparaître vers la fin de l'enfance (17). Nous rapportons l'observation d'une nécrobiose traitée avec succès par la vitamine E. L'étude d'une observation unique ne peut être convaincante, mais la nécrobiose diabétique est une complication si rare du diabète infantile (sur les 200 enfants diabétiques suivis à notre Clinique, nous n'avons observé qu'un cas de nécrobiose diabétique), que nous jugeons néanmoins ce cas digne d'être rapporté.

Nous avons admis à la Clinique le 2—XII. 1954 une jeune fille de 10 ans (M. I.) avec le diagnostic de diabète sucré.

Son diabète a été découvert 9 mois plus tôt lors d'un état comateux. A son séjour à notre Clinique il a été établi qu'elle se trouve dans la phase initiale précoce, «labile» du diabète(17). Après examen minutieux nous avons fixé son régime et les modalités de son traitement par l'insuline. — Nous l'avons admise à la Clinique à 12 reprises, car son diabète a continué à présenter une labilité importante, avec acidose et coma. Tandis que lors de sa première admission nous n'avons constaté aucune altération pathologique du revêtement cutané, le 13—7—1955, à l'occasion de sa quatrième admission on pouvait voir sur la région dorso-latérale du pied droit une altération ovale dont le grand diamètre était de 2 cm et demi environ et qui nous paraissait être à ce moment

un hémangiome. Mais cette altération cutanée a continué à s'agrandir lentement et un an plus tard on peut constater une infiltration de la taille d'une petite paume de main, sur la surface de laquelle il y avait de nombreux ulcères suintants de la taille d'une piqûre d'épingle. Pendant deux ans, en dépit des traitements habituels, la lésion continue à progresser et devient une lésion ulcérée étendue. (v. fig. I). — L'aspect histologique ainsi que l'examen micro-angioscopique confirment le diagnostic de nécrobiose diabétique (2—5—1958). Nous commençons à ce moment le traitement par la vitamine E. Nous administrons l'acétate d'*a*-tocophérol per os, en nous servant de deux modes d'administration: soit journellement et d'une manière continue (100 U. I.),



FIG. 1. M. J. Jeune fille de 16 ans, atteinte de diabète depuis 6 ans. Le dos du pied droit présente d'abord une infiltration, puis se développe une nécrobiose diabétique ulcérée — Le processus présente pendant 3 ans et demi une progression lente aussi bien en ce qui concerne ses dimensions que sa gravité, en dépit des traitements utilisés habituellement. Sur notre figure: surface exulcérée, de la taille d'une paume de la main, située dorso-latéralement sur le pied droit

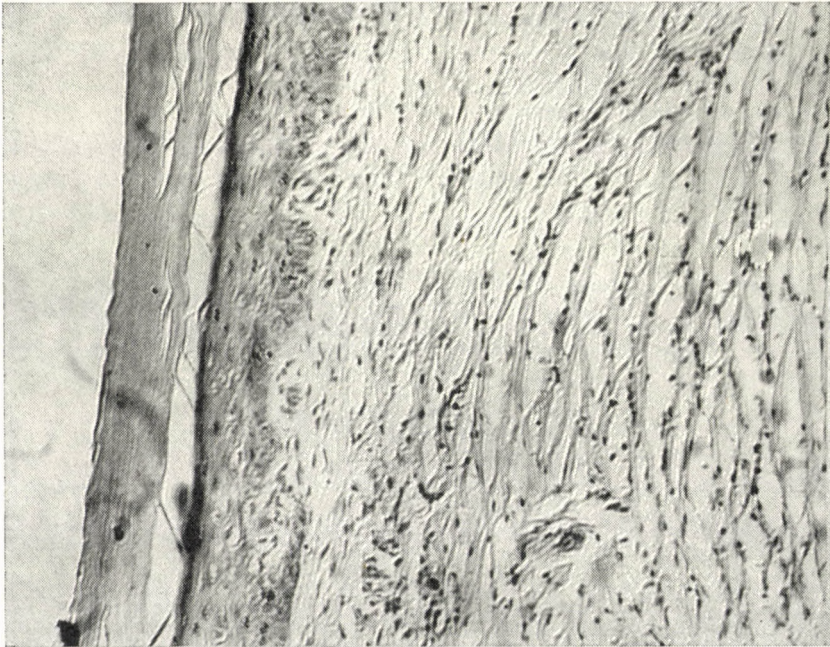


FIG. 2. a) La même malade a reçu pendant 2 ans et demi en des cures répétées en tout 25,9 gr (= 25,900 U. I.) d'acétate d' α -tocophérol. La surface de la plaie a diminué progressivement, s'est épithélialisée, puis a guéri laissant derrière elle une cicatrice sèche et squameuse

b) La guérison a pu être également vérifiée histologiquement. On distingue nettement l'épithélium intact ainsi que le tissu conjonctif cicatriciel présentant une disposition parallèle au revêtement cutané

soit de temps en temps des doses massives (1200 U. I. en 3 jours).

Au cours des deux et demie dernières années l'enfant a reçu en tout 25,9 gr. (25,900 U. I.) d'acétate d' α -tocophérol. Le traitement s'est avéré satisfaisant. La plaie a diminué d'abord, puis s'est recouverte d'épithélium progressivement et a guéri en laissant une cicatrice squameuse. La guérison a été contrôlée également histologiquement. (V. fig. 2/a et 2/b). Nous attribuons à la vitamine E le fait qu'après la biopsie cutanée la plaie a guéri en moins de 10 jours, la cicatrisation était donc aussi satisfaisante à cet endroit qu'ailleurs, en peau saine. Après la cessation de la thérapeutique par la vitamine E, la cicatrice déjà recouverte d'épithélium a recommencé à suinter, suintement qui n'a cessé que lorsqu'on a repris son administration. Actuellement, la plaie est guérie. (Dernier contrôle le 10-2-1961). La couleur de la peau néo-formée se distingue à peine de celle de la peau normale et les squames ne se voient plus qu'aux bords de l'endroit où s'est située la plaie.

L'endarterite joue un rôle dans la pathogénie de la nécrobiose et c'est ces altérations qui siègent dans les vaisseaux cutanés terminaux qui aboutissent à la dégénérescence du tissu

conjonctif. La nécrobiose est le plus souvent associée au diabète, mais elle peut se voir également chez des individus non-diabétiques — avec glycémie normale. Dans notre cas nous pensons pouvoir attribuer l'effet favorable de la vitamine E à son action vasculaire. — Il y a sans doute des corrélations multiples entre le métabolisme des hydrates de carbone chez les enfants diabétiques et la vitamine E. — Nous traiterons ailleurs ce sujet digne d'intérêt.

* * *

Le succinate d' α -tocophérol a été mis à notre disposition par la maison Webber Pharmaceuticals Ltd de Ontario, Canada que nous remercions.

* * *

Nous sommes reconnaissants à Mme J. Lengyel, Première Assistante et Chef du laboratoire d'histologie de la Clinique de Dermatologie de l'Université Médicale de Budapest, qui a pratiqué les examens histologiques.

RÉSUMÉ

Les A. rendent compte de 15 cas de thrombo-phlébite (11 nourrissons et 4 enfants) traités par l' α -tocophérol. Ils rapportent plus en détail 2 observations. Dans 14 cas il s'agissait de thrombophlébite — uni- ou bilatérales — des extrémités, l'acétate d' α -tocophérol a été administré per os; au début la dose journalière était de 15 à 50, puis de 100 à 200 unités internationales. Ils ont déter-

miné la dose selon l'âge et selon l'étendue des lésions. Les résultats ont été étonnants dans tous les cas. Les signes inflammatoires ont diminué dès le premier au troisième jour de la maladie. La guérison survenait entre 4 et 8 jours (en moyenne en 5 jours et demi). Les A. n'ont pas utilisé d'autre anticoagulant.

Les A. présentent aussi une observation de nécrobiose diabétique chez

l'enfant, guéri par le traitement par la vitamine E. L'infiltration s'est aggravée progressivement pendant 3 ans et demi en dépit des traitements habituels. La malade a reçu pendant 2 ans et demi en cures discontinues, par la bouche, en tout 25,9 gr (= 25,900 U. I.) d'acétate d' α -tocophérol. Le traitement s'est avéré satisfaisant. Après la suspension de l'administra-

tion de la vitamine E, la plaie déjà recouverte d'épithélium a recommencé à suinter, suintement qui a cessé après la reprise du traitement. La plaie de la jeune fille est actuellement complètement guérie.

Les A. attribuent l'effet favorable de la vitamine E à son action vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANT, M.: Diabetic Vulvovaginitis Treated with Vitamin E Suppositories. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **67**, 407 (1954).
2. BAUER, R.: Über ein neues Verfahren zur Verhütung von Phlebothrombose und Embolie. *Wien. klin. Wschr.* **63**, 552 (1951).
3. BLOCK, M. T.: Parenteral Vitamin E Therapy. Experimental Results in Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas and Varicose Ulcers. *Clin. Med.* **57**, 112 (1950).
4. BOTTIGLIONI, E., STURANI, P. L.: Studio clinico e rilievi sperimentali sulla riposta del circolo periferico alle alte dosi di tocoferolo. *Arch. patol. clin. med.* **29**, 403 (1952).
5. BUTTURINI, U.: Revisione critica ed interpretazione patogenica della vitamina E terapia. *G. Clin. med.* **31**, 1 (1950).
6. BUTTURINI, U. cit. 34.
7. BURGESS, J. F., PRITCHARD, J. E.: Noduloulcerative Granuloma of Legs: Treatment with Tocopherols. *Arch. Derm. Syph.* **57**, 605 (1948).
8. CRUMP, W. E., HEICKELL, E. F.: α -Tocopherol and Calcium Gluconate in the Prevention of Thromboembolism. *Texas St. J. Med.* **48**, 11 (1952).
9. DALLE COSTE, P., KLINGER, R.: Alfa-tocopherolo e vasculopatie venose nel diabete mellito. *Rif. med.* **69**, 853 (1955).
10. DAY, R.: The Problem of Diabetic Retinopathy. *Stch. med. J.* **44**, 549 (1951).
11. DE HOFF, J. B., OZAZEWSKI, J.: α -Tocopherol to Treat Diabetic Retinopathy. *Amer. J. Ophthal.* **37**, 581 (1954).
12. DIETRICH, H. W.: Soya Lecithin and Alpha Tocopherol in Diabetes Mellitus. *Stch. med. J.* **43**, 743 (1950).
13. DOUMER, E., MERLEN, J., DUBRUILLE, P.: Vitamine E dans les affections vasculaires périphériques. *Presse méd.* **57**, 394 (1949).
14. GEGESI KISS, P., BARTA, L.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Akademischer Verlag, Budapest (1957).
15. KRAUS, H. H.: Vitamin F in Konkurrenz mit Dicumarine und Heparinstoffen bei der Thrombosebehandlung. *Zbl. Gynäk.* **75**, 1249 (1953).
16. MERLEN, J. F.: L'action de la vitamine E dans les troubles circulatoires périphériques. *Thérapie* **4** 262 (1949).
17. MOLOTCHICK, M. B.: Case Histories of Vitamin E Therapy in Heart Disease. *Med. Rec.* **160**, 667 (1947).
18. OCHSNER, A., KAY, J. H., DE CAMP, P. T., HUTTON, S. B., BALLA, G. A.: Newer Concepts of Blood Coagulation, with Particular Reference to Post-operative Thrombosis. *Ann. Surg.* **131**, 652 (1950).
19. O'CONNOR, V. R., HODGES, J. P. S.: Medical Cases of Cardiovascular and Renal Diseases Treated with High Doses of Alpha Tocopherol. *Summary* **8**, 24 (1956).
20. REIFFERSCHIED, M., MATIS, P.: Das Vitamin E in der Behandlung von Durchblutungsschäden, Dupuytren-Kontraktur und Thrombosen. *Med. Welt* **20**, 1168 (1951).
21. SCHIAVINA, C. P.: Osservazioni cliniche sull'uso dell'estere etilico dell'acido bis 3-3' (4-ossicumarinil) acetico nel trattamento delle trombosi venose in ostetricia e ginecologia. *Policlinico, Sez. prat.* **61**, 581 (1954).
22. SHUTE, E. V., VOGELANG, A. B., SKELTON, F. R., SHUTE, W. E.: Influence of Vitamin E on Vascular Disease. *Surg. Gynec. Obstet.* **86**, 1 (1948).

23. SHUTE, E. V.: α -Tocopherol (Vitamin E) in the Treatment of Acute Thrombophlebitis. J. Obstet. Gynaec. brit. Emp. **58**, 842 (1951).
24. SHUTE, E. V., SHUTE, W. E.: Peripheral Thrombosis Treated with α -tocopherol. Amer. J. Surg. **84**, 187 (1952).
25. SHUTE, E. V.: The Current Status of Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **11**, 51 (1959).
26. SHUTE, E. V.: Experiences with Vitamin E in Obstetrics and Gynaecology. Summary **6**, 58 (1954).
27. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **2**, 3 (1950).
28. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Fundamental Clinical Observations together with Suggestions for Further Research on Problems thus Uncovered. Summary **6**, 42 (1954).
29. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. Ryerson Press, Toronto (1954).
30. STÜRUP, H.: Vitamin E Therapy of the Postthrombotic State. Nord. Med. **43**, 721 (1950).
31. SUFFEL, P.: The Use of α -Tocopherol in Acute and Subacute Thrombophlebitis. Canad. med. Ass. J. **75**, 715 (1956).
32. SZIRMAI, E.: Improvement of Peripheral Circulation by Vitamin E. Summary **10**, 87 (1958).
33. TERZANI, G.: Diabete mellito e vitamina E. Policlinico Sez. prat. **58**, 1381 (1951).
34. TÖLGYES, S., SHUTE, E. V.: Small Areas of Gangrene Treated with Alpha Tocopherol. Summary **6**, 48 (1954).
35. TÖLGYES, S., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol in the Management of Small Areas of Gangrene. Canad. med. Ass. J. **76**, 730 (1957).
36. TÖLGYES, S.: The Outlook for Life in Intermittent Claudication Patients Treated with Alpha Tocopherol. Summary **11**, 9 (1959).
37. VANNOTTI, A., GERVASONI, L., FREI, J., BERAUD, T.: Vitamina E ed il sistema cardiovascolare. Considerazioni cliniche. Atti 3. Congr. Intern. Vitamina E, Venezia **1955**, 367 (1956).

Pr. F. GERLŐCZY

Bókay János u. 53

Budapest VIII., Hongrie