

616.5-002.3-022.71.252-084-085.37

POKUS O IMUNOPREVENCI STAFYLOKOKOVÝCH PYODERMIIPlukovník MUDr. Jan LOCHOVSKÝ, podplukovník MUDr. Jiří LUKEŠ,
MUDr. Vlasta SLAČÁLKOVÁkožní oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze
(náčelník plk. MUDr. Jan Lochovský)

Ústav sér a očkovacích látek v Praze (ředitel MUDr. J. Málek)

Imunoprevence stafylokokových nákaz zůstává dosud nedořešeným problémem, i když nacházíme vedle ojedinělých neúspěchů (1, 2) celou řadu zpráv o více či méně úspěšných výsledcích imunizace stafylokokovým anatoxinem v prevenci stafylokokových onemocnění těhotných žen a novorozenců (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) i jiných kolektivů (13).

Otevřená je především otázka imunoprevence stafylokokových pyodermií, u nichž důležitým faktorem vzniku jsou stížené hygienické podmínky a nedostatečná péče o drobná poškození kůže. Přitom pyodermie jsou převažujícím kožním onemocněním zejména u pracujících v průmyslu a zemědělství. Je uváděno, že tvoří až 8 % pracovní neschopnosti (14). Také v armádě mají pyodermie značný podíl na nemocnosti a vyřazení z výcviku a jejich incidence nepříznivě vzrůstá za mimořádných podmínek. Pokusili jsme se proto ověřit si účinnost stafylokokového anatoxinu v hromadné imunoprevenci stafylokokových pyodermií. K tomuto sledování jsme přistupovali již s určitými vlastními povzbudivými zkušenostmi v léčbě chronických stafylokokových pyodermií stafylokokovým anatoxinem (15).

Materiál a metody

K imunizaci byl použit adsorbovaný stafylokokový anatoxin Alstafana, připravovaný v Ústavu sér a očkovacích látek v Praze. Antigen získaný z kmene Wood 46 kultivací na celofánových fóliích byl adsorbován na hydroxid hlinitý (16). Obsah vazných jednotek podle alfatoxinu byl při jeho propuštění deklarován na 6 vazných jednotek (Lb).

V první části studia byla sledována reaktivita a protilátková odezva po dávkách 0,1 ml a 0,2 ml Alstafany. Sledování bylo provedeno v dostupném vojenském kolektivu. Preparát byl aplikován hluboko podkožně až intramuskulárně do krajiny úponu deltoideu. Dávka 0,1 ml byla dávkována dvakrát v intervalu 30 dní u 33 vojáků. Ve stejném kolektivu byla aplikována jiným 43 vojákům dvakrát dávka 0,2 ml. Orientačně byla ověřována také reaktivita po aplikaci 1 dávky 0,3 ml. U imunizovaných byly sledovány místní i celkové reakce během několika dní po aplikaci Alstafany. Byla měřena teplota a lokálně proměřována velikost erytému a infiltrátu a také zjišťována lokální bolestivost.

V druhé části studia, téměř o 2 roky později, přistoupili jsme k prověření klinické účinnosti

imunizace Alstafanou. Byl aplikován stejný preparát jako v dřívějším sledování reaktivity, u něhož však obsah vazných jednotek byl v této době již jen 3,7 Lb. Pro sledování účinnosti imunizace Alstafanou byl vybrán kolektiv 423 nováčků tankového útvaru, u kterého se podle předchozího průzkumu očekával vyšší výskyt pyodermií. Náhodným výběrem byly aplikovány intramuskulárně 2 injekce po 0,2 ml Alstafany 221 vojákům v intervalu 29 dnů a 202 vojákům placebo, tj. hydroxid hlinitý s antiseptikem, ale bez účinné složky, rovněž v dávce 0,2 ml. Dávku 0,2 ml jsme považovali podle předchozího sledování reaktivity za nejvhodnější.

Těsně před imunizací bylo provedeno klinické vyšetření a anamnestická depistáž nováčků s ohledem na výskyt pyodermií. Další sledování výskytu pyodermických onemocnění bylo prováděno během období 6 měsíců po imunizaci podle záznamů o ošetření v ambulanci knize útvaru a 9 prohlídkami vojáků při nástupu k hromadnému koupání. Vojáci byli poučeni, aby každé hnisavé onemocnění hlásili na ošetřovně útvaru. Bakteriologické ověření pyodermií bylo prováděno namátkovými odběry. Dokumentace byla vedena v založených kódovaných kartách. Sledování výskytu onemocnění se provádělo bez znalosti, kdo byl imunizován a kdo dostal placebo. Odkódování karet bylo provedeno až při konečném vyhodnocení.

Protilátky proti alfatoxinu u imunizované a kontrolní skupiny byly sledovány před imunizací (1. odběr), za 1 měsíc po 2. injekci (2. odběr) a za 3 měsíce po 2. injekci (3. odběr). Titrace antialfatoxinu byla provedena po skončení akce běžnou metodou používanou v Ústavu sér a očkovacích látek (17).

Výsledky

Při hodnocení reaktivity po aplikaci Alstafany Lb6, v dávce 0,1 a 0,2 ml, v první části studia se ukázalo, že reakce, pokud se vyskytly, měly lehký průběh.

Z celkových reakcí šlo pouze o ojediněle zvýšenou teplotu do 37,5° C při měření za 24 hod., krátkodobou malátnost, bolest hlavy a svalů. Jeden nebo dva z těchto příznaků se vyskytly po dávce 0,1 ml, celkem dvakrát po 1. injekci a jednou po 2. injekci. Po dávce 0,2 ml byly lehké celkové reakce po 1. injekci u 3 osob, po 2. injekci u 4 osob.

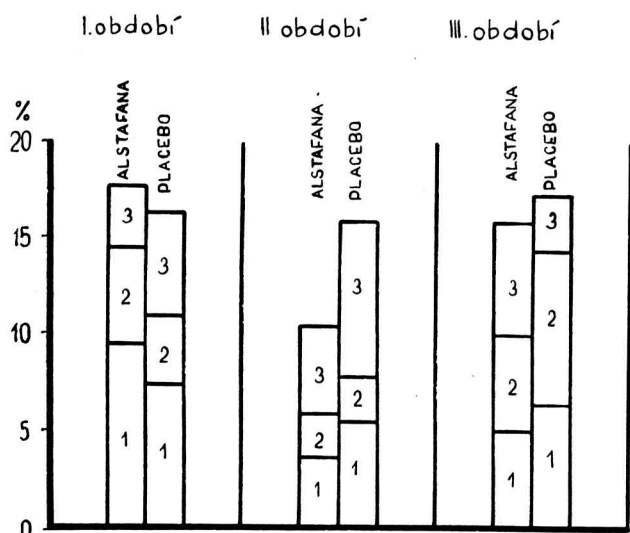
Při kontrole místní reakce za 24 hod. byl u většiny sledovaných pozorován jen slabý erytém ně-

Tabulka 1

Výskyt pyodermií u skupiny imunizované Alstafanou a skupiny kontrolní (placebo) ve třech obdobích sledování

Diagnóza	I. období		II. období		III. období	
	Alstafana	Placebo	Alstafana	Placebo	Alstafana	Placebo
Furunkl a furunkulóza	11 — 4,98 %	7 — 3,47 %	5 — 2,26 %	5 — 2,48 %	13 — 5,88 %	16 — 7,92 %
Zhnisané exkoriace	21 — 9,50 %	15 — 7,43 %	8 — 3,62, %	11 — 5,45 %	9 — 4,07 %	13 — 6,44 %
Ekthymata	3 — 1,36 %	4 — 1,98 %	3 — 1,36 %	7 — 3,47 %	4 — 1,81 %	2 — 0,99 %
Impetigo staphylogenes	2 — 0,90 %	3 — 1,49 %	4 — 1,81 %	5 — 2,48 %	3 — 1,36 %	2 — 0,99 %
Phlegmona	1 — 0,45 %	4 — 1,98 %	— —	3 — 1,49 %	1 — 0,45 %	— —
Hordeolum	1 — 0,45 %	— —	3 — 1,36 %	1 — 0,50 %	5 — 2,26 %	2 — 0,99 %
Celkem	39 — 17,64 %	33 — 16,35 %	23 — 10,41 %	32 — 15,87 %	35 — 15,83 %	35 — 17,33 %

Graf 1



1 = zhnisané exkoriace
2 = furunkl a furunkulóza
3 = ostatní pyodermie

kdy s infiltrátem, druhý a třetí den byla reakce intenzivnější i s lokální mírnou bolestivostí. V reaktivitě po 1. a 2. injekci téže dávky nebyl zjištěn podstatný rozdíl. Po dávce 0,2 ml byl úměrně většímu množství preparátu vyšší počet místních reakcí. 29 % osob bylo bez výrazných reakcí, reakce v průměru do 3 cm byla v 60 %, větší lokální reakce, ojediněle až 7 cm, byly v 11 %. Subjektivní tolerance imunizace byla však dobrá a také objektivní nálezy dovolovaly hodnotit tuto dávku jako únosnou.

Po aplikaci 0,3 ml 21 dobrovolníkům různého věku převážně z pracoviště, kde se mj. připravuje stafylokokový anatoxin, byl pozorován vyšší výskyt silných místních i celkových reakcí. Proto jsme upustili od aplikace této dávky větším kolektivům.

Reaktivita po aplikaci 2 dávek 0,2 ml Alstafany Lb 3,7 byla úměrně nižší než po stejné dávce Alstafany Lb 6. 75 % imunizovaných bylo bez místní reakce, u ostatních byl erytém, popřípadě

Absolutní čísla jsou počty onemocnění, procenta vyjadřují výskyt onemocnění ve vztahu k celkovému počtu sledovaných osob očkovaných Alstafanou (221 osob) a placebem (202 osob)

infiltrát maximálně do 3 cm; ve 2 případech byla udávána za několik hodin malátnost a bolest hlavy.

V druhé části studia byla ověřována klinická účinnost imunizace podle výskytu a průběhu těchto pyodermií: furunkly, ektymata, stafylokoková impetiga, zhnisané exkoriace, flegmony, kožní abscesy, panaricia, hordeola a axilární hidrosadenitidy.

Bakteriologické ověření těchto afekcí se provádělo namátkovými odběry celkem u 55 osob. V 75 % byl zjištěn pyogenní stafylokok, z toho ve 20 % s jinou flórou, v 11 % staphylococcus epidermidis a ve 14 % jiná bakteriální flóra.

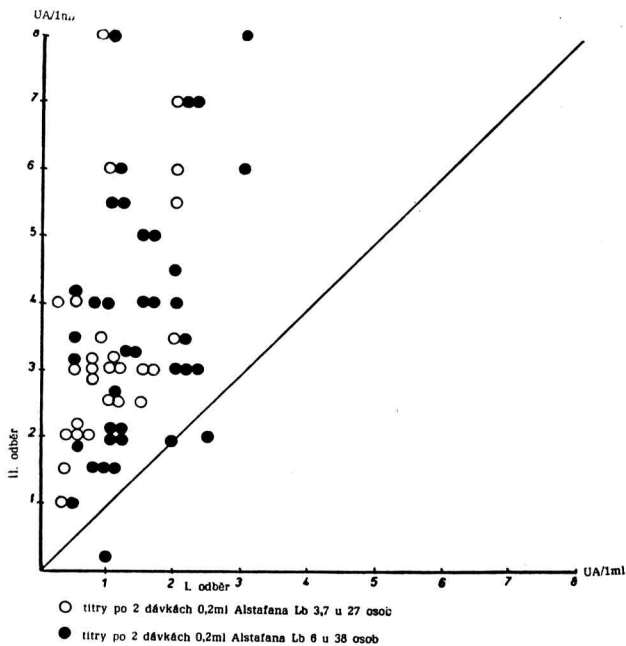
Výskyt pyodermických onemocnění byl hodnocen během 3 období vždy po 3 měsících. 1. období předimunizační končí podáním 2. injekce Alstafany, 2. období do 3 měsíců po imunizaci považujeme za období, kdy by se hlavně měl projevit vliv imunizace a 3. období je od 3 do 6 měsíců po imunizaci. Výskyt jednotlivých onemocnění během tří období sledování je uveden v tabulce a grafu 1. Pro statistické hodnocení co do počtu a četosti výskytu jsme vynechali pyodermie, které se ve sledovaném celém období objevily jen ojediněle.

Z rozboru vyplývá, že ve 2. období byl pozorován nižší výskyt onemocnění ve skupině imunizované, zatímco výskyt onemocnění ve skupině kontrolní se neměnil. Výsledky však nejsou statisticky dobře hodnotitelné pro poměrně nízký počet onemocnění u jednotlivých diagnóz. Některé pyodermie, např. zhnisané exkoriace, pro řadu jiných faktorů podporujících vznik a průběh infekce, nejsou nejvhodnějším klinickým modelem pro ověřování imunizace. Vedle toho i to, že nebylo možno bakteriologicky ověřit všechny pyodermie a obtíže při ambulantním sledování nemocnosti, nedává všechny předpoklady pro jednoznačné závěry.

Přehled o výsledcích titrace protilátek proti alfatoxinu po různých dávkách Alstafany Lb 6 a

Graf 2

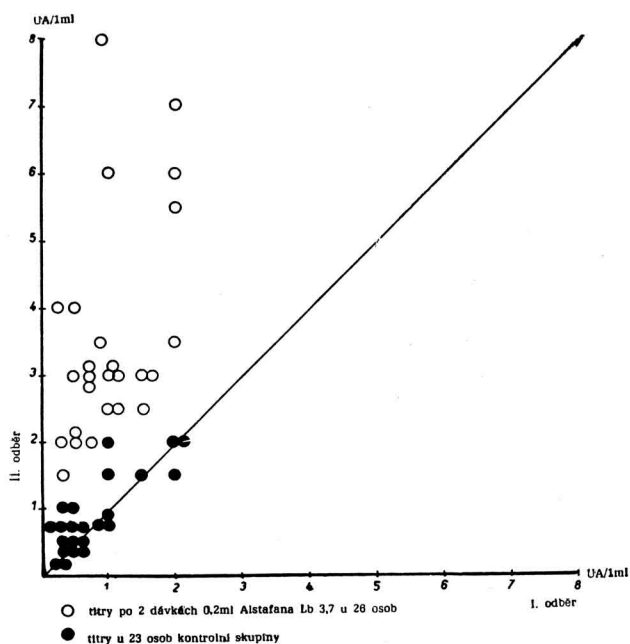
Dynamika protilátek proti alfatoxinu (I. a II. odběr) u 2 skupin očkováných anatoxinem s rozdílným obsahem vazných jednotek (Lb)



Lb 3,7 je uveden v grafech 2, 3 a 4. Do jednoho měsíce po imunizaci 2 injekcemi došlo téměř ve všech případech k vzestupu titru na 1 až 8 antitoxických jednotek (UA) se značnou individuální variabilitou. Titry v průměru nepřesahovaly 4 UA. Jak ukazuje graf 2, nejvyšší titry byly

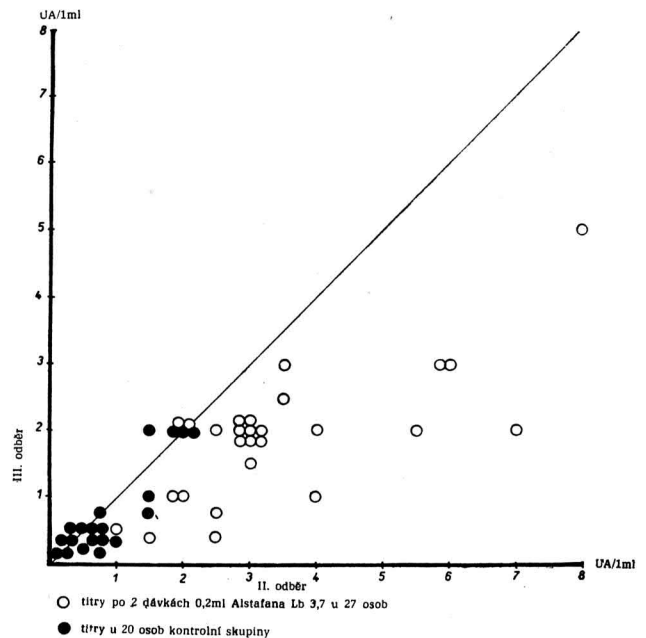
Graf 3

Dynamika protilátek proti alfatoxinu (I. a II. odběr) u skupiny očkované a kontrolní



Graf 4

Dynamika protilátek proti alfatoxinu (II. a III. odběr) u skupiny očkované a kontrolní



dosaženy po aplikaci 2 dávek 0,2 ml Alstafany Lb 6, které byly v 31 % vyšší než 4 UA. Stejně dávky tohoto preparátu po poklesu vazných jednotek na 3,7 Lb vytvářely titry poněkud nižší, tj. jen v 19 % vyšší než 4 UA, takže odpovídaly přibližně titrům po 2 injekcích dávky 0,1 ml Alstafany Lb 6, které byly vyšší než 4 UA v 16 %. Podle toho jsme si ověřili, že protilátková odpověď proti alfatoxinu je úměrná aplikovanému množství vazných jednotek. Z dynamiky protilátek proti alfatoxinu v našem sledování nevypluly závislosti na klinických výsledcích. Hladina protilátek sledovaná po 5 měsících od aplikace preparátu s Lb 3,7 se udržela ještě zvýšená téměř dvojnásobně proti iniciální hodnotě v průměru na 2 UA, i když proti 2. odběru došlo ve všech případech k poklesu titrů (graf 4). Titry u skupiny kontrolní (graf 3, 4) se během tří odběrů prakticky neměnily.

Diskuse a závěry

První část našeho sledování zaměřená na zjištění vlastností stafylokokového anatoxinu potvrdila možnosti imunizace a její bezpečnost i ve větších kolektivech, jak již bylo popsáno v dřívějších pracích o imunoprevenci těhotných žen preparátem připraveným obdobným způsobem i v odpovídajícím dávkování, s tím rozdílem, že obsahoval i leukocidní antigen (4, 5). S ohledem na únosnou reaktivitu jsme nepřekračovali dávku 0,2 ml, i když zvýšená reaktivita po dávce 0,3 ml mohla souviset s předchozí možnou senzibilizací dobrovolníků z oddělení výroby stafylokokového anatoxinu. Některé sovětské práce (6,

7, 18) uvádějí dobrou toleranci i dávek 0,5 ml. Pro nestandardnost různých preparátů však není možné jednotné dávkování.

Při sledování klinické účinnosti imunizace naším preparátem jsme orientačně rovněž vycházeli z úspěšných výsledků většiny prací o imunoprevenci stafylokokových nákaz těhotných žen a novorozenců, i když jsme si byli vědomi rozdílů v charakteru a průběhu infekce i toho, že některé podrobné práce o imunizaci těhotných žen (3, 4, 5) analyzují výsledky aplikace stafylokokového anatoxinu s obsahem i leukocidního antigenu. U nozokomiálních stafylokokových nákaz matek a novorozenců byl popisován více či méně hromadný výskyt onemocnění ve vnímavém kolektivu vyvolaný epidemickými kmeny stafylokoka jednoho nebo několika málo fágových typů (19, 20, 21).

V našem sledovaném kolektivu však šlo o pyodermická onemocnění bez epidemické souvislosti, i když výskyt onemocnění nebyl ojedinělý. Ve sledovaném období onemocnělo celkem 161 osob pyodermiemi, tj. 38 % z počtu celého kolektivu. Většinou však šlo o lehké formy pyodermií, téměř z 50 % vzniklých sekundárně na podkladě traumatizace kůže a nepříznivých hygienických podmínek. Stafylokoky se vzhledem ke své ubikvitarnosti sice uplatňovaly jako hlavní etiologický faktor, ale také se projevovala účast jiné bakteriální infekce. Průnik infekce a další průběh onemocnění u našeho kolektivu podporovalo znečištění a poškození celistvosti kůže různého rozsahu, zejména u afekcí na končetinách. To jsou hlavní momenty, které ztěžují srovnání výsledku imunoprevence stafylokokových nákaz v našem sledování s citovanými studiemi.

Zprávy o hromadné imunoprevenci v kolektivech pracujících nacházíme v literatuře ojediněle. Ševljakov (13) přičítá imunizaci purifikovaným adsorbovaným stafylokokovým anatoxinem ve 2 inj. po 0,5 ml v intervalu 45 dní podstatné snížení pyodermií na 1,3 % ve skupině imunizované z celkového počtu 841 osob proti 16 % výskytu ve skupině neimunizované z celkového počtu 376 sledovaných během 1 roku. Protilátková odpověď proti alfatoxinu byla prakticky stejná jako v našem sledování. Protože v této práci nejsou uvedeny podrobnosti o druhu sledovaných pyodermií ani o způsobu hodnocení, nelze výsledky s našimi srovnávat.

V kontrolovaném pokusu o preventivní imunizaci stafylokokovými anatoxiny uvádí Vogel (22) po aplikaci preparátu Divasta poněkud lepší výsledky než u kontrol, ale bez statistické significance, jak v omezení nosního nosičství epidemických fágových typů stafylokoka, tak i stafylokokových lézí u pacientů v psychiatrické léčebně. Tyto výsledky pozoroval jen u francouzského preparátu Divasta, který obsahuje vedle stafylokokového anatoxinu i specifický bakterin a vytváří vysokou odezvu polysacharidových protilátek na rozdíl od italského preparátu Sclavo, který má v průměru vyšší odezvu protilátek

proti alfatoxinu, tj. 12,1 proti 8,8 UA u Divasty (23). U obou preparátů nebyla prokázána významná protilátková odpověď proti leukocidinu. Závislosti mezi titry specifických protilátek a imunitou k infekci nebyly v této práci zjištěny.

Výsledky našeho sledování ukazují také nižší výskyt stafylokokových pyodermií v poimunizačním období u skupiny imunizované, zatímco výskyt onemocnění u kontrolní skupiny se prakticky neměnil. Je otázka, zda tento nižší výskyt u skupiny imunizované lze přičíst výlučně imunizačnímu působení použitého preparátu a zda se na něm neúčastní též přivyknutí nováčků na podmínky vojenské služby, popřípadě sezónní výkyvy. V takovém případě pak by k tomuto jevu muselo dojít zákonitě i u skupiny kontrolní.

Námi sledovaný kolektiv měl některé výhodné vlastnosti z hlediska srovnání výsledků (stejně životní podmínky, stejný věk, přibližně stejný zdravotní stav). Naproti tomu počet jednotlivých druhů pyodermií byl poměrně malý a klinické ověřování imunizace bylo ztíženo řadou faktorů těžko ovlivnitelných jen zásahem proti infekci (nepříznivé životní podmínky, traumatizace), a tím, že pyodermie měly většinou lehký průběh. Je třeba vzít v úvahu také to, že protilátková odezva proti alfatoxinu v našem studiu byla poněkud nižší než v celé řadě jiných sledování (4, 5, 6, 24).

V této souvislosti nelze opomenout několik poznámek k různým očkovacím látkám proti stafylokokům a k jejich imunogenním vlastnostem. Až na ojedinělé práce (25), které popisují kladný preventivní účinek imunizace somatickou vakcínou, je k imunizaci užíván stafylokokový anatoxin vytvářející protilátky proti toxickému komplexu stafylokoků. Většina dostupných preparátů stafylokokového anatoxinu je standardizována podle alfatoxinu. Přitom je známa variabilita toxických komponent stafylokoka i to, že kmeny z patologických ložisek mají větší tvorbu leukocidinu (26, 27, 28). Není také dostatečně objasněn vztah mezi klinickou protekcí a hladinou protilátek proti alfatoxinu. Naopak někteří autoři (29, 30) přikládají větší význam specifickému antileukocidinu jako přímějšimu ukazateli rezistence proti stafylokokovým nákazám, jehož vzestup je v průběhu stafylokokových onemocnění také konstantnější než u protilátek proti alfatoxinu (31, 32). Je popisována také významnost polysacharidových protilátek u novorozeneckých stafylokokových infekcí (33) i jejich vzestup v souvislosti s úspěšnou vakcinací stafylokokových osteomyelitid (34). Přes nejednotnost a složitost problematiky imunoprevence stafylokokových nákaz i přes to, že díky režimu na odděleních se snížila incidence nozokomiálních stafylokokových nákaz, nelze ani dnes zcela opomíjet specifickou imunizaci, protože se zvyšuje podíl vážných stafylokokových nákaz v populaci při stálém narůstání rezistence stafylokoků na antibiotika. Jednou z indikací specifické imunizace zůstává individuální aplikace u recidivujících stafylodermií, zatímco hromadné po-

užití je dosud indikováno spíše jen za mimořádné situace při větším výskytu stafylokokových nákaz a jejich nebezpečném šíření v některých kolektivech, často jen jako dočasný zásah, než jsou učiněna další opatření. I když se na základě našeho studia nemůžeme jednoznačně vyslovit k účinnosti prevence stafylokokových pyodermií imunizací, nepopíráme tím možnost dosáhnout i zde úspěchu. Tento problém by zasluhoval další podrobnější kontrolované ověření v ještě větších kolektivech nebo v kolektivech s vyšším výskytem těchto onemocnění. Stejně zůstává i nadále úkol zabývat se řešením přípravy komplexnějšího preparátu proti stafylokokovým nákazám, který by obsahoval co nejširší spektrum antigenů stafylokoků.

Autoři děkují dr. J. Štěpánkové z Ústavu sér a očkovacích látek za provedené titrace.

Souhrn

Byl proveden pokus o hromadnou imunoprevenci stafylokokovým anatoxinem Alstafanou.

V první části studia autoři sledovali toleranci dávky 0,1 ml, 0,2 ml a 0,3 ml adsorbovaného stafylokokového anoxinu Alstafanu a podle reaktivity stanovili za nejvhodnější dávku 0,2 ml.

V druhé části studia byla prověřována účinnost Alstafany v prevenci stafylokokových pyodermií ve vojenském kolektivu tankového útvaru, kde bylo 221 osob imunizováno a 202 osoby sledovány kontrolně (placebo).

Ve výskytu pyodermických onemocnění během sledování se ukazují rozdíly mezi oběma skupinami, které jsou zevrubně diskutovány.

Protilátková odezva proti alfatoxinu po imunizaci v průměru dosahovala 4 UA a udržela se v průměru na 2 UA i za 5 měsíců. Hladina protilátek sledovaná

i u kontrolní skupiny se během tohoto období prakticky nezměnila. Závislosti mezi klinickými výsledky a dynamikou protilátek proti alfatoxinu však nevyplývaly.

Je diskutovaná problematika imunoprevence stafylokokových nákaz a její indikace.

Literatura

- Birgus, J., Hrozek, D.: *Prakt. lék.*, 41, 1961, 537.
- Gazárek, F., Luskáč, E., Hajduk, F.: *Prakt. lék.* 41, 1961, 499.
- Schubert, J., Johanovský, J.: *Čas. lék. čes.*, 96, 1957, 5.
- Šebek, V., Schubert, J., Johanovský, J.: *Čas. lék. čes.*, 97, 1958, 583.
- Johanovský, J., Schubert, J., Šebek, V.: *Čas. lék. čes.*, 98, 1959, 1181.
- Voskresenskij, B. V., Dmitrijeva, A. I., Lebedeva, Z. J.: *ŽMEI* 32, [1], 1961, 33.
- Čelnyj, A., Titova, V., Zlatkins, S.: *ŽMEI* 32, [19], 1961, 27.
- Bernášek, J., Severová, A., Schubert, J.: *Čas. lék. čes.*, 101, 1962, 167.
- Rustemova, D. M.: *ŽMEI* 40, [12], 1963, 76.
- Popova, P. P.: *ŽMEI* 40, [10], 1963, 63.
- Čertkova, F. A., Loran, I. D.: *ŽMEI* 40, [9], 1963, 70.
- Dmitrijeva, A. I., Voskresenskij, B. V.: *Akušerstvo i ginekologija* 40, [1], 1964, 22.
- Ševlajakov, L. V.: *Vest. dermat. vener.*, 36, 1962, 75.
- Pospíšil, L.: *Čs. Dermatologie* 39, [2], 1964, 116.
- Lochovský, Lukeš, Slačalková: *Použití stafylokok. anotoxinu v léčbě pyodermií, předneseno na sjezdu voj. dermatologů v roce 1962.*
- Součková, J.: *Proc. Internat. Congr. Microbiol. Stand.* 7, 313, London 1962.
- Bílá, K., Princ, M., Vacl, J.: *Prakt. lék.*, 43, 1963, 585.
- Prorokova, V. K., Turbakova, M. A.: *Akušerstvo i ginekologija* 40, [1], 1964, 38.
- Raška, K., Matějovská, V.: *Čas. lék. čes.*, 95, 1956, 1203.
- Hajduk, F., Výmola, F.: *Stafylokokové nákazy, SZN, Praha 1962.*
- Matějovská, V., Raška, K.: *Čas. lék. čes.*, 102, 1964, 867.
- Vogel, R. A., McCroan, J. E., Mudd, S.: *Internat. Congr. Microbiol. Stand.* 7, 286, London 1962.
- Mudd, S., Gladstone, G. P., Nancy A. Lenhart, Hochstein, D.: *Brit. J. exp. Path.* 43, 1962, 313.
- Dolžopolskaja, A. M.: *Akušerstvo i ginekologia* 40, [1], 1964, 27.
- Dillenberg, H., Waldren, M. P.: *Canad. M. A.*, 89, 1963, 947.
- Johanovský, J.: *Čs. Mikrobiologie* 2, 1957, 15.
- Lebedeva, Z. J.: *ŽMEI*, 33, [10], 1962, 46.
- Kolčava, M.: *Čas. lék. čes.*, 100, 1961, 849.
- Johanovský, J.: *Z. Immun. Forsch.*, 116, 1958, 318.
- Bänffer, J. R.: *Brit. med. J.* II, 1962, 1224.
- Štastná, J., Kaňka, J., Cee, K., Schön, E.: *Čas. lék. čes.*, 101, 1962, 882.
- Lack, C. H., Towers, A. G.: *Brit. Med. J.*, 116, 1962, 314.
- Rountree, P. M., Barbour, R. G., 1952, citováno v práci Vogel, R. A., McCroan, J. R.
- Montagne, F. E., Vogel, R. A., Collins, M. E. 1958, citováno v práci Vogel R. A.