

ÚJABB EREDMÉNYEK ÚJSZÜLÖTTEK LÉGZÉSZAVARAI PATHOLÓGIÁJÁNAK KUTATÁSA ÉS KEZELÉSE TERÉN*

BODA DOMOKOS, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1977. XI. 18.

A gyermekorvosi irodalomban csupán rövid tájékoztató is elég ahhoz, hogy kitűnjék, ez idő szerint a neonatológia, ezen belül is az újszülöttek légzésszavarai témája a legintenzívebben kutatott terület. A tudomány valamely szakaszában az erők ilyen koncentrálódása rendszerint annak a jele, hogy a végleges megoldást még nem sikerült elérni, de az bármely pillanatban várható.

Jelen összefoglaló jellegű munkámban az újszülöttek légzésszavarai klinikumának rövid exponálása után a kórállapot pathológiája tárgyköréből főleg a vérkeringés sajátos anomáliára szeretném a főhangsúlyt helyezni, majd a terápiáról kívánok szólni. A terápia ugyanis elvi szempontból is érdekes, mivel egy-egy terápiás eljárás sikere, annak egyben pathológiai alapja helyességének beigazolásaként is felfogható.

A régebben ismert újszülöttkori számos különböző eredetű légzésszavarok közül bonyolultságával, az életkilátásokra való veszélyeztetésével kiemelkedik az újszülöttek, főleg a koraszülöttek sajátos tünetegyüttese: a respirációs distress syndroma (RDS). Kórbonctani képét már régen leírták. A tüdő atelectasiás, az alveolusokat fibrinből álló hártya, az ún. hyalin membrán vonja be. Ehhez a lelethez tartozó klinikai képet ugyanakkor sokáig nem ismerték. Addig míg a koraszülötteket vattával bélelt pólyába és vastag takarókkal bebugyolálva couveus-ökkel letakarva tartották, nem is vehették észre. Az átlátszó, plexi-búrájú incubátorok belső, meleg mikroklímájában mezítelenül fekvő koraszülötteken viszont a jelenség félreismerhetetlen.

A tünetcsoport bizonyos esetekben érett újszülötteken is jelentkezhet. Jellemző szövődménye a koraszüléseknek. Az 1.500 g körüli testsúllyal születettek közül már az élveszületettek 50 %-án jelentkezik. Mivel igen nagy halálozással jár, ez a tünetegyüttes jelenleg is az újszülöttkori halálozás legjelentősebb tényezője.

A klinikai tünetek (sajátságos módon) a szülést követő néhány órai latentia idő múlva bontakoznak ki. Ezek szerint tehát nem a szülőszobai időszak

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya tudományos ülésén (1977. május) tartott előadás alapján.

eseményei közé tartozik az RDS probléma, hanem az első 6 órát követő 2—3 napos életkoré. A betegellátás sem szülőszobai teendő, hanem egészen specializált intenzív újszülött-koraszülött osztályok feladata. A légzési elégtelenség tünetei a legfeltűnőbbek. Egyre fokozódó, extrém (akár 100/min frekwenciát is meghaladó) tachypnoe jelentkezik. A maximális erő kifejtés jeleként a belégzés alatt a szegycsonttáj paradox módon mélyen besüpped, a kis csecsemő sajátos nyögdecéslő (grunting) hangot hallat. (Hamarosan a cyanosis igen kifejezetté válik, a tachypnoét apnoés periódusok szakítják meg.) A betegek segítség nélkül 70—80 %-a 24—28 órán belül meghal. De a kórkép sikeres átvészelése semmi maradvánnyal nem jár.

A Röntgen eltérés jellegzetes. A tüdőmezőkben reticulogranuláris homály látható az egész tüdőfelszínen, amiben egyre jobban előtűnik a bronchusrendszer légtartó képe (levegőbronchogram). Laboratóriumi jelként a betegséget szabályszerűen metabolikus acidosis kíséri. *Astrup* zseniális mikro- vér sav-bázis methodikájának gyakorlati hasznosságát a klinikumban ez a beteganyag bizonyította elsőként. Hadd utaljak mindjárt az első sikeres *Usher*-féle alkali glucose terápiára (*Usher* 1959). Az alkalizáló kezelés rendszeressé válásával egyben kiesett a kezünkől a betegség súlyossági foka sav-bázis adatok útján való ellenőrzésének igen érzékeny eszköze. De még biztosabb módszerré vált ennél az art. vér O_2 -tensiójának rendszeres kontrollja. A betegség súlyosságával párhuzamosan egyre nagyobb O_2 koncentrációjú belégtett levegővel lehet az arteriás vér P_{O_2} -értékét a kritikus 50 Hgmm szint felett tartani. Ehhez köldökarterián keresztül állandó katheter behelyezése és az arteriás vér P_{O_2} értékének legalább 4 óránkénti folyamatos kontrollja szükséges.

Saját osztályunkon harmadik éve rendszeressé vált ezen gyakorlat (*Murányi* 1976) meggyőzött arról bennünket, hogy ennek igen nagy a haszna.

Az elmondott klinikai és laboratóriumi tünetek már jelzik a pathophyziologiai folyamat jellegét, éspedig a ventilatio-perfusio zavarát. Ezek szerint valami eltereli a tüdőben keringő vért a lélegző alveolusok felől. A jelenséget leírók, *Chu* és *mtsai* (1967) indirekt bizonyítékkal is szolgáltak ahhoz, hogy annak hátterében a tüdőerek humoralis hatásra megváltozott reaktivitása szerepel. Így már el is jutottunk a vérkeringés anomáliához és az azzal szoros kapcsolatban levő pathológiás humorális hatások problémájához, amiről még később lesz szó. E szempontok további megvilágítása előtt azonban térjünk még vissza a vezető pulmonalis tünetekhez. A betegek súlyos dyspnoéja a légsere lebonyolításához rendkívüli teljesítményt igénylő munkatöbblet tünete. A légzési munka a nyugalmi állapot ötszörösét is meghaladhatja. Ezen a ponton való hatással, a légzési munkatöbblet helyettesítésével vált szerves részévé az RDS terápiájának a gépi mesterséges lélegeztetés a speciális célra adaptált különleges respirátorokkal (*Cooke* és *mtsai* 1967). Megint csak az art. P_{O_2} kontroll teremtett tisztább helyzetet az indikációban is. Ilyen lehetőségek birtokában egyre több már a sikeresen kezelt esetek száma.

Pathophysiológiai téren, de most már biochemiai jelleggel alapvető jelentőségű volt az RDS kutatásban a tüdő alveolust bevonó felszínaktivitást csökkentő anyagnak az ún. *surfactantnak* a felfedezése (*Avery és Mead 1959*). A tüdő alveolusok egyes speciális sejtjei termelik ezt a lipoprotein természetű anyagot, aminek a hiányában az alveoláris felszín vizes közegében a nagy felszínaktivitás kipréseli a levegőt a tüdőből.

Az RDS-el való kapcsolat nyilvánvaló, mert itt a *surfactant* akár teljesen eltűnhet a tüdőből. Ilyen alapon egyenesen azt javasolják, hogy a betegséget tüdő *surfactant*-hiány szindrómának nevezzük.

A kérdéssel kapcsolatos intenzív kutatás eredményeképpen tudjuk, hogy a *surfactant* termelődés a foetális élet 24. hetében indul csak meg. Ez éppen az a minimális gestációs idő, amivel koraszülött felnevelése egyáltalán lehetséges. De a termelés a 35. terhességi hétig még elégtelennek tekinthető.

Nagy gyakorlati haszonnal járt a *surfactant* anyagi természetének megközelítő kiderítése, majd ennek nyomán a mennyiségi meghatározás lehetőségének kidolgozása. A *surfactant* jelenléte, termelődésének üteme, *in vivo* is tanulmányozható a koraszülött garatváladékában (*Gluck és mtsai 1972*). Gyakorlati szempontból fontosabb az a körülmény, hogy a *surfactant* a magzatvízbe is bekerül, így a vizsgálat igen megbízható jele a magzat érettségének (*Gluck és mtsai 1971*). Ezért ma már electív császármetszések előtt a mindennapi szülészeti gyakorlatban is kötelező ilyen módon tájékozódni a magzat érettségi fokáról, illetve ha a szülés bekövetkezését már nem lehet megakadályozni, biztos prognoszt lehet az újszülött felől mondani, amint ezt a klinikánkon történt vizsgálatok is megerősítették (*Boda M. 1977.*), erre a célra a már megszületett újszülött gyomornedve is alkalmas, mert az a születés után $\frac{1}{2}$ óráig *practice amniális* folyadékot tartalmaz (*Jerry és Evans 1975*).

Kezelés szempontjából nem vált be az a kézenfekvő lehetőség, hogy kész felszínaktív anyagot juttassunk a tüdőbe, (*Robillard és mtsai 1974*) de annál több várható a *surfactant* termelés gyógyszeres inductiójától. Kiderült, hogy ez a hatás áll a háttérben annak a régi megfigyelésnek, hogy a heroin élvező terhesek emiatt egyébként mindenben hátrányos helyzetben levő újszülöttjein nem jelentkezik RDS. Ez idő szerint a széles gyakorlat számára alkalmas, sőt kötelező a megindult koraszülésnek, ha lehet, gyógyszeres megállítása, ill. legalábbis retardálása, majd cortisonnal vagy egyéb szerrel (*Liggins és Howie 1972*) a magzati érettség, a *surfactant* termelés indukciójára irányuló serkentése.

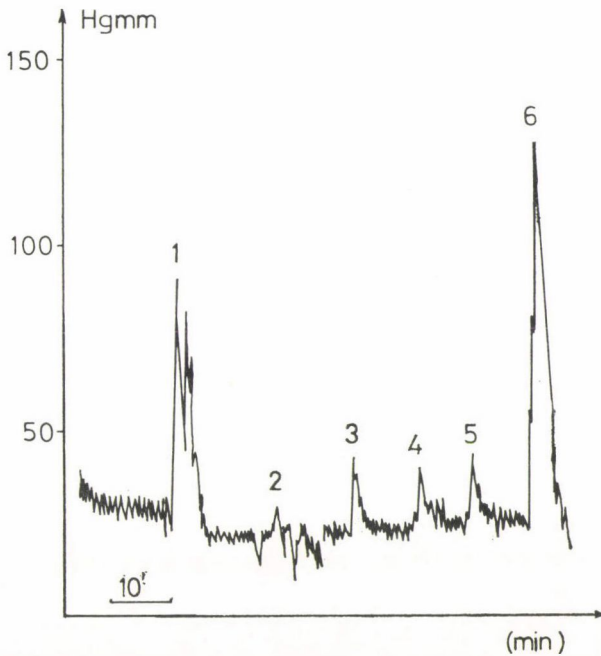
De ha tovább feltesszük a kérdést: minek a következménye a *surfactant* hiány, mindjárt világossá válik, hogy ez is már következményes jelenség. A *surfactant* szintézist bizonyítottan súlyosan károsítja hypoxia, ennek következménye: az acidosis, az oxydatív anyagcsere substrat hiánya és metabolikus produktumainak felhalmozódása. Az egyszer elszenvedett hypoxia, múló asphyxia következményei tartósak, mivel vizsgálattal (*Boda és mtsai 1970*,

Holden és *mtsai* 1972) igazolt humorális hatások, keringésben levő mediátorok útján a szervezet vérkeringése redisztribúciója jön létre, amire a magzat jórészt éppen az art. umbilicalis és a ductus arteriosus érszakaszok egyedülálló funkcionális sajátosságai folytán — különösen érzékeny. A sokféle, jórészt ismeretlen hatóanyag közül a noradrenalinét — általában a katecholaminokét, a bradykininét (*Eltherington* és *mtsai* 1968) és a prostaglandinokét (*Heymann* és *mtsai* 1976) már bebizonyították. Ilyen hatások érzékeltetésére szabad legyen hazai és saját vizsgálatok alapján néhány példát említeni.

Sapirstein rubidium izotópos technikáját a speciális viszonyokra alkalmazva mi vizsgáltuk először terhes nyulak foetusainak szerveiben a véreloszlás viszonyait zavartalan terhesség közben, majd demonstráltuk a vérkeringés hatalmas átállását, ami ehhez képest a születés után az extrauterin életben bekövetkezik, majd pedig hypoxia hatására a viszonyok újból megváltoznak, mégpedig ismét a foetális viszonyokéhoz válnak hasonlóvá (*Boda* és *mtsai* 1970). Exteriorizált, tehát az uterussal, placentával való összeköttetésben meghagyott és így világrahozott tengerimalac foetusokon végzett kísérleteinkben jól megfigyelhető a légzés beindulása után a köldök arteriák spontán záródása. De hypoxia hatására a már korábban elzáródott köldökerek újból megnyílnak, ismét a foetális helyzetnek megfelelő keringés áll elő. De, hogy a vér O_2 tenziója csökkenésén kívül ebben humorális hatásnak is szerepe van, azt az bizonyítja, hogy ha a hypoxia helyett asphyxiát alkalmaztunk, azaz a pulmonális légcserét és a köldök leszorításával a placentáris vérkeringést együtt akadályoztuk meg, majd az akadályokat megszüntettük, a köldökerek szintén megnyíltak, sőt tartósan nyitva is maradtak, pedig az erekben az időközben megindult pulmonális gázcsere révén O_2 -ben szaturált vér keringett (*Boda* és *mtsai* 1976). Ez a kísérlet egyben biológiailag olyan egyedülálló helyzetet hozott létre, amikor a foetus, vagy újszülött három vérkört: systémást, pulmonalist és placentárist egyidejűleg tartott fönt. A hatást humán anyagon *in vitro* kísérletben tovább vizsgáltuk (*Boda* és *mtsai* 1976a). Humán RDS esetekből származott a vérsavó, illetve annak fehérjementes ultrafiltrátuma és humán eredetű volt a testmodell is. Emberi köldökzsínór-arteria túlélő szervpreparátumán azt találtuk, hogy míg a normál szerum jelentős kontrakciót váltott ki, a hypoxiás RDS vérsavó inkább gátolta az O_2 -re bekövetkező contractiót, annak ellenére, hogy ugyanaz az anyag nyúlful arteria testben hatalmas katecholamin emelkedésnek megfelelő pressor reakciót adott (1. ábra). Az észlelés jelentőségét az adja meg, hogy lényegében ugyanígy reagál a ductus arteriosus Botalli is, mint a köldökartéria. Azóta tudjuk, hogy ez a hatás prostaglandin hatás, éspedig a prostaglandin E hatása. Az is ismeretes már, hogy emiatt a vérkeringés egésze átrendeződik (*Levin* és *mtsai* 1976). Az így előállított állapotot persistáló foetális keringés szindrómájának nevezik, (*Gersony* és *mtsai* 1976) sőt megjelentek az első beszámolók a prostaglandin antagonistá inometacin kedvező therápiás hatásáról (*Heymann* és *mtsai* 1976), ill. sebészeti

úton történő ductus ligaturákról szóló beszámolókról is olvashatunk (*Thibeault* és *mtsai* 1973).

Az RDS hajlamot fokozó lényeges, egyben könnyen elhárítható tényező az újszülötteket egyébként mindig érő hideghatás. Szegedi munkacsoportunk vizsgálatai (*Pintér* és *mtsai* 1971) tárták fel ebben a közvetlen postnatalis időszak jelentőségét és a stressz-hatás meglepően nagy fokát és a vér pufferkapac-



1. ábra Egyenletesen perfundált art. umbilicalis regisztrált nyomásváltozása 0.5 ml normál szérum ultrafiltratuma (1 és 6), respiratio distress syndromás (4) és malignus tracheobronchitis miatt hypoxiás betegek (2 és 3) szérum ultrafiltratuma hatására, perfúziós nyomás változás 50 μ g acetylcholin hatására (5). Áramoltatás módosított *Krebs-Ringer* oldattal 4 ml/min sebességgel. A perfúziós oldat pH-ja 7.45, pO_2 értéke 150 Hgmm

itásának egyedül ebből a körülményből adódó beszűkülését. És azt, hogy hogyan kapcsolódik mindez a keringés redistribúciójához, azt a pécsi pathophysiológiai munkacsoport barnazsírsvövetre vonatkozó vizsgálatai, majd *Heim* és *Hull* (1965) újszülötteken végzett idevágó adatai mutatják be. Ezekből tudjuk, a hideg hatásra noradrenalin közvetítéssel a keringő térfogat jelentős hányada terelődik a barnazsírsvövet felé, az itt igen nagy O_2 fogyasztással járó kémiai hőtermelést szabad zsírsavaknak a vérbe való tömeges beáramlása követi. Az újszülötteknek az acidosis iránti különleges érzékenységeinek magyarázatát pedig *Kerpel-Fronius* és *mtsainak* (1969) az újszülött-

méginkább a koraszülöttvese nagyon is limitált kompenzáló képességére vonatkozó vizsgálatait adták meg.

A kórfolyamatokra vonatkozó, számos objektív kutatási eredményen alapuló kép felvázolása után a therápiás lehetőségek önként adódnak, már röviden is vázolhatók. Egyik sem specifikus, egyben mindegyik a hypoxia és következményei elhárítását, a szervezet saját reparációs folyamatainak megsegítését szolgálja különböző megközelítéssel. A kontrollált O_2 therápia, az alkalizáló kezelés, a gépi mesterséges lélegeztetés helyéről és jelentőségéről már szóltunk.

A súlyosabb esetek kezelésére alkalmazott módszerek közül a legtöbbet ígérő, a legszélesebb körben alkalmazott eljárás a folyamatos pozitív nyomású légzés, ill. lélegeztetés (CPAP), szerintem is helyesebb megjelöléssel, tüdődisztendáló kezelés (Gregory és mtsai 1971). A beteg adagolt túlnyomással szembeni légzését — természetesen ellenőrzött mennyiségben O_2 -tartalmú párák, steril levegővel — különböző technikával oldják meg. Magunk a ballon módszert (Barrie 1973) találtuk legcélszerűbbnek. Az eljárás, több nem lényegtelen egyéb hatás mellett a disztendáló hatás révén ellensúlyozza a tüdő collapsushajlamát, meggyőzően emeli az art. P_{O_2} -t. Bizonyos, hogy ezzel tovább lehet javítani az eredményeket. Hátránya, hogy a szövődmények gyakoriak és súlyosak lehetnek, így ezek elhárításához való felkészültség és a kezelés már különleges eszközös és személyi feltételeket kíván. Ezért, egyöntetű álláspont szerint csak ilyen felkészültséggel szabad a kezelést alkalmazni. Örömmel szólunk az Eü. Minisztérium legutóbbi éveken tett nagyszabású akciójáról, amellyel az ún. PIC központok hálózatával a feltételeket fokozatosan az egész országban megteremtette.

Magunk hasonló indikációs körben a peritoneális dialysis kezelést ajánlottuk és dolgoztuk ki (Boda és mtsai 1971). A kezelés hatásmódja a homeostasis külön folyadék és elektrolyt terhelés nélküli hatásos biztosítása, hypoxiás metabolitok és humorális vasoactív anyagok eliminációja (Boda 1974, Boda és mtsai 1974). A pathomechanizmusra vonatkozóan előbb vázoltak és számos egyéb adat alapján az eljárás theoretikusan teljesen megalapozott és a gyakorlat számára több szempontból előnyös. Fontos volt tehát hatásosságának az ez idő szerint leghatásosabbnak tartott disztendáló kezeléssel való összehasonlítása. Ezt a két módszerrel kezelt betegcsoportokon randomizált kontroll vizsgálatokkal, sokoldalúan ellenőrzött módon el is végeztük. Most van alkalmunk elsőként hírt adni ezek eredményeiről. Az eredményeket az I. és a II. táblázat foglalja össze. Ezek szerint állítható, hogy a két módszer egyenlő mértékben hatásos a súlyosabb RDS esetek kezelésében. Mivel a dialysis kezelés egyszerűbb, olyan intézetek részére is ajánlható, ahol a CPAP kezeléshez szükséges magas fokú személyi és eszközös feltételek nem állnak rendelkezésre.

Végeredményben szerintünk nem szükséges, hogy egymást kizáró konkurrens kezelési lehetőséget lássunk a két eljárásban. Abból a tényből, hogy a

I. Táblázat

PD-kezelt és CPAP-kezelt RDS-es koraszülöttek klinikai adatai

	PD-csoport	CPAP-csoport
Esetek száma	22	24
Születési súly gm ± SD	2063 ± 446	1958 ± 440
Gestációs idő hét ± SD	31,8 ± 3,9	31,4 ± 2,0
Nemek aránya fiú/lány	11/11	18/6
PaO ₂ a PD vagy CPAP kezelés megkezdésekor Hgmm ± SD	83,1 ± 14,5	76,0 ± 15,7
PIo ₂ a PD vagy CPAP kezelés megkezdésekor Hgmm ± SD	428 ± 129	404 ± 108
A betegség kimenetele él/meghalt	17/5	17/7
Respirátorral kezelt/ebből meghalt	6/5	11/7
Respirációs kezelés tartama, nap ± SD	0,57	2,69
A PD vagy CPAP kezelés tartama a gyógyult esetekben, óra ± SD	45,9 ± 12,2	42,6 ± 35,8

II. Táblázat

Szövődmények és halálokok a PD és CPAP csoportokban

	PD-csoport	CPAP csoport
	él/meghalt	
Technikai szövődmény	6/0	3/1
Passage zavar	2/0	1/0
Pneumothorax	2/2	4/2
Tüdővérzés	2/2	1/1
Aspiratio-pneumonia az RDS reparatója után	2/1	6/0
Lethalis kimenetel az RDS progressiója miatt	0/0	4/4

PD és a CPAP kezelési módszer más-más támadásponton segít a szervezet spontán reparációs folyamatának javításában, logikus lehetőségként merül fel a két módszer kombinálása. Ilyen tapasztalatokkal már rendelkezünk is. A benyomások igen kedvezőek. Jelenlegi vizsgálataink már annak eldöntésére irányulnak, hogy van-e további előnye a két kezelési módszer kombinálásának.

Ilyen kezelések birtokában az RDS halálozás az eredeti 70—80 % helyett legfeljebb 10 %-ra visszaszorítható. Változatlanul szükséges más, még hatásosabb és egyszerűbb kezelés keresése, de az igazi megoldás itt is a prevenció lesz. Az ehhez vezető út a pathológiai folyamatok még világosabb megismerése, a kutatómunka folytatása.

Összefoglalás

Az újszülöttek hyalin membrán betegsége, klinikai néven respiratiós distress szindrómája újabban felismert tünetcsoport. A kórkép pathológiájának kutatásában elért haladás a csecsemőhalálozás egyik legjelentősebb komponensének megoldásához nyitotta meg az utat, egyben az új eredmények általános pathológiai szempontból is fontosak.

A fő pathológiai tényezők: hypoxia, légzési elégtelenség, a pulmonális keringés zavara, az alveoláris felszínbevonó lipid termelésének elégtelensége, vesefunctio zavar, a véreloszlás szervezeten belüli megváltozása.

A különböző pathológiai folyamatok hátterében lényeges tényező az erek humorális hatásokon alapuló rendellenes reaktivitása.

A kezelés eszközei: kontrollált O₂ thérapia, alkalizáló kezelés, gépi mesterséges lélegeztetés, tüdő disztendáló (CPAP) kezelés és peritoneális dialysis. Valamennyi a szervezet saját reparatiós folyamatainak megsegítését szolgálja különböző megközelítéssel.

IRODALOM

- Avery, M.E. és Mead, J.: *Amer. J. Dis. Child.* **97**, 517 (1959).
 Barrie, H.: *Lancet* **2**, 851. (1973).
 Boda, D.: *Orvostudomány* **25**, 128 (1974).
 Boda, D., Bélay, M., Eck, E. és Csernay, L.: *Biol. Neonat.* **18**, 71 (1970).
 Boda, D., Murányi, L., Altorjay, I. és Veress, I.: *Acta Paediat. Scand.* **60**, 90 (1971).
 Boda, D., Murányi, L., Eck, E. és Szilágyi, M.: *Pediatrics* **53**, 950 (1974).
 Boda, D., Murányi, L., Eck, E. és Endreffy E.: *Z. Geburtsh. u Perinatologie*, **180**, 112 (1976).
 Boda, D., Endreffy, E. és Murányi, L.: *Acta Paediat. Ac. Sci. Hung.* **17**, 227 (1976. a).
 Boda, M.: *Orvosi Hetilap* **118**, 319 (1977).
 Chu, J., Clements, J.A., Colton, E.X., Klaus, M.H., Sweet, A.Y. és Tooley, W.H.: *Pediatrics* **58**, 1709 (1967).
 Cooke, R., Lunding, M., Lomholt, N.F., Ussing, M., Zachman—Christiansen, B. és Friis—Hansen, B.: *Acta Paediat. Scand.* **56**, 498(1967).
 Eltherington, L.G., Stoff, J., Hughes, T. és Melmon, K.L.: *Circul. Res.* **22**, 747 (1968).
 Gersony, W.M., Morishima, H.O., Daniel, S.S., Kohl, S. Cohen H. és Brown, W.: *J. Pediat.* **89**, 631 (1976).
 Gluck, L., Kulovich, M. és Borer, R.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **109**, 440 (1971).
 Gluck, L., Kulovich, M.V., Eidelman, A.J., Cordero, L., és Khazin, A.F.: *Pediat. Res.* **6**, 81 (1972).
 Gregory, G.A., Kitterman, J.A., Phibs, R.H., Tooley, W.H. és Hamilton, W.K.: *New Engl. J. Med.* **284**, 1333 (1971).
 Heim, I. és Hull, D.: *J. Physiol.* **181**, 60 (1965).
 Heymann, M.A., Rudolph, A.M. és Silverman, N.H.: *New. Engl. J. Med.* **295**, 530 (1976).
 Holden, K.R., Young, R.B., Piland, J.H. és Hurt, W.G.: *Pediatrics* **49**, 495 (1972).
 Jerry, I. és Evans, H.E.: *New. Engl. J. Med.* **292**, 1113 (1975).
 Kerpel-Fronius, E., Varga, F. és Bata, S.: *Arch. Dis. Childh.* **39**, 473 (1969).
 Levin, D.L., Heymann, M.A., Kitterman, J.A., Gregory, G.A., Phibs, R.H. és Rudolph, A.M.: *J. Pediat.* **89**, 626 (1976).
 Liggins, G. és Howie, R.: *Pediatrics* **50**, 515 (1972).
 Murányi L.: *Orvosi Hetilap* **117**, 2786 (1976).
 Pintér, S., Kovács, L., Szöllösi, F., Sztanó, P. és Boda D.: *Acta Paediat. Ac. Sci. Hung.* **12**, 59 (1971).
 Robillard, E., Alerie, K., Dagensis-Perusse, F., Basil E. és Gilbeault, A.: *Canad. med. Assoc. J.* **90**, 55 (1974).
 Thibeault, D.W., Emmanouilides, G.C. és Nelson, R.J.: *J. Pediat.* **86**, 120 (1975).
 Usher, R.: *Pediatrics* **24**, 562 (1959).