

ANGIOLOGÍA

VOL. XXIV

NOVIEMBRE-DICIEMBRE 1972

N.º 6

Investigación acerca del efecto del nicotinato de xantinol sobre la irrigación de la musculatura de las extremidades y de la piel (*)

NORBERT KLÜKEN y HENNING SCHMIDT

Servicio de Angiología del Klinikum Essen de la
Universidad del Ruhr, Bochum
(Director: N. Klüken)
Alemania

En estos últimos años, en clínica general, en el tratamiento conservador de las enfermedades vasculares ha aumentado el interés por las sustancias vasoactivas; aumento referible, en parte, al constante incremento de las angiopatías y, en parte también, al poco satisfactorio resultado del tratamiento de los procesos que cursan con oclusión. Es por ello, que en la investigación terapéutica se advierte una tendencia a la búsqueda de nuevos compuestos químicos con propiedades vasoactivas.

La valoración de los resultados terapéuticos de las enfermedades vasculares crónicas oclusivas, de antemano de curso imprevisible, resulta problemática por diversos motivos. Pero en el presente trabajo no vamos a ocuparnos de los pros y contras del tratamiento vasodilatador (26). Dada la mencionada dificultad de objetivar un resultado terapéutico en la esfera clínico-empírica, se hace preciso por tanto, comprobar experimentalmente la acción farmacodinámica de dichas sustancias, a fin de deducir conclusiones respecto a su aplicación clínica. Con respecto a la indicación de un vasodilatador es también de gran importancia que su acción se ejerza sobre los vasos de la musculatura o sobre los de la piel. Con objeto de poder hallar respuesta a este interrogante, parece en especial adecuado el método de **Schröder** de medida de la presión capilar (50, 51, 52, 53).

La sustancia empleada en nuestras investigaciones es un compuesto químico derivado de la xantina y del ácido nicotínico, cuya denominación química es: 7-2-hidroxi-3 (N-2-hidroxietil-N-metilamino) propil-1,3-dimetilxantin-piridin-3-carboxi-

(*) Original en español.

lato. (Nicotinato de xantinol). De ello se deducen los dos componentes principales del fármaco: la base de xantinol y el ácido nicotínico.

Spies y colaboradores (57) informaron por vez primera, en 1938, acerca de la acción vasodilatadora del ácido nicotínico. Esta acción fue confirmada después por diversos autores (7). Cuando se administra ácido nicotínico se produce una acentuada hiperemia en la cabeza, cuello, extremidades superiores y zona superior del tórax (44), con elevación de la temperatura cutánea y sensación subjetiva de calor. Esta hiperemia, que aparece muy pronto tras la inyección endovenosa del ácido nicotínico y que desaparece con distinta rapidez según los individuos, por lo general a los diez minutos (7), se debe a un ensanchamiento de la corriente sanguínea terminal y a la apertura de anastomosis arteriovenosas (49).

Altschul y otros informaron, en 1958, acerca de la capacidad del ácido nicotínico en disminuir los lípoides séricos (46). Tal propiedad depende de la dosis del medicamento, siendo asimismo proporcional a la cifra inicial de los valores de colesterol sérico. Este efecto se explica de distinta manera por los diversos autores, bien por influencia sobre la fagocitosis de colesterol a través del sistema reticuloendotelial (45), por estimulación de los fermentos respiratorios (24) o por aumento de formación de oxicolesterol (2) que es eliminada con mayor facilidad. En la experimentación animal cabe demostrar también que elevando la dosis de ácido nicotínico se activa la fibrinolisis (34, 67). Quizás «*in vivo*», en la pared vascular, este ácido desplaza el equilibrio entre formación de fibrina y fibrinolisis en favor de esta última.

Teniendo en cuenta que los derivados de la xantina figuran entre los estimulantes más efectivos del conjunto del sistema nervioso central, hay que admitir esta acción en el derivado de la xantina presente en el preparado en cuestión y que ejercería sobre todo una estimulación de los centros medulares de la respiración, vasomotores y del vago.

Resumiendo las propiedades farmacológicas de la sustancia empleada por nosotros resulta lo siguiente:

1. Aumento de la irrigación periférica (4, 6, 10, 31, 36, 56).
2. Regulación del nivel lípido en suero (24, 33, 34).
3. Activación de la fibrinolisis (3, 16, 22, 33).
4. Aumento del riego cerebral, que, sin embargo, es juzgado de distintos modos (8, 9, 27, 33, 34, 59).
5. Ensanchamiento de las arterias coronarias (5, 28).

METODO

A fin de poder captar las variaciones de riego en las extremidades superiores nos pareció en especial adecuado el método preconizado por **Schröder** (52), ya que permite medir la irrigación de la piel y de la musculatura de las extremidades. Frente a la plethysmografía de cierre venoso, ofrece la ventaja de utilizar menos aparatos y la posibilidad de demostrar aisladamente la irrigación del antebrazo y de la mano. La diferencia entre ambos métodos estriba en que la plethysmografía de cierre venoso registra el aumento de volumen cuando se interrumpe el reflujo venoso, mientras que el método que aquí empleamos registra, en cambio, el aumento de presión. Ello presupone, naturalmente, que se hallen relajadas

las paredes de los capilares a fin de que las variaciones de presión no estén influenciadas por la tensión propia de la pared.

Al explicar la técnica de medida nos limitamos a describir la del antebrazo, ya que la de la mano es análoga.

Se rodea la circunferencia de la parte superior del antebrazo con una cinta de metal que ejerza una presión de 25 mmHg. Esta presión relaja las paredes de los capilares, de las vénulas y de las venas (presión de descarga).

En consecuencia, durante la compresión ejercida sobre el reflujo venoso el aumento de repleción de los vasos no se manifestará por un aumento de la tensión de la pared del vaso, sino por un aumento de la presión del tejido encerrado en la cinta metálica. Los cambios de presión se registran por medio de un dispositivo indicador de presiones situado en la cinta metálica. La compresión del reflujo venoso se logra mediante un manguito que se coloca en el brazo a una presión de 70 mmHg (53). Con la condición previa de que el aumento de presión corresponda a un determinado volumen de gradación, se puede calcular el volumen de sangre que ha fluido, a partir del aumento de presión y de la magnitud de volumen calibrado. Este último, como magnitud de referencia, es provocado por compresión desde fuera. Aunque esta tesis no es demostrable con precisión definitiva, puede considerarse con gran probabilidad como exacta, según Schröder, pues en comparación con el volumen total del tejido del brazo comprendido en la cinta de metal se trata de volúmenes muy pequeños que se distribuyen, durante la presión y el calibrado, por los tejidos o la perifería, dejando que los tejidos rodeados se desvien en la misma dirección, la del eje longitudinal de las extremidades.

Sobre la descripción del aparato y la secuencia de la medición, tal como se realiza en el Servicio de Angiología de Essen, se ha tratado en repetidas ocasiones (Klüken y Ulrich, 38; Klüken y Grobe, 39; Wilp, 63). Lo mismo podemos decir de la curva de medida y el gancho de calibrado.

Cálculo del volumen de calibrado y determinación de la cantidad de riego.

En el texto que sigue utilizamos estas abreviaturas:

U = Perímetro del sector de medida del brazo.

V₁ = Volumen tras el calibrado en el sector de medida.

V₂ = Volumen en el sector de medida antes del calibrado.

El volumen de calibrado se calcula, pues, según la igualdad

$$EV = V_1 - V_2$$

Los volúmenes (volúmenes de tejidos en el sector de medición, rodeados por el manguito de anchura B), se expresan por la igualdad siguiente

$$V = \pi r^2 B$$

Ya que, en esta igualdad, r supone una incógnita, a partir de la fórmula

$$U = 2\pi r$$

calculamos

$$r = \frac{U}{2} \pi$$

Teniendo en cuenta un valor 0,05 correspondiente a la intensidad del causante del gancho de calibrado (expresada en cm), resulta que

$$V_1 = \frac{(U + 0,05)^2 B}{4 \pi}$$

o bien, dejando de tener en cuenta el valor 0,0025 B

$$V_1 = \frac{U^2 B + 0,1 U B}{4 \pi}$$

De modo análogo, se puede expresar V_2 mediante la fórmula siguiente

$$\frac{U^2 \cdot \pi B}{4 \pi^2}$$

El volumen de calibrado se deduce, por lo tanto, así

$$EV = \frac{U^2 B + 0,1 U B - U^2 B}{4 \pi} = \frac{0,1 U B}{4 \pi}$$

Si se dividen las cifras así halladas, y correspondientes al volumen de calibrado, por el tiempo (t), en el que la curva alcanza la altura del gancho de calibrado, se obtiene la intensidad de flujo mediante la igualdad

$$EV/\text{seg} = \frac{0,1 U B}{4 \pi t} \quad \text{o bien} \quad EV/\text{min} = \frac{0,1 U B \times 60}{4 \pi t}$$

Esta cifra indica el flujo de riego del tejido rodeado por el manguito. A fin de poder expresar el riego piel-músculo por 10 ml, es preciso el siguiente razonamiento:

Mientras que el volumen V_2 es irrigado por un volumen conocido de sangre ($B V_b$), con arreglo a la igualdad $V_2 = \frac{U^2 \pi B}{4 \pi^2}$, 100 ml de tejido son irrigados por un volumen desconocido de sangre ($B V_x$).

$$B V_x = \frac{B V_b / \text{min} 100 \text{ ml}}{V_2 (\text{ml})}$$

Ya que el volumen conocido (BV_b) corresponde al volumen de calibrado (EV), y teniendo en cuenta que

$$V_2 = \frac{\pi U^2 B}{\pi^2}$$

resulta

$$BV_x = \frac{\frac{0,1 U B \times 60 \times 100}{4 \pi t}}{\frac{U^2 B}{4 \pi}}$$

$$BV_x = \frac{0,01 U B \times 60 \times 100 \times 4}{4 \pi t \times U^2 B} = \frac{600}{U t}$$

Ya que la piel y el músculo, en la zona de antebrazo, tan sólo constituyen aproximadamente el 75 % de los tejidos abarcados por el manguito, correspondiendo el restante 25 % a hueso, tendones y tejido adiposo, es precisa la adición de este factor a la cifra correspondiente al riego de piel y músculo, si bien el riego de huesos, tendones y tejido adiposo es tan insignificante que puede ser omitido.

$$BV_x = \frac{600 + 200}{U t} = \frac{800}{U t} \text{ (ml/min/100 ml de tejido)}$$

Según **Cooper** y colaboradores (18), la proporción de la piel en el conjunto de tejidos piel-músculo del antebrazo es de 13 % (o bien, aproximadamente 15 %).

Para calcular la cantidad de riego en los dedos, se puede utilizar la fórmula siguiente:

$$BV_x = \frac{600}{U t}$$

deducida con arreglo a reflexiones idénticas.

En los dedos, predomina tanto la parte correspondiente a la piel sobre la correspondiente a los músculos, de tal modo que las magnitudes de riego halladas representan en gran medida el riego cutáneo (18).

A fin de suprimir otros factores perturbadores, en las condiciones experimentales se ha evitado incluso la estasis venosa debida al manguito del brazo, se eleva el brazo a la altura del corazón y se suprime en lo posible la actividad muscular. A fin de aclimatarse a la temperatura ambiente de 22°C, tras la instalación del aparato, se hacía reposar a los probandos, bajo control, durante media hora. Al cabo de este tiempo, se inscribían de dos a cuatro curvas de medida. A continuación, se realizó la inyección intravenosa de nicotinato de xantinol

en la vena cubital. Inmediatamente después, con un intervalo de diez minutos, es decir, a los 10, 20 y 30 minutos después de la inyección, se inscriben otras curvas de medida. Con cada una de estas curvas se inscribe también la de calibrado.

Como hemos podido comprobar en investigaciones previas, una repleción venosa muy intensa influye desfavorablemente sobre el trayecto de la curva. La curva muestra, al principio, una subida más acentuada que en su sector final, lo cual está determinado por un reflujo de sangre a partir de las venas del brazo al colocar el manguito compresor. También se han tenido en cuenta estos factores perturbadores.

RESULTADOS

En las figuras 1 y 2 se exponen las cifras calculadas a partir del trayecto de las curvas. La figura 1, muestra las cifras correspondientes al riego muscular; la figura 2 expresa las cifras correspondientes al riego cutáneo. En ambos casos, las ordenadas señalan los porcentajes y las abscisas las magnitudes de riego (en ml por minuto por 100 ml de tejido), subdivididas en diversos grupos.

Las clases 1 a 4 comprenden las siguientes magnitudes de riego:

- 1 = 0 — 2,99 ml/min/100 ml de tejido
- 2 = 3 — 6,99 ml/min/100 ml de tejido
- 3 = 7 — 10,99 ml/min/100 ml de tejido
- 4 = 11 — infinito ml/min/100 ml de tejido.

Las cifras romanas caracterizan los siguientes grupos: I — IV, significando:

- I = antes de la inyección
- II = 10 minutos después de la inyección
- III = 20 minutos después de la inyección
- IV = 30 minutos después de la inyección.

DISCUSION

El riego de las extremidades y sobre todo de las partes acras está sometido, incluso en condiciones fisiológicas, a extraordinarias oscilaciones. Esto es válido, en primer término, para el riego cutáneo de las extremidades acras. En experimentos como los realizados por nosotros desempeña, por tanto, un papel decisivo la situación vascular de partida (36, 37). Teniendo en cuenta los hechos mencionados, para nuestras investigaciones elegimos principalmente pacientes con una situación reactiva acropoiquiloterna del riego cutáneo. Los resultados logrados se pueden resumir del modo siguiente:

En la representación del riego muscular (fig. 1), la primera columna, que comprende los resultados de la medición de las magnitudes de riego de 0 — 2,99 ml por minuto referido a 100 ml de tejidos, se ha convertido en la más baja. Si la columna mostraba antes de la inyección una participación del 68 %, a los 10 minutos de haber injectado tan solo corresponde a un 8 %. El desplaza-

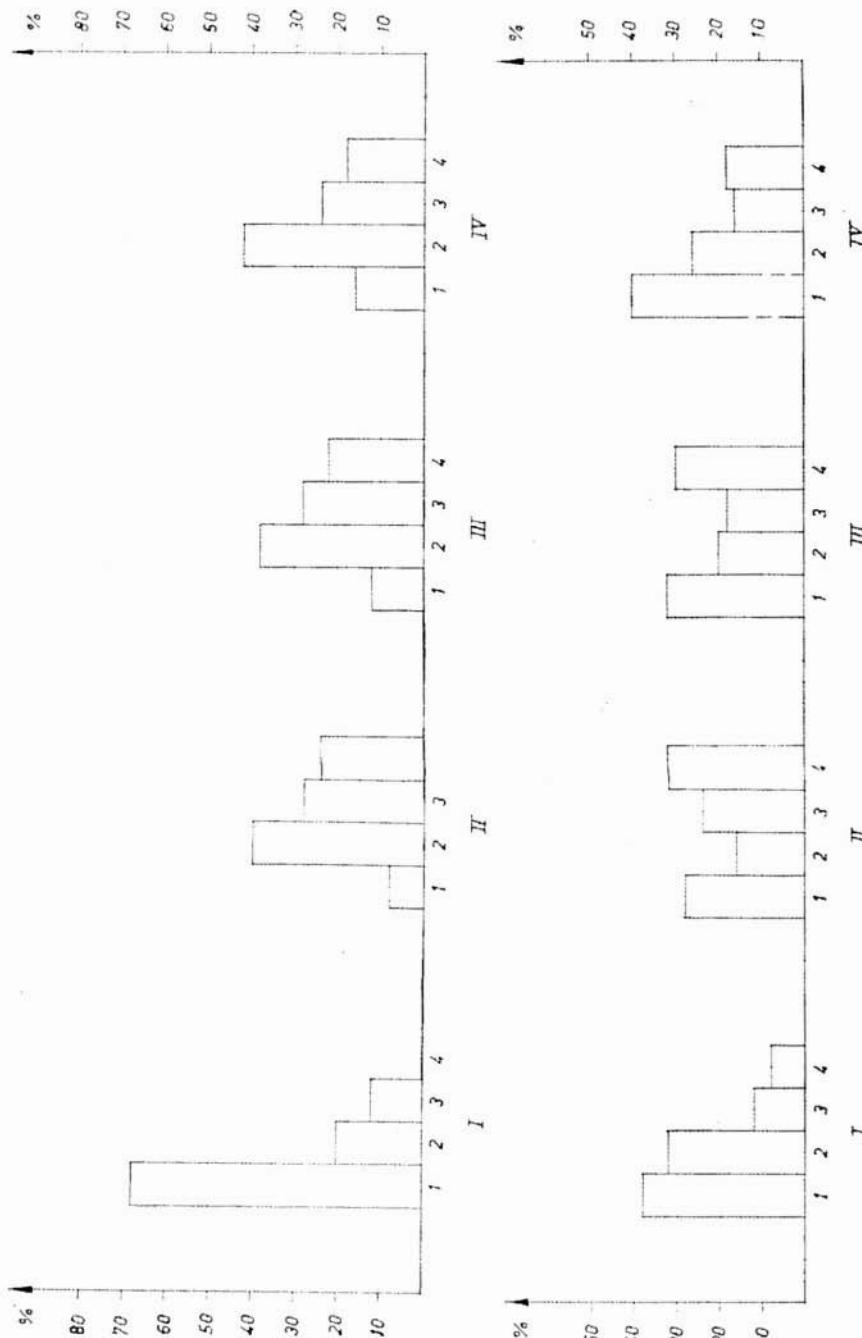


FIG. 1.—Representación del riego muscular.
FIG. 2.—Representación del riego cutáneo.

miento de los valores análogos de las restantes columnas, aparece del modo siguiente: La columna 2 comprende, antes de la inyección, un 20%; diez minutos después de la inyección, un 40%. La columna 3, antes de la inyección, un 12%; diez minutos después, un 28%. La columna 4 se eleva, desde 0% antes de la inyección, a un 24% a los diez minutos. Aparte de escasas variaciones, las columnas se comportan de modo análogo al cabo de 20 y de 30 minutos.

Contrariamente a las cifras correspondientes al riego muscular, las del riego cutáneo (fig. 2) no muestran, ni mucho menos, el mismo efecto de incremento.

Estos resultados permiten deducir que, tras administraciones intravenosas, se modifican esencialmente las circunstancias de riego que se miden en las extremidades superiores. Las cifras de irrigación, calculadas por 10 ml de tejido, muestran, análogamente a las figuras 1 y 2, elevaciones del 100% y más en los músculos, mientras que oscilan dentro de dimensiones menores en el sector circulatorio terminal de la piel. De todos modos, también aquí destaca, de forma convincente, el aumento del riego. El hecho de que el nicotinato de xantinol ejerza acciones más intensas sobre el riego de la musculatura que sobre el de la piel, implica importantes consecuencias desde el punto de vista clínico.

En el estadio II de las enfermedades oclusivas arteriales (48) (designadas antes como endoangiitis obliterante de Winiwarter-Buerger y arteriosclerosis obliterante), el dolor por sobrecarga destaca en primer plano dentro de la sintomatología clínica. Se manifiesta en diversas localizaciones, con arreglo al asiento de la oclusión; representando la llamada claudicación intermitente, como síntoma localizado en la región posterior de la pierna, una posibilidad entre muchas. El dolor por sobrecarga aparece en músculos en los que se verifica un acúmulo de productos metabólicos, tales como el ácido láctico. La mejoría subjetiva de las molestias, tras la administración de nicotinato de xantinol, tal como la señalan por lo regular los pacientes tras un tratamiento prolongado (25, 56), encuentra su explicación lógica en los resultados de nuestras investigaciones experimentales, como los hemos expuesto. Mediante un efecto selectivo sobre los vasos de la circulación terminal, junto con la dilatación vascular, varía también al mismo tiempo la permeabilidad de la pared vascular. Incluso cuando por la oclusión de vasos de mayor tamaño y por unas aún insuficientes posibilidades de incremento funcional de las colaterales no puede, desde el punto de visto farmacodinámico, ser aumentado en medida considerable el riego total de una extremidad, posee importancia la dilatación más intensa de los vasos de la circulación terminal, ya que la permeabilidad aumentada de las paredes vasculares que a ello va unida, sobre todo en el sector venoso de los capilares, hace posible un aumento del paso a la circulación de productos intermedios y finales del metabolismo muscular, y con ello, asimismo, el transporte de dichos productos. En los estadios III y IV de las enfermedades arteriales oclusivas posee también importancia el aumento de la irrigación cutánea. Según los resultados por nosotros obtenidos mediante el empleo del nicotinato de xantinol resulta posible retrasar o incluso impedir la formación de alteraciones cutáneas prenecróticas y necróticas, debiendo subrayar (19) que dicho tratamiento ha de ser considerado como una terapéutica de apoyo o coadyuvante, junto con otras medidas.

RESUMEN

Al estudiar la vasomoción empleando el método de Schröder, en 50 investigaciones aisladas se han obtenido los siguientes resultados mediante el empleo del nicotinato de xantinol:

1. El aumento de riego en el antebrazo, que corresponde en su máxima medida al aumento de riego muscular, muestra cuotas de incremento de 100 y más %. El evidente aumento de riego sanguíneo se puede poner aún de manifiesto al cabo de treinta minutos (al final de nuestros registros), en cuantía tan sólo ligeramente menor que al cabo de diez minutos.
2. Frente a ello, las cifras registradas en los dedos, y que representan la irrigación cutánea, hablan en favor de un aumento más llamativo de la irrigación, pero, sin embargo, inferior al aumento del riego muscular. A ello se añade que en dicho sector el efecto es de marcada índole pasajera.

En vista de esta acción comprobada experimentalmente del nicotinato de xantinol, nos parece lógico y justificado su empleo como tratamiento de apoyo en la terapéutica de las enfermedades oclusivas arteriales en estadios II, III y IV.

SUMMARY

Effects of xanthinol nicotinate on muscular and skin blood flow were studied using the method of Schröder. It was demonstrated that the drug increases both muscular and cutaneous circulation, the greater increase occurring in muscular blood flow. After these results the authors conclude that xanthinol nicotinate can be successfully employed as coadjuvant therapy in the treatment of occlusive arterial diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Allers, R. y Freund, E.: «Z. ges. Neurol.», 97:748, 1925.
2. Altschul, R.: «J. Amer. Med. Ass.», 166:822, 1958.
3. Amery, A.: «Symposium über Blutgerinnung», Brüssel 1960.
4. Bachmann, K.: «Med. Klinik», 60:1413, 1965.
5. Banse, H. J. y Zahnow, W.: «Münch. Med. Wschr.», 52:2035, 1958.
6. Bergh, R. van den; Pletsen C.; Hees, J. van: «Belgisch Tijdschr. voor Geneeskund» (1964), 14.
7. Bergmann, E.; Heidemann, G.; Thiele, D.: «Zschr. ges. inn. Med.», 8:99, 1953.
8. Birkmayer, W.; Seemann, D.; Zita, G.: «Münch med. Wschr.», 107:2410, 1965.
9. Bodecktel, G.: «Münch. med. Wschr.», 110:969, 1968.
10. Bollinger, A.: «Schw. med. Wschr.», 97:1225, 1967.
11. Brenner, G.: «Int. J. clin. Pharmacol.», 4:319, 1968.
12. Brenner, G.: «Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)», 17:1444, 1967.
13. Brenner, G.: «Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)», 18:11, 1968.
14. Brenner, G.: «Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)», 12:1970 (en prensa).
15. Brenner, G.: «Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)», 19:1974, 1969.
16. Bross, W.; Kuzuszek, W.; Masiak, M.; Kaluta, J.: «Med. Klinik», 62:755, 1967.
17. Condorelli, L.: «Schv. med. Wschr.», 78:923, 1948.
18. Cooper, K. E.; Edholm, O.K.; Mottram, R. F.: «J. Physiol.», (Lond.), 128: 158, 1955.
19. Donat, K.: «Med. Welt.», 2083, 1965.
20. Dresner, H.: «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 102:1, 1904.
21. Eckehoff, H. y Hafkenschill, K.: «J. Pharmacol. Exper. Therap.», 91: 362, 1947.
22. Fischbacher, W.: «Klin. Wschr.», 46:1000, 1968.
23. Foltz, E. I.; Rubin, A.; Steiger, W. A.; Gazis, P. C.: «Circulation», 2:215, 1950.
24. Frank, S. y Nasse, H.: «Med. Welt.», 96, 1961.
25. Genthoff, H.: «Med. Welt.», 47:2519, 1960.
26. Gillespie, J. A.: «The Lancet», 2:995, 1959.

27. Gottstein, U.: «Wien. klin. Wschr.», 81:441, 1969.
28. Gregorio, G. de; Buda A.; Fidecaro, A.: «La Riforma Medica», 79:937, 1964.
29. Gregory, J.: «J. Mental Sc.», 101:85, 1955.
30. Heim, E. y Storck, H.: «Therap. Umschau», 18:447, 1961.
31. Huber, F. B.: «Praxis», 55:950, 1966.
32. Imhof, P.; Imhof, M.; Eichenberger, E.; Laneuer, H.: «Schw. med. Wschr.», 89:736, 1959.
33. Kappert, A.: «Praxis», 50:861, 1961.
34. Kienholz, E.: «Med. Klin.», 60:1321, 1965.
35. Klein, K.: «Med. Welt», 20 (N. F.):2012, 1969.
36. Klüken, N.: Akrale Arteriolenreaktionsstypen in «Ann. Univ. Sarav. Med.», 7:203, 1959.
37. Klüken, N.: «Pflügers Arch.», 260:148, 1954.
38. Klüken, N. y Ullrich, B.: «Der Hautarzt», 20:261, 1969.
39. Klüken, N. y Grobe, D.: «Med. Welt», 20 (N. F.):2284, 1969.
40. Kraepelin, E. y Moch, A.: «Kraepelins psychol. Arb.», 1:378, 1896.
41. Krop, S.: «J. Pharmacol & Exper. Therap.», 82:62, 1944.
42. Maxwell, G. M.; Crumpton G.; Rowe, G. G.; White, D. H.; Castillo, C. A.: «J. Lab. & Clin. Med.», 54:88 1959.
43. Murdoch; Ritchie, J. en Goodman, L. S. and Gilman, A.: *The Pharmacol. Basis of Therapeutics*, Third Edition, 1965, 355.
44. Murphy, R. A.; Mc Clure, J. N.; Cooper, F. W.: «Surgery», 27:655, 1950.
45. O'Rully, P. O.; Demay, M.; Kotlowski, K.: «Arch. Gut. Med.», 100:797, 1957.
46. Parsons, W. B.: «J. Am. Geriatr. Soc.», 10:850, 1962.
47. Pellmont, B.: «Arch. exper. Path.», 199:274, 1942.
48. Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen 5. Aufl. Steinkopff, Dresden-Leipzig (1959).
49. Schoop, W.: «Ärzt. Wschr.», 15:45, 1960.
50. Schoop, W. y Marx, H.: «Z.ges.exp.Med.», 126:425, 1955.
51. Schröder, W.: «Z.ges.exp.Med.», 137:513, 1959.
52. Schröder, W.: «Z.ges.exp.Med.», 137:1, 1963.
53. Schröder, W.: «Z.Kreislaufforschung», 53:47, 1964.
54. Schröder, W. v.: «Arch. exper. Path. Pharmacol.», 22:39, 1887.
55. Schröder, W. v.: «Arch. exper. Path. Pharmacol.», 24:85, 1888.
56. Sperling, M.: «Münch. med. Wschr.», 104:1273, 1962.
57. Spies, T. D.; Bean, W. B.; Stones, R. E.: «J. Amer. Med. Ass.», 111:584, 1938.
58. Starr, I.; Gamble, C. J.; Margolies, A.; Donal, J. S.; Joseph, N.; Eagle, E.: «J. clin. Invest.», 16:799, 1937.
59. Thiessen, L. y Fischer, Th.: «Die Medizinische», 31:1427, 1959.
60. Wechsler, R. L.; Kleiss, L. M.; Kety, S. S.: «J. clin. Invest.», 29:28, 1950.
61. Wegria, R.: «Pharmacol. Rev.», 3: 197, 1951.
62. Weiner, M.; Redesch, W.; Steele, M.: «Proc. Soc. Exper. Biol. Med.», 98:755, 1958.
63. Wilp, H. J.: Inauguraldissertation Med. Fak. Abt. 16 Esen, Ruhr-Univ. Bochum (1970).