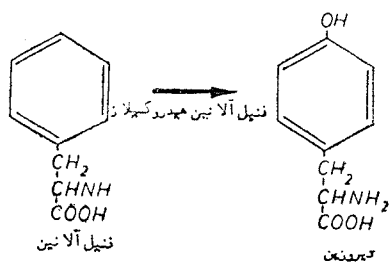
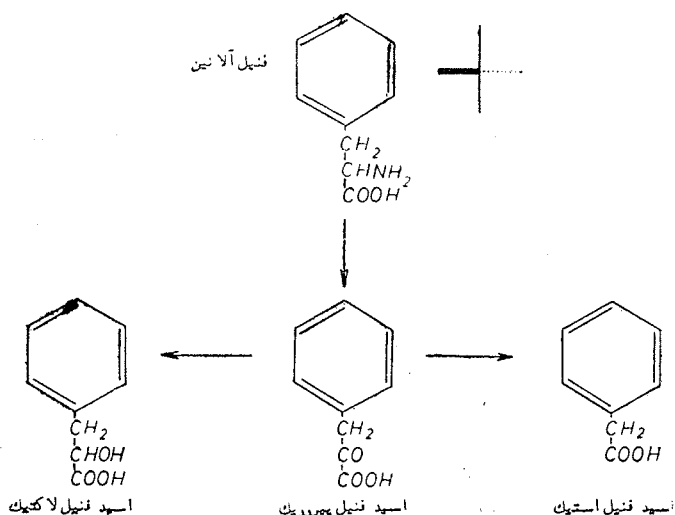


فنیل کتونوری

دکتر محمود کبیری * دکتر غلامرضا ولی زاده * دکتر محمد حسین مرندیان * دکتر حسینعلی عسگری *



الف - تبدیل فنیل آلانین به آیزوآلانین به وسیله آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در افراد سالم



ب - متابولیتهای فنیل آلانین در بیماری فنیل کتونوری

بیمار اول: نرگس گ. شماره پرونده ۹۹۱۲۹. تاریخ بستری ۵۰/۲/۱۱. تاریخ مرخصی ۵۰/۳/۱۰. این دختر بچه ۷ ماهه بعلمت عقب ماندگی روانی و حمله های تشنج بستری شد. وی فرزند دوم خانواده بود. فرزند اول بنا

فنیل کتونوری که در سال ۱۹۳۴ برای نخستین بار توسط Filling شناخته و گزارش شد بعلمت کمبود مادرزادی آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز بوجود می آید. در نتیجه این کمبود، تبدیل فنیل آلانین به تیروزین انجام نمی شود و مقدار آن و متابولیتهایش در خون و ادرار افزایش می یابد و در عوض از غلظت تیروزین کاسته میشود (شکل ۱). کودکانی که در دوره نوزادی هیپر فنیل آلانینمی مشخص داشته باشند و درمان نشوند دچار عقب افتادگی شدید روانی و جسمانی میگرددند. اگرچه مکانیسم ایجاد این اختلال رشد هنوز کاملاً روشن نشده ولی اینقدر مسلم است که می توان با تجویز رژیم غذایی مخصوصی که مقدار فنیل آلانین آن کاهش یافته باشد در ماههای اول زندگی جلوی این عقب ماندگی را گرفت. حتی دیده شده بیماران که تا حدود سه سالگی تحت درمان قرار گرفته اند در مقایسه با مواردی که اصلاً معالجه نشده اند از نظر روانی تکامل بیشتری را نشان می دهند [۲].

تعداد بیماران فنیل کتونوری را در اروپا (۱:۸۰۰۰) و آمریکای شمالی (۱:۱۲۰۰۰) بطور متوسط یک مورد در ۱۰۰۰۰ نوزاد ذکر کرده اند [۲۳]. اگر همین شدت شیوع را برای ایران هم صادق بدانیم با در نظر گرفتن تعداد موالید سالانه (حدود ۱۲۰۰۰۰ نفر) هر ساله حداقل ۱۲۰ نوزاد با این بیماری متولد میشوند که در صورت تشخیص به موقع و درمان صحیح میتوانند افراد سالم و مفیدی برای اجتماع باشند.

در زیر شرح حال دو بیماری را که در دو سال اخیر در بخش کودکان مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده اند می آوریم و بدنبال آن بحث کوتاهی درباره تشخیص و درمان بیماری خواهیم داشت.

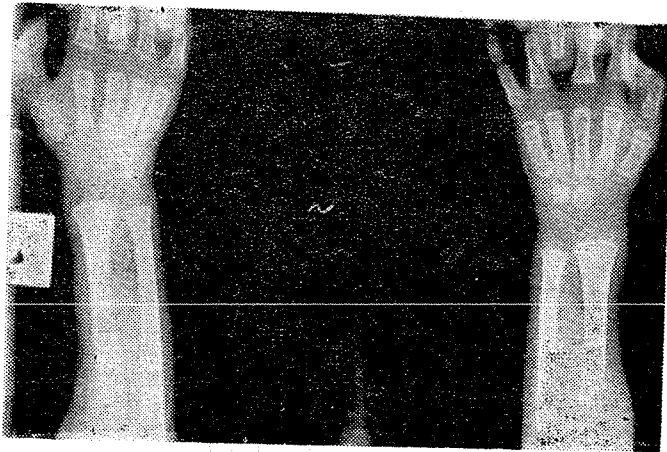
* مرکز پزشکی پهلوی

مجدد گائری کاهش فنیل آلانین خون را به کمتر از ۴ میلیگرم درصد نشان می داد.

بیمار دوم: حسین الف. شماره پرونده ۱۰۲۷۳. تاریخ بستری ۵۱/۸/۲۵، تاریخ مرخصی ۵۱/۱۰/۳. این پسر بچه ۲ ساله بعلت اسهال و استفراغ بستری شده بود. در سابقه حاملگی و زایمان نکته جالبی بچشم نمیخورد. بیماری ارثی در خانواده ذکر نشد. پدر و مادر، دو خواهر و یک برادر بیمار همگی سالم بودند.

یافته‌های بالینی: وزن ۸ کیلوگرم، قد ۷۲ سانتیمتر. کودک از نظر رشد جسمی و روانی عقب افتاده بنظر می رسید، زیاد گریه میکرد و دنداهای نافهوم درمی آورد ولی هنوز حرف نمیزد، از نظر حرکتی هنوز قادر به نشستن، ایستادن، یا راه رفتن نبود، توجهی باطرافیان نداشت و چشمهایش را بطور متناوب بطرف بالا حرکت می داد. رنگ موهای بیمار بور، پوستش سفید و چشمهایش آبی بود (پدر و مادروسه فرزند دیگر خانواده موهای مشکی، پوست گندمگون و چشمهای سیاه داشتند). ضایعات اکزماتی در پوست ناحیه سینه دیده میشد.

یافته‌های آزمایشگاهی: شمارش و فرمول گلبولی خون و آزمایش روتین ادرار طبیعی بود. پروتئین توتال سرم ۶۳ گرم در لیتر بود. رادیوگرافی استخوانها بخصوص در مچ دست (شکل ۲)



شکل ۲ - رادیوگرافی مچ دستهای بیمار شماره ۲

ضایعاتی نشان نمی داد و رشد استخوانهایش با سن استخوانی یک کودک ۲ ساله مطابقت داشت. تست فولینگ مثبت بود. مقدار فنیل آلانین خون ۸۰ میلیگرم درصد تعیین شد.

بحث

عقب افتادگی شدید رشد جسمی و روانی دو بیماری که شرح حال آنان رفت معلول بیماری فنیل کتونوری می باشد. بطوریکه قبلا هم ذکر شد این ضایعات قابل جلوگیری هستند مشروط بر اینکه اختلال متابولیسی از بدو تولد شناخته و درمان شود. تشخیص

بگفته والدین سالم بوده و در اثر ابتلاء به سرخک و عوارض آن در اواخر سن شیرخوارگی در گذشته است. طفل از شیر مادر تغذیه میکرده.

یافته‌های بالینی: وزن ۶ کیلوگرم، قد ۶۶ سانتیمتر، سر نرموسفال، موی سر بور، چشمها خاکستری رنگ، پوست روشن و براق بود ضایعات اکزماتی در دستها و پاها وجود داشت. از نظر رشد روانی عقب افتاده بنظر می رسید و توجهی باطراف نداشت. عضلاتش هیپوتون بودند.

یافته‌های آزمایشگاهی: شمارش و فرمول گلبول خون و آزمایش روتین ادرار طبیعی و تست مانتومنی بود. رادیوگرافی ضایعاتی در استخوانها نشان نمی داد. تست فولینگ مثبت بود و تست گائری مقدار فنیل آلانین موجود در خون را بیشتر از ۲۰ میلی گرم درصد نشان می داد.

با تشخیص فنیل کتونوری بیمار را از تاریخ ۵۰/۲/۲۶ تحت رژیم غذایی زیر قرار دادیم (جدول شماره ۱):

جدول شماره ۱ - رژیم غذایی فنیل کتونوری

نام بیمار: نرگس گ. تاریخ: ۵۰/۲/۲۶
سن: ۷ ماهه وزن: ۷۰۰۰ گرم
دفعات تغذیه در روز: ۵ بار
مقدار کالری لازم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت ۱۲۰ کالری، جمعا ۸۴۰ کالری.
مقدار پروتئین لازم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت ۳/۵ گرم، جمعا ۲۴/۵ گرم
مقدار فنیل آلانین لازم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت ۵۲ میلی گرم، جمعا ۳۶۴ میلی گرم.
دستور تهیه:

مواد لازم بمقدار حاوی فنیل آلانین، پروتئین، چربی، گلوکوسید کالری	(گرم)	(میلیگرم)	(گرم)	(گرم)	(گرم)
Lofenalac	۱۰۰	۸۰	۱۵	۱۸	۵۷
شیر گاو	۱۵۰	۲۲۵	۴/۶	۴/۵	۷/۴
قند	۱۵	-	-	-	۱۵

(مجموع مواد بالا را با آب تا ۸۰۰ سانتیمتر مکعب رقیق نموده هر چهار ساعت ۲۰۰ سانتیمتر مکعب بخوراند)

Lofenalac	۳۵	۲۴	۵/۲۵	۶/۳	۱۹/۹۵	۱۵۹/۵
هویج	۱۰۰	۳۵	۱	۰/۲	۷/۳	۳۵
قند	۱۰	۱۰	-	-	۱۰	۴۵

(مجموع مواد بالا را با آب تا ۲۰۰ سانتیمتر مکعب حل نموده بصورت حریره بطفل بخوراند)

جمع ۳۶۴ ۲۵/۸۵ ۲۹ ۳۷/۲۵ ۸۴۰/۵

در تاریخ ۵۰/۳/۸ یعنی دو هفته بعد از شروع درمان تست

۶) اغلب بیماران فنیل کتونوری بعلت اختلال در ساختن شدن ملانین دارای موی بور، چشم آبی و رنگ روشن پوست هستند. شیوع این علائم در دوران طفولیت با اندازه ای نیست که حائز ارزش تشخیص زیادی باشد ولی اگر همراه علائم ذکر شده در بالا دیده شود احتمال وجود فنیل کتونوری را بیشتر میکند [۲۲].

۷) تغییراتی که در رادیوگرافی استخوانهای دراز بچشم میخورند عبارتند از جامی شدن متافیزها که برخلاف آنچه که در راشیتسم دیده میشود هیچگاه همراه با خوردگی یا نامشخص شدن حدود متافیز نیست و فضای بین اپیفیز و متافیز بهیچوجه افزایش نمیابد. علاوه بر آن اشکال کالسیمیه خارمانندی بوجود میآیند که از انتهای متافیز را پیفیزی شروع شده بطرف متافیز رشد میکنند و با بزرگ شدن استخوان وارد متافیز شده بالاخره بصورت تیغه های کالسیمیه عمودی در دیافیز مشاهده میشوند. ضمناً دکالسیفیکاسیونهای خفیف بخصوص در زیر کورتکس دیده میشود [۲۱، ۱۰]. تاخیر رشد استخوانی و استئوپروز منتشر با اینکه در فنیل کتونوری نادر نیستند ولی از علائم مشخصه بیماری نمیشاند. نکته جالب توجه این است که علائم ذکر شده در بالا در بیمارانی که تحت رژیم غذایی قرار دارند بیشتر و شدیدتر دیده میشود تا مواردی که تحت درمان نیستند یا در رژیم غذایی آنان سختگیری نمیشود [۲۱، ۱۰]. حدس زده میشود در بیمارانی که تحت رژیم غذایی سخت قرار میگیرند کمبود در عرضه پروتئین و عدم توازن آسیدهای آمینه در استخوانهایی که در حال رشد سریع میباشد موجب بوجود آمدن این تغییرات بشود [۲۱، ۲۴] چه دیده شده که با بهتر شدن وضع تغذیه و رساندن مصرف روزانه فنیل آلانین به ۹۰ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن این تغییرات از بین میروند و همچنین بعد از گذشت سالهای اولیه زندگی و خفیف تر شدن سرعت رشد استخوانها این تغییرات نیز کمتر دیده میشوند [۲۱].

تشخیص فنیل کتونوری موقعی مسجل میشود که تستهای آزمایشگاهی افزایش فنیل آلانین بامتابولیتهای آن و تقلیل مقدار تیروزین را در خون نشان دهند این اندازه گیری معمولاً بوسیله تستی که Guthrie و Susi [۱۱] گزارش کرده اند انجام میگردد. متد های دیگر مثل فلورومتري از McCaman و Robins [۱۸]، روش آنزیمی از LaDu و همکارانش [۱۵] و کروماتو-گرافی از Stein و Moore [۲۰] دقیقتر ولی پر خسرتتر هستند و به تجهیزات آزمایشگاهی بیشتر احتیاج دارند. تست پرکلور آهن (فولینگ) درادرار موقعی مثبت میشود که مقدار فنیل آلانین در خون از ۱۵ میلیگرم درصد تجاوز کند. بهمین جهت این تست در هفته اول زندگی معمولاً منفی است و بعنوان وسیله جوی آزمائی screening test در نوزادان قابل استفاده نمیشود. بعلاوه خیلی اختصاصی نیست و میتواند در

بالینی این بیماری قبل از شش ماهگی یعنی پیش از اینکه عقب ماندگی رشد روانی بظهور رسد عملاً غیر ممکن است ولی بعضی نشانهها می توانند پز شک را بسوی آن معطوف کنند [۲۲]. این علائم زود رس عبارتند از:

۱) استفراغ که می تواند از هفته اول زندگی شروع شده بصورت جهنده، دائمی یا متناوب ادامه یابد. وجود استنوز هیپرتروفیک پیلور در بیماران فنیل کتونوری بتکرار دیده شده است [۲۲].

۲) تحریک پذیری شدید که از يك تا سه ماهگی شروع میشود و ماهها و سالها ادامه می یابد. این اطفال معمولاً زیاد بیقراری میکنند و با کوچکترین بهانه ای گریه های پایان ناپذیر خود را سرمی دهند. این حال ممکن است دوره کوتاهی طول بکشد و بعد از آن بیماران بصورت اطفالی آرام و بی سروصدا در آیند. بعضی از بیماران از اول افرادی خاموش و «هیپوتون» میباشند.

۳) بوی مخصوص بدن که از ماههای اول زندگی شروع میشود و ممکن است مدتی قطع شده باز بوجود آید. این بوی تند و زننده که اغلب به بوی ادرار موش یا گرگ تشبیه میشود ممکن است برای شامه بعضی ها قابل حس نباشد. علت آن دفع متابولیتهای فنیل آلانین بخصوص اسید فنیل استیل با ترشحات بدن (ادرار و عرق) میباشد.

۴) ضایعات پوستی بیشتر بصورت اکزما که از يك تا چهار ماهگی شروع میشود و با بهبودی و عود متناوب همراه است. ضایعات دیگر نیز از قبیل پوست خشک، درماتیتها و بثورات غیر اختصاصی بتکرار دیده میشوند. شیوع این ضایعات را در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد نوشته اند و علت آن را کمبود تیروزین، فقر آسیدهای آمینه اسانسیل و افزایش فنیل آلانین و متابولیتهای آن در پوست می دانند [۷].

۵) تشنج که می تواند از سه تا شش ماهگی شروع شود و بصورت حملات آکینتیک (فروافتادن سر برای چند لحظه، چرخیدن کره چشم) یا حمله های صرعی کوچک و بزرگ دیده شود. علت تشنج بنظر میرسد تجمع فنیل آلانین و متابولیتهای آن در نسوج عصبی باشد. مطالعاتی که Clayton و همکارانش [۹] روی ۱۲ بیماری که به فنیل کتونوری مبتلا بودند نموده اند. مؤید این نظریه است. در این بیماران که مدت مدیدی تحت رژیم بودند تست تحمل فنیل آلانین (۱۰۰ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن) انجام گرفت. در ضمن مقداری هم قند باین کودکان داده شد تا عوارض الکتریکی هیپو گلیسمی حاصله از هیپر فنیل آلانینمی حذف شود. کنترل الکتروانسفالوگرافی بمدت ۴ تا ۶ ساعت در ۵ مورد تغییرات غیر طبیعی جزئی نشان می داد و در ۷ بیمار دیگر این تست باعث بوجود آمدن یا تشدید تغییرات بارز الکتریکی و گاهی علائم صرع شد.

هنگامی مسجل میشود که کمبود آنزیم بوسیله این تست هنوز مشخص باشد .

برای درمان بیماران فنیل کتونوری پروتئیدی انتخاب میشود که مقدار فنیل آلانین آن بمقدار حساب شده ای تقلیل یافته باشد . جدول شماره ۲ نام و آنالیز ترکیباتی را که در حال حاضر برای درمان این بیماران وجود دارد نشان میدهد و برای محاسبه مقدار لازم از آن، احتیاج روزانه به فنیل آلانین و مواد غذایی مهم دیگر نسبت به وزن بدن در افراد سالم در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

جدول شماره ۲ - غذاهای آماده موجود برای درمان

فنیل کتونوری

نام تجاری غذا	فنیل آلانین (میلیگرم.ر.)	پروتئید (گرم.ر.)	چربی (گرم.ر.)	کلوئید (گرم.ر.)	کالری (در هر ۱۰۰ گرم)
Albumaid XP	-	۳۰	-	۵۵	۳۷۰
Cymogran	۱۰	۳۰	۹	۴۲/۶۵	۴۰۰
Lofenalac	۸۰	۱۵	۱۸	۵۷	۴۵۰
Lophemilk	۶۷	۱۶/۱	۱۸/۳		۴۴۳
Phenytol	۹۶	۶۲	-	-	۲۵۰

جدول شماره ۳ - مقدار تقریبی احتیاج روزانه به مواد غذایی مهم

وفنیل آلانین

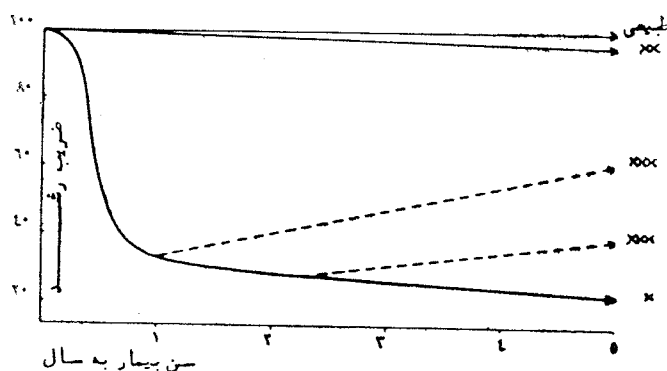
وزن بدن (کیلوگرم)	فنیل آلانین (میلیگرم)	پروتئید (گرم)	چربی (گرم)	کلوئید (گرم)	کالری
۳	۱۳۵	۱۰/۵	۱۲/۵	۵۳/۸	۳۷۵
۴	۱۸۰	۱۴	۱۶/۱	۷۱/۵	۵۰۰
۵	۲۱۰	۱۷/۵	۲۰/۸	۸۷/۶	۶۲۵
۶	۲۴۰	۲۰	۲۳/۴	۱۱۰	۷۵۰
۸	۲۸۰	۲۶/۴	۳۲/۲	۱۴۶	۱۰۰۰
۱۰	۳۰۰	۳۳	۴۳/۴	۱۴۱	۱۱۱۵
۱۲	۳۰۰	۳۶	۵۲	۱۸۲	۱۳۸۰
۱۵	۳۰۰	۴۲	۵۶/۴	۱۹۶	۱۵۰۰

با وجود بالا بودن مقدار فنیل آلانین در خون بیماران تجویز روزانه مقدار معینی از آن برای رشد کودکان لازم میباشد (اسید آمینه اسانسیل). این مقدار در سنین مختلف فرق میکند . برای شیر خواران ۳۰ تا ۵۵، ۲-۳ سالگی ۲۰ تا ۳۰ و بین ۴-۶ سالگی ۱۰ تا ۲۰ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت در نظر گرفته میشود . تحت این رژیم باید غلظت فنیل آلانین خون مرتباً کنترل شود و سعی شود که مقدار آن از ۴ میلیگرم درصد تجاوز نکند . این رژیم باید بمدت ۶ تا ۸ سال ادامه یابد و پس از آن بیماران میتوانند با غذای معمولی تغذیه کنند با این محدودیت که مقدار پروتئید آن از حدود حداقل احتیاج روزانه کودک تجاوز نکند .

اختلالات متابولیک دیگری هم مثل لوسینوز مثبت باشد . امروزه از این تست بعلمت دقیق نبودن دیگر برای تشخیص و کنترل بیماری زیاد استفاده نمیشود .

اندیکاسیون شروع درمان بیماری فنیل کتونوری تا سه سالگی وجود دارد . بدیهی است که معالجه بیماری هر چه زودتر شروع شود امکان بهتر شدن ضریب هوشی بیمار بیشتر است . دیده شده که این ضریب میتواند از ۵۰ به ۸۳ یا از ۳۰ به ۶۰ ترقی کند . شکل ۳ مشاهداتی از این نوع را بصورت منحنی تغییرات ضریب هوشی بعد از شروع درمان در سنین مختلف کودکی ارائه میکند [۲] . برخی از محققین شروع درمان را حتی تا ۶ سالگی مؤثر و لازم میدانند و معتقدند که باید اگر بطور آزمایشی هم شده برای مدت یکسال بیماران را تحت رژیم درمانی قرارداد تا نتیجه مثبت یا منفی معلوم شود [۱۵، ۱۴، ۱۳، ۶، ۵، ۴] .

x درمان نشده
xx شروع درمان در ماههای اول زندگی
xxx شروع درمان تا سن پنجسالگی



شکل ۳ - رشد هوشی بیماران فنیل کتونوری تحت درمان رژیم غذایی و بدون آن

در مواردی که سطح فنیل آلانین خون خیلی بالا نباشد (بین ۲ تا ۱۵ میلیگرم در صد) و بخصوص اگر تست فولینگ منفی بوده عقب افتادگی روانی وجود نداشته باشد اتخاذ تصمیم برای عقید کردن بیمار به اجرای رژیم که مشکل و گران است آسان بنظر نمیرسد [۱۹، ۱۷، ۱۲، ۱۱] . Bickel [۲] پیشنهاد میکند که بطور کلی افرادی که فنیل آلانین خون آنها کمتر از ۸ میلیگرم درصد است و تکامل روانی طبیعی دارند تحت رژیم درمانی قرار نگیرند و فقط از دادن پروتئید زیاد با آن خودداری شود . این اطفاالی که مقدار فنیل آلانین خونشان زیاد نیست در واقع بیماری فنیل کتونوری ندارند و فقط مبتلا به هیپر-فنیل آلانینسمی میباشد بدن معنی که کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در این افراد پایدار نیست و جنبه موقتی دارد [۸] . برای تمیز این دو گروه از یکدیگر از شماهنگی بعد تست تحمل فنیل آلانین بعمل میآید . بیماری فنیل کتونوری

خلاصه

بیش از ۸ میلیگرم درصد نشان داد درمان با غذائی که فنیل آلانین آن تقلیل یافته باشد شروع میشود. در حدود یکسالگی تست تحمل فنیل آلانین انجام میگردد تا معلوم شود بیماری در ردیف هیپر فنیل آلانینمی (با کمبود آنزیم موقت) قرار دارد یا فنیل کتونوری (با کمبود آنزیم ثابت). در صورت اول تغذیه بیماران تعدیل میشود و در صورت دوم رژیم غذائی تا ۶-۸ سال ادامه مییابد. کنترل فنیل آلانین خون در ضمن درمان ضروری است و مقدار آن باید بین ۱ تا ۲ میلیگرم درصد بوده از ۴ میلیگرم درصد تجاوز نکند.

ضمن معرفی دو بیمار، راههای تشخیص و درمان فنیل کتونوری مورد بحث قرار میگردد. برای جلوگیری از عقبماندگی رشد روانی لازم است که بیماری هر چه زودتر تشخیص داده شده درمان آن شروع شود. ولی علائم زودرس بالینی غیر اختصاصی هستند و تنها اذراء تستهای آزمایشگاهی میتوان بموقع بوجود بیماری پی برد. مهمترین این تستها که در جوی آزمائشی عمومی بکار میرود تست گاثری است. اگر این تست غلظت فنیل آلانین را در خون

References

- 1- Anderson, J. A. et al.: J. Pediat. 68 : 531, 1966.
- 2- Bickel, H., J. Bremer : Dtsch. Med. Wschr. 15 : 700, 1967.
- 3- Bickel, H.: Dtsch. Aerzteblatt 62 : 717, 1965.
- 4- Bickel, H.: Proceedings of the Conference on Phenylketonuria and Allied Metabolic Diseases, Washington 6 - 8 April 1966, Children's Bureau, U. S. Government Printing Office .
- 5- Bickel, H., W. Grünter : in : F. L. Lyman , Phenylketonuria . Springfield , Ill ., 1963 .
- 6- Bickel, H., W. Grünter : Dtsch. Med. Wschr. 86 : 39, 1961.
- 7- Braun - Falco, O., H. Geissler : Med. Welt 37, 1941, 1964.
- 8- Bremer, H. J., W. Neumann : Nature 209, 1148, 1966.
- 9- Clayton B. E. et al.: Arch. Dis. Child. 41 : 267, 1966.
- 10- Feinberg, S. B., R. O. Eisch : Radiology 78 : 394, 1963.
- 11- Guthrie, R. A., A. Susi : Pediatrics 32 : 338, 1963.
- 12- Keup, W.: Mschr. Psychiat. Neurol. 129, 344, 1955.
- 13- Knox, W. E.: Pediatrics 26 , 1, 1960.
- 14 - Kock , R. : Proceedings of the Conference on Phenylketonuria and Allied Metabolic Diseases, Washington 6 -8 April 1966, Children's Bureau, U . S . Government Printing Office.
- 15- La Du, B. N. et al.: Pediatrics 31 : 39, 1963.
- 16-Linneweh, F.: Erbliche Stoffwechselkrankheitn. Urban & Schwarzenberg, München Berlin, 1962.
- 17- Marry, C. C. et al.: Clin. Pediatrics 1: 82, 1962.
18. McCaman, M. W., E. Robins : J. Lab. Clin. Med. 59: 885, 1962.
- 19- Mozziconacci, P. C. et al.: Ann. Pediat. 40 : 665, 1964.
- 20- Moore, S., W. Stein: J. Biol Chem. 192 : 662, 1961.
- 21- Nurdoch, M. M., G. H. Holman : Am. J. Dis. Child. 107 : 523, 1964.
- 22- Partington, M.W.: Pediatrics 27 : 465, 1961 .
- 23- Schmid-Rüter, E.: Mschr. Kinderheilk. 121 : 205, 1974.
- 24- Schmidt, H.: Dtsch. Aerzteblatt 16 : 953, 1973.
- 25- Umbarger, B. et al.: J. Am. Med. Ass. 193: 784, 1965.