

CHEMICKY PODMÍNĚNÉ ZHOUBNÉ NÁDORY Z POVOLÁNÍ U ČLOVĚKA*

VÁCLAV JEDLIČKA

II. pathologicko-anatomický ústav lékařské fakulty Karlovy university v Praze

I. Část obecná

Člověk je ve svém zaměstnání vystaven účinkům škodlivin a ty u něho způsobí zhoubné bujení nádorové, které se vyvíjí pomalu a projeví se po řadě let práce a zhusta i za řadu let potom, kdy pracovník opustil své povolání. Je to nedobrovolný masový experiment velkého stylu, pokus na člověku, který — zhusta o tom ani nevěda — je vystaven kancerogenní škodlivině (Bauer).

V posledních desetiletích přibývá těchto nádorů s gigantickým rozvojem průmyslu, hlavně chemického, objevují se s rozvojem průmyslu nové chemické kancerogeny. Ochranná opatření zhusta silně omezila nebezpečí, ale při práci s některými látkami v podstatě zklamala. V celkovém počtu rakovin, které postihují lidstvo, znamená počet rakovin z povolání chemického původu jen zcela nepatrné procento.

Tyto nádory a jejich studium má veliký význam v první řadě v otázce prevence, dále pro řešení základních problémů vzniku rakoviny, protože to jsou *téměř jediné zhoubné nádory u člověka, u nichž známe příčinu nádorového bujení*. Objevy v otázce rakoviny z povolání inaugurovaly jeden z největších pokroků kancerologie v posledních letech.

Podle Butenandta je dnes známo na *300 chemických kancerogenů*. Přeměna zdravé tkáně v zhoubnou účinem kancerogenů má dvě fáze, t. j. fázi buněčnou (přeměna normální buňky v nádorovou) a fázi bujení nádorovitě zvrhlých buněk, které závisí od prostředí. Přednášející probral dále otázku pojmu kancerogenů, *kokancerogenů a antikancerogenů* a ukázal, že táž látka za určitých okolností může tlumit a za jiných okolností podporovat nádorové bujení. Kancerogeny působí povzbudivě i na vznik a šíření nádorů s vyloženě virovou etiologií (Schopův papilom).

Rakovina z povolání v chemických oborech je rozšířena velmi nestejně a při výrobě téže chemické látky a při práci v témže druhu chemického průmyslu. Tyto rozdíly souvisejí s výchozí surovinou, s pracovními metodami a s řadou jiných okolností (prostředí a způsob života dělníků atd.).

Rakovinu z povolání lze podle Huepera *definovat* jako zhoubné nádorové bujení, které se vyvinulo u pracovníka v průběhu jeho práce nebo i po opuštění této práce jako *resultát dlouhodobého a pravidelného vykonávání určitého zaměstnání, při němž je postižený v kontaktu s exogenními chemickými specifickými*

* Krátký výtah z přednášky prednesenej na sjazde chemikov v Banskej Štiavnici v júli 1954.

faktory, které jsou integrující součástí běžných a každodenních pracovních podmínek postiženého. Je nutno je odlišit od akcidentálních nádorů z povolání, které vznikají jako následek mimořádného a nepředvídaného poškození vzniklého při práci; blastogenní faktor zde není specifický; rakovina z povolání patří mezi nádory vzniklé z vlivu prostředí.

Abychom některý nádor mohli prohlásit za nádor z povolání, musí být splněny některé podmínky:

a) Musí být prokázáno klinicko-statisticky, že je to nádor určitého druhu a lokalizace, který vznikl u osoby, která se *trvale stýká s chemickou látkou ve vyšší koncentraci než ostatní obyvatelstvo.*

b) Osoby stýkající se s touto podezřelou látkou jsou *častěji* postiženy nádorem než osoby jiné stejného věku a pracující za stejných podmínek, které se s touto látkou nestýkají.

c) Je dále nutný *pokusný průkaz*, že podezřelá látka má kancerogenní účín (tento průkaz se vždy nepodaří naplnit, protože reakce u pokusných zvířat není vždy shodná s reakcí u člověka).

d) Je nutný průkaz, že chemická látka kancerogenních vlastností je dělníkem *inkorporována.*

Rakovina ze zaměstnání má řadu společných znaků, které jsou specifické pro tyto nádory:

1. Tyto nádory *nevznikají neohlášeně*, před jejich vznikem se objeví změny místní (dráždění, bujení, praekancerózy) i změny celkové.

2. Tyto nádory *přicházejí v poměrně mladším věku* než nádory běžné a vztah mezi stárnutím tkání a vznikem nádoru, běžný u ostatních rakovin, neplatí pro nádory z povolání; tyto nádory vznikají až na některé výjimky (na př. beta-naphthylamin) po latenci mnoha let.

3. Nádory vznikají běžně *primárně mnohonásobně.*

4. Vznikají pravidelně na *predilekčních místech* (kůže, plíce, močový aparát).

5. Při *uplatnění kancerisacní látky* hrají velkou úlohu: rychlost, s jakou je kancerogen resorbován, místo primárního kontaktu, orgán, kde se kancerogen deponuje, poměry jeho metabolisace v organismu, druh a účín jeho metabolitů a způsob vyměšování, dále vehens, které může urychlit nebo ztlumit účín kancerogenů. *Není přímý vztah mezi kancerogenní aktivitou chemické látky a její chemickou strukturou* (Hieger, Hadow). Kancerogen vyvolá nádory různého druhu podle způsobu aplikace a místa aplikace. Kancerogen resorbován na určitém místě může vyvolat nádorové bujení na místě zcela jiném a značně vzdáleném. Kancerogeny *podstatně zasahují do výměny látek organismu* a v první řadě do pochodů fermentativních. Účín kancerogenů je naopak možno ovlivnit a je možno i určitou úpravou diety zabránit na př. vzniku rakoviny jater po máslové žluti.

6. Při kancerogenním účinu chemické látky se může uplatnit *celá řada faktorů*, jako individuální vnímavost celková i místní, vlivy heridity, rasy, věku, pohlaví, zevního prostředí, způsobu života atd. Z těchto faktorů se nejčastěji uvádějí tyto:

a) *Vliv nervového systému* prokázány zcela jasně Asraftanem, Pigalevem a j.

b) *Vlivy pohlaví*: tyto nádory přicházejí téměř výhradně u mužů, ale není důkazů pro názor, že by pohlaví bylo kondicionálním faktorem, který ovlivňuje vnímavost pracovníka pro nádor. Výsledky pokusů svědčí proti domněnce, že by se pohlaví ve frekvenci těchto nádorů výrazněji uplatňovalo; při *vlivech rasy* jde většinou o vlivy prostředí (dieta, klima). Rasové rozdíly se mohou uplatnit řadou jemných, ale důležitých anatomických detailů, na př. ve struktuře kůže. Pigmentace kůže a vlasů má určitý vliv. Rakovina vzniklá při práci se smolou, dehtem, asfaltem postihuje daleko častěji blondýny s modrýma očima než brunety. Černoši jsou ve vysoké míře refrakterní vůči kancerogennímu účinu dehtu, smůly a minerálních olejů. Naopak na tabákový dehet jsou černoši vnímavější než jiné rasy a není tedy u černochů specifická resistance kůže vůči dehtovým rakovinám obecná. Při těchto otázkách je nutno myslet také na *fotosensibilní vlastnosti* určitých chemických kancerogenů.

d) *Na specificitu orgánovou i tkáňovou* ukazují jednak zkušenosti z pathologie lidské, jednak zkušenosti pokusné. I kancerogenní odpověď různých okrsků kůže téhož zvířete na týž zásah je různá.

7. Jsou to *jen určité chemické látky*, které prolongovanou aplikací vyvolávají profesionální rakovinu; nespecifická chemická iritace, i těžká, sama o sobě nemusí ještě být obecně kancerogenním stimulem.

8. Při chemické kancerisaci má značný podpůrný vliv na vznik nádorů *traumatisace*, jak je známo z pozorování u člověka i v pokusech.

Nádory z povolání lze rozdělit se tří hledisek:

a) podle *místa*, kde se primárně nádor usadil,

b) podle *etiologického*, t. j. zde chemického kancerogenního agens,

c) podle *způsobu vzniku*; zde pak je možno dělit tyto nádory v další podskupiny:

1. Nádory z *přímého styku* lidského těla s kancerogenem; sem patří rakovina kožní (z účinu minerálních olejů, surového parafinu, kreosotu, anthracenu, smůly, dehtu atd.), rakovina plic (z účinu chromátů, asbestu, niklkarbonylu, dehtových látek), sliznice nosní (po chromátech, niklkarbonylu), rakovina horních cest zažívacích (z přímého účinu chemické látky na sliznici).

2. *Rakoviny z vyměšování* (na př. rakovina kůže po účinu arsenu, rakovina močového měchýře z účinu aromatických aminů vyměšovaných močí, rakovina jater a zažívacího traktu.

3. Rakovina z účinu kancerogenu, který inkorporován a vstřebán do těla se ukládá a hromadí v určitých tkáních; sem patří rakovina kůže z účinu arsenu, který se střeďá v kůži a v adnexech.

4. Nádory tkání, které mají zvláštní speciální afinitu nebo sensibilitu pro určité kancerogenní faktory. Sem patří v prvé řadě nádorová reakce krvetvorné tkáně na benzol a příbuzné látky. Touto skupinou nádorů se v této přednášce autor nezabývá.

II. Část speciální

1. Profesionální nádory kůže a jejich adnex

Jsou nejčastější, dají se nejnáze a nejdříve diagnostikovat; kůže je nejnáze přístupna chemickým insultům. Tyto nádory vznikají:

1. Přířímým kontaktem kůže s chemickým kancerogenem;
2. kancerogen se dostane do kůže jinou cestou a je vyměšován kůží;
3. kancerogen vpravený do těla vdechováním, zařívacím traktem atd. se v kůži střeďá a uplatní.

A. Rakoviny kůže a adnex z vlivu anorganických chemických látek:

a) *Účin arsenu.* Arsen je v přírodě enormně rozšířen a možnost styku s ním je v chemickém průmyslu rozsáhlá. Hueper vypočítává na 50 povolání, kdy pracovník může být exponován účinu arsenu. Arsen je zhusta přimísen k různým surovinám a do těla vniká jednak resorpcí kůží, a to hlavně kůží poškozenou (ekzémem), inhalací par a prachů kontaminovaných arsenem a konečně cestou zařívadel. Přes velmi častou expozici je rakovina z arsenu vzácná. Arsen vyvolává chronickou otravu, poškozujee systém nervový, krvetvorný, zařívací a dýchací, resorbován hromadí se hlavně v kůži v zrohovělých šupinách kožních, vlasech a nechtech. Vyvolává kožní změny (poruchy pigmentace, alopecii, kožní vyrážky, ztluštění kůže a zbujení rohové vrstvy až do obrazu praekancerosy a nakonec rakovinu. Ta vzniká po dlouhé expozici (16—20 let); prognosu má špatnou, nádor recidivuje po operaci a metastasuje častěji než profesionální rakovina z jiných vlivů. Pokusná rakovina po aplikaci arsenu ukazuje, že arsen působí jako indirektní kancerogen. Kausativní mechanismus vzniku rakoviny zde není přesně znám, je nutno myslet i na jeho fotosensitivní schopnosti, na možnost vazby s bílkovinnou molekulou a alergisujícíím účinem.

b) *Účin ledku.* Tato rakovina je známa od roku 1926 a s určitostí byla prokázána pouze u dělníků v ledkové industrii v Chile. I zde je celkem velmi vzácná, vyvíjí se po velmi dlouhé pracovní expozici (28—50 let). Na kůži trupu a obou končetin vznikají poruchy rohovění, pak vyrůstají bradavčité výrůstky, které odpadají, a po nich zbývají drobné vřídky, které se změní v rakovinu. Tento vznik může být akcentován traumatem.

Lédek sám není kancerogen, způsobuje *chronickou nespecifickou chemickou iritaci*, která je asi akcentována traumaticky. V kancerogenním účínu může přijít v úvahu i přítomnost bituminosních látek v surovém ledku a snad i faktor klimaticko-aktinický v Chile.

B. *Rakovina kůže a adnex z účínu organických látek: přirozené suroviny:*
a) *uhlí, přirozený asfalt, bituminosní oleje, nafta.* Uhlí samo (antracit, kamenné uhlí, hnědé uhlí a lignit) nemá přímý kancerogenní účín a může se nejvýše účastnit jako přídatný faktor fyzikálně chronicky traumatizující. Při zpracování bituminosních olejů ve Skotsku přichází rakovina, ale není známa u horníků, kteří je dobývají. Také u osob, které dobývají přirozený asfalt, nepřichází rakovina z povolání. Kancerogenní účín nafty je různý, podle zdroje, většinou velmi mírný.

b) *Skupina smůla, dehet, umělý asfalt a produkty získané destilací nafty za vysoké teploty.* Jsou vesměs velmi kancerogenní. Podařilo se izolovat i látky chemicky čisté s vysokým kancerogenním účínem a syntetizovat vysoce účinné kancerogeny. Z nich za klasické se pokládají 1,2-benzanthracen, benzpyren, methylcholanthren. Podobnost molekul těchto kancerogenních uhlovodíků s určitými látkami, které normálně přicházejí v těle, jako jsou některé fyziologicky významné normální steroidy, kyseliny žlučové a některé hormony, vedla k dohadu, že patologický výkyv v metabolismu těchto fyziologických látek může být podnětem k vzniku endogenních kancerogenů, a tak podnětem k vzniku běžné rakoviny. In vitro se podařilo dojít od cholesterolu nebo od kyseliny desoxycholové k methylecholanthrenu. Zatím však nemáme průkaz, že takovéto přeměny vznikají v člověku. Dehet ze dřeva má menší kancerogenní účín než dehet z uhlí. Dehty získané při vysoké teplotě jsou vysoko účinné (Roffo).

Vzniku tohoto karcinomu jsou exponována povolání při výrobě dehtu v plynárnách, koksovárnách, při destilaci nafty, dále při výrobách, kde se dehet frakcionuje, kde se vyrábí asfalt, a konečně všechna povolání, kde se jakkoli používá dehtů.

Tyto chemicky velmi různé látky vyvolávají u člověka dosti uniformní změny: na podráždění chemické a fotochemické reaguje kůže *akutním zánětem*, který přechází v chronický a je provázen *hypersenzibilitou kůže* na světlo. Pak se vyvíjejí změny v *pigmentaci, hyperkeratosa*, pak bují *bradavčité výrůstky* na kůži, které se mohou vyhojit drobnými jizvami nebo se mění v *rakovinu*. Jsou to nádory běžně primárně mnohonásobné a vznikají po expozici 11—30 let.

Těmito látkami se dá snadno vyvolat u zvířete pokusný nádor. Tyto pokusy ukázaly, že výsledek závisí od druhu dehtu (zvláště nebezpečné jsou dehty získané při vysoké teplotě), od jeho koncentrace, od trvání aplikace, od způsobu aplikace (natírání na kůži, vdechování kontaminovaného prachu). Rozsah natíraného okrsku v pokusech není významný, vliv slunečního a ultra-

fialového záření není nezbytný k vzniku rakoviny, současná přítomnost arsenu urychluje vznik rakoviny.

c) *Frakce a destilační produkty z uhelného dehtu, minerálních olejů a parafinu* jsou vesměs účinné, ale výsledek závisí od složení výchozí suroviny (nejsilnější kancerogenní účín mají produkty z venezuelské nafty, středně silný produkty z nafty rumunské, haličské a kalifornské, nejméně účinné jsou produkty z nafty sovětské, texasské a pensylvanské. Dále závisí výsledek od metod zpracování suroviny, destilace, frakcionace, rafinace. V hotovém produktu mohou podat určitou informaci o stupni potencionálního kancerogenního nebezpečí některé fyzikálně chemické vlastnosti oleje, jako je specifická váha, index refrakce, intensita fluorescence, barva oleje, stupeň saturace a hydrogenace, jodové číslo atd. Oleje jsou celkem méně kancerogenní než dehty. Lehké oleje jsou účinnější než těžké. Čerstvý motorový olej je méně účinný než olej používaný. Některé nekancerogenní oleje se stanou zahřátím kancerogenními. Nekancerogenní oleje nabudou zhoubného účínu krakováním. Podle Scottova odhadu 2% všech osob pracujících ve skotském olejářském průmyslu má kožní rakovinu. Velmi jsou ohroženi touto rakovinou *přadláci bavlny*, hlavně v Anglii. Vznik rakoviny se u nich vykládá z účínu mazacích olejů snad alergisujícím účínem bavlny nebo jinými vlivy lpějícími na bavlně. Také osoby pracující s nečištěným parafinem jsou značně ohroženy.

Účín *kreosotu anthracenu* je kancerogenní, ale expozice je tu vzácnější a proto jsou tyto látky méně významné.

d) *Saze*. Je to nejdéle známý karcinom z povolání, který byl popsán na šourku kominíků r. 1775 v Anglii. Jeho vznik závisí od druhu topiva. Saze se zachytí v kožních rýhách na šourku, ucpou ústí mazových žlázek a vznikají bradavice, které se mění v miskovité nádorky, šíří se na varlata, vzácně do dutiny břišní a jiných orgánů.

e) *Aromatické uhlovodíky a barvy z uhelného dehtu*. Uplatňují se hlavně aromatické deriváty dehtu a nafty a speciálně cyklické nitrosloučeniny a aminosloučeniny. Tyto nádory přicházejí ve všech státech s pokročilým chemickým průmyslem a zasahují do různých odvětví v průmyslu anilinovém, gumárenském, fotografickém, voňavkářském, tiskařském atd.

Účín těchto látek je mnohotvárný; působí jako chemická iritantia, sensibilisačně, fotodynamicky. Vlastní kancerogenní účín vyplývá z jejich chemicko-specifického, chemicko-alergisujícího a chemicko-iritativního účínu. Tyto látky se mohou resorbovat a vyvolat i rakovinu jiných orgánů.

2. *Nádory zaživacího ústrojí jako choroba z povolání*

Výsledek účínu závisí od *druhu* chemického faktoru a od *cesty*, kterou vnikl do těla. Tyto látky postihují rty, dutinu ústní a tak vznikají nádory z přímého kontaktu. Škodlivé látky se však mohou též vstřebat, mohou být vylučovány

žlučí. Mohou pak vyvolávat nádory jater a střeva. Jsou to vesměs nádory vzácné až na nádor rtu, které přicházejí při práci s dehtem, se smůlou a se surovými oleji. Přicházejí také u rybářů, jejichž ruce jsou znečištěny dehtem.

Mnoho byla diskutována otázka *profesionální rakoviny jater*. Játra jsou velmi často a velmi hrubě poškozována nejružnějšími chemickými látkami, které v nich vyvolávají nekrosy i těžké degenerativní změny a mohou tak vést k cirhose, jejíž vztah k vzniku rakoviny jater je jasný. Z pokusných nádorů jater je nejnámější rakovina po o-amino-azotoluolu.

3. Profesionální rakovina dýchacího ústrojí

Vzniká buďto tak, že chemický faktor je *vdechován*, nebo tak, že se tento faktor dostává do těla jinou cestou (na př. kůží) a je *plícemi vylučován*. Mohou se tu uplatnit různé vlivy:

1. *Chemické látky blíže nedefinovatelné*, které vyvolávají záněty bronchů a plic, zaprášení plic (koniosy), fibrosu, pochody regenerativní, metaplastické i zánětlivě proliferativní, což vše může být teoreticky podkladem zhoubného bujení. Zhusta se prohlašuje *rakovina plic za rakovinu z prachu* (Hampeln). Stoupající frekvence rakoviny plic se uvádí v souvislost se zvýšenou industrialisací a zvýšeným zaprášením ovzduší.

2. *Vlivy chemické dobře definovatelné*, které zamořují ovzduší kouřem z uhlí (lokomotivy), sazemi, arsenem (při tavení rud) atd.

Vztah zaprášení plic (konios) k rakovině z povolání je různý. Nejčastější profesionální koniosa *silikosa* nemá prokázaný vliv na vznik plicní rakoviny. U *asbestosy* se uvádí v souvislost fakt, že rakovina plic u dělníků pracujících s asbestem je nápadně vysoká. Dosavadní statistiky trpí chybou malých čísel. U *siderosy* není prokázána vyšší frekvence plicní rakoviny. U horníků *dobývajících uhlí* není rakovina častější než u jiných povolání. Vztah práce s chromem k vzniku rakoviny plic není dosud definitivně vyřešen.

Velmi významným faktorem pro vznik rakoviny plic je *inhalace kancerogenních uhlovodíků* (dehet, smůla, minerální oleje, saze a j.), dále znečištění atmosféry sazemi a výfukovými plyny, dehtovými částicemi a látkami z asfaltovaných, dehtovaných a olejovaných silnic. Dosavadní pokusy ukazují, že *tyto látky se vesměs mohou významně uplatnit při vzniku plicní rakoviny* (Campbell). Uplatnit se mohou také látky vzniklé při destilaci a spalování, jako jsou výfukové plyny a generátorové plyny.

4. Profesionální rakovina močového ústrojí

Byla známa nejprve u dělníků z továren na anilínová barviva, byla proto označena jako *anilínový karcinom*, což je označení nepřesné. Anilin sám chemicky čistý je kancerogenně nezávadný. Velmi závadné jsou beta-naphthylamin, alfa-naphthylamin, benzidin.

U osob pracujících v tomto průmyslu je rakovina močových cest 33-krát častější než u jiných zaměstnání. Přesná analýsa ukázala, že riziko práce s beta-naphthylaminem je 61-krát větší než u ostatního obyvatelstva. Velmi nebezpečné jsou také amino-fluoreny.

Touto rakovinou jsou ohroženy osoby, které přímo pracují s některou z těchto látek, ale také osoby, které jsou zaměstnány při skladování a distribuci těchto hmot.

Tyto látky, které se do těla vstřebávají kůží anebo vdechují, jsou po metabolisaci vylučovány močí a vyvolávají hlavně změny v měchýři ve formě *chronických zánětů*. Na jejich podkladě vyrůstají střapaté *nádorky*, které se mění v *rakovinu*.

Doba expozice u těchto dělníků bývá dlouhá; u některých ovšem může být i kratší (2 roky). Při práci s beta-naphthylaminem byla pozorována rakovina měchýře dokonce již za 6 měsíců. Tyto nádory jsou vesměs velmi maligní.

5. Ostatní lokalisace profesionálních nádorů z chemických vlivů

Často vznikají nádory *na očním víčku* z vlivu arsenu, dále u dělníků pracujících s dehtem, smolou, surovými oleji, mazacími oleji a parafinem, u tesařů, kteří pracují se dřevem impregnovaným kreosotem, u briketářů.

Chemické látky, s nimiž se pracuje v průmyslu, samy přímo nevyvolávají zhoubné nádory, které by primárně vycházely z tak zvané *mesenchymové tkáně* (z vaziva, chrupavky, kosti, svalů, cév, šlach, z tukové tkáně). V pokusech se však podařilo vyvolat zhoubné nádory typu sarkomů různými přirozenými i syntetickými kancerogeny (na př. dehty), dále vpravováním plastických hmot, celofánu, silonu a j.

Na rakoviny z povolání je nutno hledět jako na interreakci mezi živou lidskou tkání a chemickým škodlivým faktorem. Její vznik je smutným faktem, i když neznáme kausativní mechanismus jejího vzniku. Rakovina z povolání je choroba z vlivu prostředí. Industriální produkty však také ohrožují obyvatelstvo okolí znečištěním vody pitné, užitkové, kontaminací ovzduší a j. S rozvojem průmyslu vznikají nové nemoci, objevují se nové chemické látky s kancerogenním účinem a jsou tak dány nové možnosti vzniku zhoubných nádorů.

Pro péči o pracující je studium a znalost vzniku rakoviny z povolání kardiálního významu. Musí se tu sejít ke společné práci chemici, fyzikové, technologové, hygienici a lékaři, aby vyřešili ještě celou řadu dosud neznámých faktorů a hlavně příčinný mechanismus vzniku těchto nádorů. V profylaxi bylo již učiněno mnoho, ale naprosto ne dosti. Je povinností všech, kdo se s těmito otázkami stýkají, učiniti vše, aby zmizel tento vážný stín industrie a industrialisace.

LITERATURA

1. Hueper, *Occupational tumors and allied diseases*, Ch. Thomas Springfield 1942.
2. Peyron, *Cancer*, Extr. de L'Encyclop. méd.-chir., Laffont, Paris 1934.
3. Soubor 17 původních prací o chemické kancerogeneze v Brit. med. Bull. 4, 5—6 (1947).
4. Šula, Čas. lék. čes. 80, 689 (1941), 91, 1029 (1952), Thom. sb. 195, (1939).
5. Bláha a spol., Acta radiol. Bohemo-slov. 4 (1949).
6. Petráček, *Primární rakovina plic*, Konference Čsl. pneumol. spol. 1952, 25, Pracovní lék. 11, 189 (1950).
7. Stašek, Čas. lék. čes., 91, 1014 (1952).
8. Štolz, Vanýsek, Čas. lék. čes., 70, 25 (1931).
9. Bittmann, Z. Krebsf. 2, 278 (1925).