

medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie.
Wydawane z dotacją Komitetu Badań Naukowych oraz Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej
Referowane w: Biological Abstracts, Focus On: Veterinary Science and Medicine, Veterinary Bulletin, Index Veterinarius

REDAKCJA: prof. dr hab. Edmund K. PROST – redaktor naczelny, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA – z-ca redaktora naczelnego,
dr Krzysztof SZKUCIK – sekretarz administracyjny

RADA REDAKCYJNA: prof. dr hab. Ryszard Badura, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Stanisław Wołoszyn

RADA PROGRAMOWA: prof. dr hab. Wiesław Barej, prof. dr hab. Stanisław Cakała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zdzisław Gliński, prof. dr hab. Marian Grundboeck, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juskiewicz, prof. dr hab. Jerzy Kita, prof. dr hab. Włodzimierz Kluciński, prof. dr hab. Władysław Lutyński, dyr. dr Henryk Maciołek, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz, prof. dr hab. Jan Żmudzki.

TADEUSZ STUDZIŃSKI, PHOCAS MUKEZAMFURA, JOSE LUIS VALVERDE PIEDRA

artykuł przeglądowy

Współczesne poglądy na gorączkę

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Gorączka była prawdopodobnie najwcześniej poznany przez człowieka objawem choroby i reakcją obrony na działanie czynników infekcyjnych (15). W czasie kiedy epidemie pustoszyły przez wiele stuleci populacje ludzkie rozwijających się cywilizacji Wschodu i Zachodu, gorączkę utożsamiano z samą chorobą. Trwało to do czasu poznania i wyjaśnienia fizjologicznych mechanizmów utrzymujących stałą temperaturę wewnętrzną u zwierząt stałocieplnych i człowieka, opartych o funkcjonowanie neuronów tworzących podwzgórzowe ośrodki termoregulacji, a odbierających zmiany temperatury bezpośredniego ich sąsiedztwa oraz krwi dopływającej do podwzgórza. Możliwym stało się dopiero wtedy udowodnienie, że gorączka nie jest zaburzeniem mechanizmów termoregulacyjnych organizmu, a tylko zmianą polegającą na regulowaniu temperatury wewnętrznej na wyższym o kilka stopni poziomie, wynikającym z przestawienia temperatury neuronów ośrodków termoregulacji do wyższych wartości, przez substancje pirogenne (15).

Rozwój poglądów na gorączkę

Poglądy na zjawisko gorączki uległy w ostatnich latach radykalnym zmianom (15, 16). Nowe dane z badań umożliwiły wyjaśnienie gorączki w oparciu o fizjologiczne mechanizmy funkcjonowania w ośrodkach termoregulacji, tzw. „centralnego wzorca regulacji temperatury”, określanego także „temperaturą nastawienia” lub „centralnym termostatem fizjologicznym”. Do polskiego piśmiennictwa wprowadzono także termin angielskojęzyczny „set point temperature” – „temperatura nastawienia”, co z uwagi na trudność precyzyjnego przetłumaczenia

na język polski spowodowało używanie także jego angielskiej wersji – „temperatura set point”. Okazało się ponadto, że zmiennościoplne (heterotermiczne) płazy, ryby i gady należą także do organizmów dysponujących zdolnościami do wyzwalania gorączki, która warunkuje większą zdolność w zwalczaniu patogennych bakterii (15). Uzyskano w ten sposób dowód na filogenetycznie wcześniejsze wykształcenie zdolności reagowania organizmów gorączką w porównaniu do późniejszej filogenetycznie stałości termicznej organizmu, czyli homeotermii wykształconej u ssaków i ptaków. Stałość termiczna, czyli homeotermia, pojawiła się więc później w rozwoju filogenetycznym niż zdolność reagowania gorączką (15). Należy także podkreślić, że ostatnio poznano dokładniej sposoby działania przeciwgorączkowych leków takich jak aspiryna i indometacyna, a także szereg cytokin, które odpowiedzialne są za wyzwolenie gorączki przez podniesienie temperatury podwzgórzowego wzorca na wyższy poziom (2, 3, 4, 5, 7, 11, 17, 22, 23, 24, 25, 26). Kolejne wykrycie w organizmach ssaków i ptaków naturalnych czynników przeciwgorączkowych, zwanych kriogenami, przyczyniło się do dalszych modyfikacji poglądów na gorączkę i udowodniło istnienie fizjologicznych czynników przeciwgorączkowych (15). Postęp wiedzy w dziedzinie badań i poznawania znaczenia i roli gorączki u zwierząt i człowieka w zwalczaniu infekcji i immunopotencjalizacji wprowadza obecnie nowe dane o funkcjach gorączki w warunkach choroby, a nawet jej wykorzystywaniu w praktycznym postępowaniu przy leczeniu niektórych chorób, w tym także i niektórych chorób nowotworowych (1, 8, 9, 12, 13, 14).

Różnice między gorączką a przegrzaniem, czyli hipertermią

Stosowana najczęściej definicja gorączki jako podniesienie temperatury wewnętrznej ciała jest wprawdzie najprostszym określeniem gorączki, lecz mało dokładnym i nie różniącym gorączki od przegrzania, czyli hipertermii (tab. 1). Należy już na wstępie podkreślić, że hipertermia będąca przegrzaniem, czyli niegorączkowe podniesienie temperatury wewnętrznej, jest następstwem utrudnionego oddawania ciepła do otoczenia, ale przy nie podwyższonej temperaturze podwzgórzowego wzorca. Hipertermia, czyli przegrzanie, może być pochodzenia endogennego, jako skutek wykonywania dużych wysiłków mięśniowych w wysokich temperaturach otoczenia lub egzogennego, jako następstwo utrudnionego oddawania ciepła i dużych jego zysków z otoczenia. Przyczyną hipertermii jest przekroczenie wydolności mechanizmów oddawania ciepła do otoczenia, takich jak parowanie, konwekcja i promieniowanie. Endogenny lub egzogeny stres cieplny stanowi więc przyczynę hipertermii, a jej cechą jest to, że temperatura nastawienia podwzgórzowego termostatu fizjologicznego nie jest podniesiona. Organizm broni się przed nadmiarem ciepła w hipertermii przez zwiększone jego oddawanie do otoczenia, najczęściej za pośrednictwem parowania wody wydzielanej z

potem i zianie lub behawioralne zanurzanie się w błocie, wodzie, moczu, kale i zwilżanie powłok śliną. W szczególnie niekorzystnych warunkach termicznych otoczenia temperatura wewnętrzna może osiągać temperaturę letalną, jak np. w warunkach prowadzących do udaru cieplnego, kiedy organizm poddany jest działaniu wysokich temperatur otoczenia (silne nasłonecznienie, praca w hutach i kopalniach). W gorączce natomiast pierwotną i inicjującą reakcją jest przestawienie temperatury podwzgórzowego wzorca na wyższy poziom regulacji. Następstwem tego jest ograniczenie strat ciepła do otoczenia połączone ze zwiększonym jego wytwarzaniem (dreszcze gorączkowe), mające na celu podniesienie temperatury wewnętrznej na wyższy poziom. Organizm nie broni się przed zyskami ciepła w procesie rozwoju gorączki, lecz do nich doprowadza przez zmniejszenie strat cieplnych do otoczenia i zwiększone jego wytwarzanie. Procesy regulacji temperatury w gorączce mają pełną sprawność, a cechą ich jest jedynie wyższy poziom utrzymania i regulacji temperatury wewnętrznej, wynikający z wyższej temperatury podwzgórzowego wzorca. Należy podkreślić, że poziom ten jest jednak zawsze o ok. 2°C niższy od temperatury letalnej, dzięki funkcjonowaniu mechanizmu endogennych kriogenów, czyli fizjologicznych czynników o hormonalnej naturze, mających zdolność obniżenia temperatury podwzgórzowego wzorca w ośrodkach termoregulacyjnych, takich jak wazopresyna, melanotropina i uromodulina (15). Dlatego dzięki kriogenom poziom temperatury letalnej w gorączce nie jest osiągany, w przeciwieństwie do stresu cieplnego o wysokiej intensywności i udaru cieplnego, kiedy poziom temperatury letalnej może być przekroczony z następowym zejściem śmiertelnym. Podniesienie temperatury wewnętrznej w gorączce nie jest dlatego przegrzaniem, czyli hipertermią, lecz regulacją na wyższym poziomie (patrz tab. 1).

Mechanizmy działania pirogenów

Gorączka pojawia się w następstwie przedostania się do środowiska wewnętrznego organizmu, czyli do krwi lub płynu międzykomórkowego, ciał pirogennych, zwanych pirogenami egzogennymi. W warunkach naturalnych są nimi chorobotwórcze bakterie, wirusy, pierwotniaki, grzyby, toksyny itp. Uwalniają one kolejno pirogeny endogenne, które podwyższają temperaturę wewnętrzną (1, 8, 15, 19, 22, 25, 26). Najbardziej skutecznym pirogenem egzogennym w wywołaniu gorączki okazała się endotoksyna wytwarzana przez gramujemne bakterie, której składnikiem czynnym jest substancja lipopolisacharydowa, określana symbolem LPS, a będąca skrótem jej angielskiej nazwy: Lipo-Poly-Saccharide – LPS (5, 10, 14, 17, 18, 20, 21, 24).

Endotoksyna wywołuje w organizmie charakterystyczną kolejność zmian i objawów, do których należą:

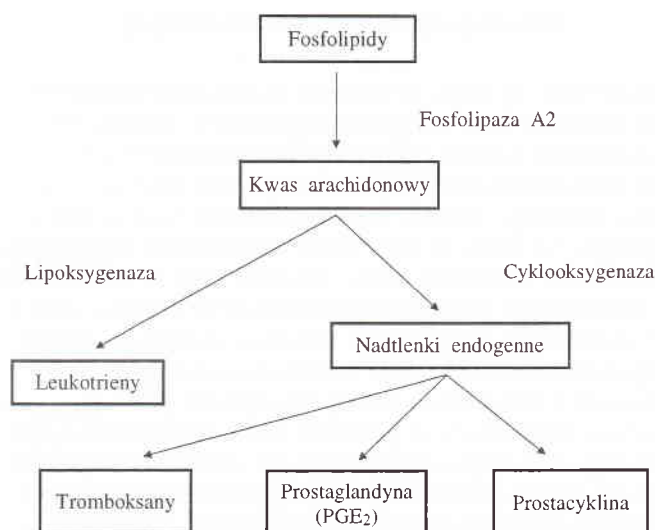
- stymulacja immunologicznie aktywnych fagocytów, takich jak monocyty, granulocyty obojętnochłonne, komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego i następowe wytwarzanie oraz uwalnianie endogennych pirogenów,

- przedostawanie się pirogenów endogennych do krwi i za jej pośrednictwem do mózgowia, w tym i podwzgórzowych ośrodków termoregulacji, gdzie za pośrednictwem substancji mediatorowych podwyższona zostaje wartość temperatury podwzgórzowego wzorca,

- podwyższenie temperatury wewnętrznej jako następstwo dodatniego bilansu cieplnego organizmu osiąganego w wyniku zmniejszenia oddawania ciepła do otoczenia, a także zwiększenia

Tab. 1. Zróżnicowanie reakcji i mechanizmów termoregulacyjnych wyzwalających gorączkę i hipertermię

Gorączka	Hipertermia
Podwyższenie temperatury podwzgórzowego wzorca przez pirogeny	Temperatura podwzgórzowego wzorca utrzymana na stałym poziomie
Zmniejszenie oddawania ciepła do otoczenia oraz wzrost termogenezy drżeniowej i bezdrżeniowej w fazie rozwoju gorączki, mający na celu podniesienie temperatury wewnętrznej	Wzrost oddawania ciepła do otoczenia niewystarczający do obniżenia temperatury wewnętrznej, która utrzymuje się powyżej fizjologicznej normy i powyżej podwzgórzowego wzorca
Zachowana sprawność i wydolność procesów termogenezy oraz oddawania ciepła	Przekroczenie wydolności organizmu w oddawaniu ciepła
Organizm nie broni się przed podwyższeniem temperatury wewnętrznej i subiektywnie odczuwa zimno w fazie narastania gorączki	Obrona organizmu przed wzrostem temperatury i subiektywnie odczucie gorąca
Temperatura wewnętrzna utrzymana jest na poziomie niższym od temperatury letalnej o ok. 2°C	Temperatura wewnętrzna może osiągnąć i przekroczyć temperaturę letalną
Temperatura wewnętrzna niezależna od endogennych i egzogennych obciążeń cieplnych	Temperatura wewnętrzna zależna od endogennej obciążenia cieplnego (ciepło metaboliczne i mięśniowe) oraz egzogennych zysków ciepła z otoczenia (energia promieniowania słonecznego)
Temperatura wewnętrzna zależna od wartości przestawienia podwzgórzowego wzorca przez pirogeny endogenne	Temperatura wewnętrzna zależna od bilansu strat ciepła do otoczenia i jego zysków, a także wielkości ciepła metabolicznego
Podanie leków przeciwgorączkowych (aspiryna, indometacyna) znoszących syntezę i uwalnianie PGE ₂ obniża temperaturę wewnętrzną	Podanie leków przeciwgorączkowych nie zmienia temperatury wewnętrznej

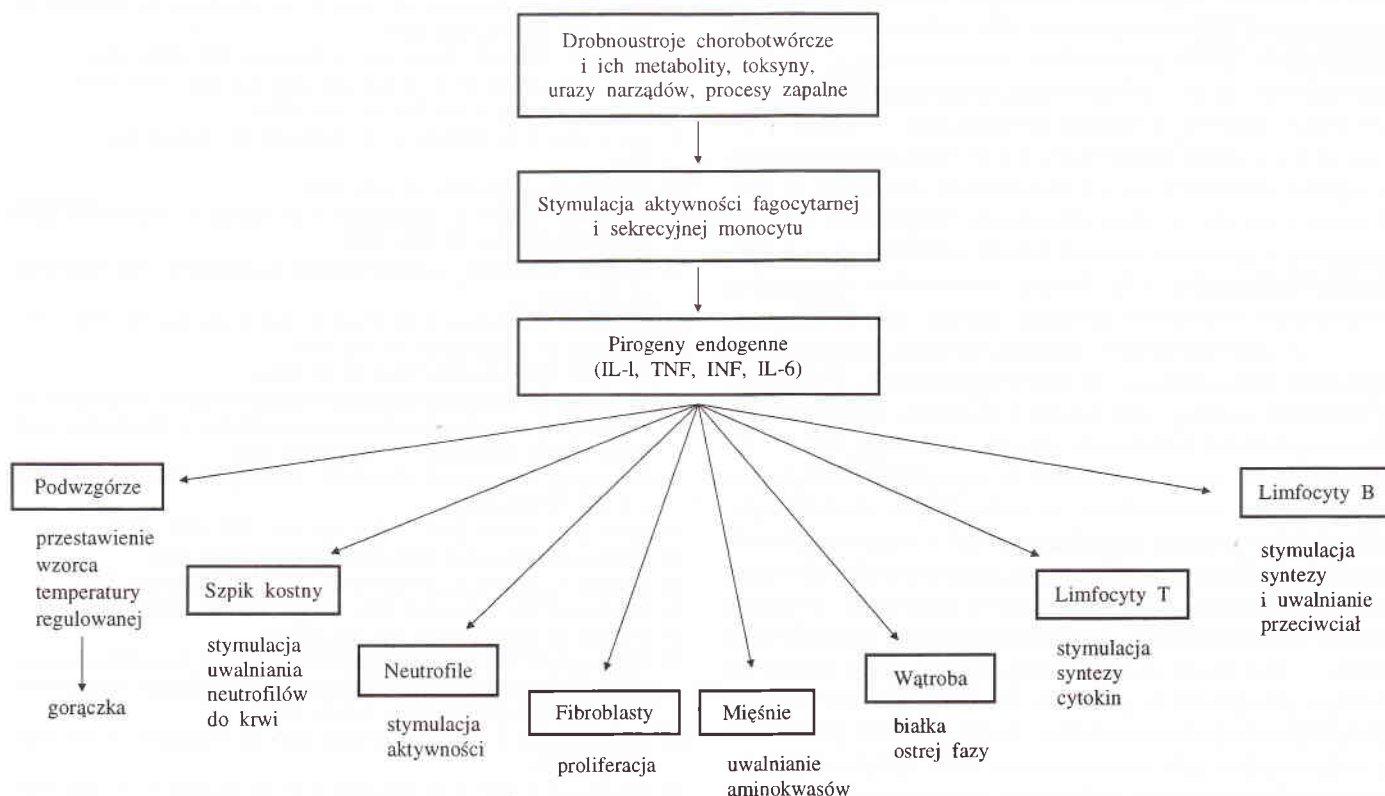


Ryc. 1. Uproszczony schemat udziału enzymów i metabolitów prowadzących do powstawania leukotrienów i prostaglandyn, w tym PGE₂, będącej ostatnim ogniwem odpowiedzialnym za podwyższenie podwzgórzowego wzorca temperatury w gorączce

szenia jego powstawania wskutek zwiększonej termogenezy drżeniowej i bezdrżeniowej.

Pirogeny endogenne należą do grupy związków o identyczności czynnościowej z mediatorami wywołującymi nieswoistą obronę immunologiczną organizmu (13, 23). Do najlepiej poznanych pirogenów endogennych należy interleukina 1 (IL-1), interferony (INF) oraz czynnik nekrotyzujący nowotworów (Tumor Necrosis Factor – TNF), czyli kachektyna, a także interleukina 6 (IL-6), zwana także hipokratyną na cześć Hipokratesa (13, 15, 23) (ryc. 2).

Działanie endotoksyny i innych pirogenów egzogennych na aktywne immunologicznie monocyty powoduje wytwarzanie przez te komórki interleukiny 1 (IL 1), która stymuluje syntezę prostaglandyny PGE₂ w okolicy strefy przedwzrokowej przedniej części podwzgórza (Pre-Optic Anterior Hypothalamus – POAH). Interleukina 1 (IL-1), a także inne pirogeny endogenne, takie jak czynnik nekrotyzujący nowotworów (TNF) i interferony (INF) dostają się do ośrodków termoregulacji za pośrednictwem płynu mózgowo-rdzeniowego w miejscach pozbawionych bariery krew-mózg, powodując wzrost syntezy PGE₂, która podwyższa temperaturę nastawienia na gorączkowy poziom (11, 15). To dalej uczynnia termogenezę drżeniową i bezdrżeniową z następowym podwyższeniem temperatury wewnętrznej. Liczne dane wskazują, że miejscem działania i przechodzenia pirogenów endogennych do obszaru przedniego podwzgórza i ośrodków termoregulacji jest pozbawiony bariery krew-mózg narząd naczyńiowy blaszki końcowej (Organum Vasculosum Laminae Terminalis – określany skrótowo symbolem – OVLT), zlokalizowany w pobliżu przedniej części podwzgórza. Należy jednak podkreślić, że dyskusyjne są obecnie poglądy nt. miejsc i struktur komórkowych odpowiedzialnych za syntezę prostaglandyny PGE₂ w procesie wywołania gorączki przez interleukinę-1 i inne pirogeny endogenne (18, 20). Twierdzi się, że komórki organu naczyńiowego blaszki końcowej (OVLT) mogą same syntetyzować tę prostaglandynę, która dyfundując do neuronów termoregulacyjnych podwyższa w nich temperaturę nastawienia termostatu fizjologicznego na wyższy poziom gorączkowy. Należy także dodać, że udowodniono ponadto istnienie i funkcjonowanie drugiej drogi wywołania gorączki z pominięciem przechodzenia pirogenów endogennych przez barierę krew-mózg, a uczynnianiem astrocytów – komórek centralnego układu nerwowego łączących komórki śródbłonna naczyńiowego z neuronami – do syntezy



Ryc. 2. Czynniki wywołujące uwalnianie pirogenów endogennych i gorączkę oraz ich wpływ na niektóre funkcje organizmu

interleukiny-1 i uważanych za główne źródło tej cytokiny w ośrodkowym układzie nerwowym (18, 19, 20, 21). Interleukina-1 pochodzenia astrocytarnego, a nie tylko monocytarnego, może wyzwać więc gorączkę wpływając na termowrażliwe neurony podwzgórza. W dalszych badaniach okazało się, że nie tylko interleukinę-1 mogą wytwarzać astrocyty, ale także PGE₂, która stanowiąc ostatnie ogniwo w łańcuchu sprzężeń prowadzących do gorączki przedstawiałaby alternatywną lub dodatkową drogę w wyzwalaniu gorączki. Wiadomo także, że astrocyty w hodowli komórkowej wykazują wyjątkowo dużą zdolność do syntezy interleukiny-1, co dodatkowo uzasadnia słuszność przypisywania tym komórkom pełnienia funkcji w wyzwalaniu gorączki z pominięciem przechodzenia leukocytarnych pirogenów endogennych przez barierę krew-mózg. Mikroiniekcje interleukiny-1 do okolicy przedniego podwzgórza, gdzie znajdują się termowrażliwe neurony, wyzwały gorączkę u królików (7). Podobne zaś iniekcje do bocznych komór mózgu u tych zwierząt wyzwały oprócz gorączki także stan snu z obecnością w korowych odprowadzeniach elektroencefalograficznych powolnych fal o wysokiej amplitudzie, typowych dla naturalnej i doświadczalnej gorączki wyzwalanej podawaniem endotoksyny.

Biologiczne znaczenie gorączki

Wyniki współczesnych badań dowodzą, że gorączka jest nie tylko procesem prowadzącym do podniesienia temperatury wewnętrznej i hamowania przez to rozwoju i namnażania chorobotwórczych bakterii, wirusów i pierwotniaków oraz stymulacji fagocytozy i reakcji odpornościowych, ale także zespołem zmian neurohormonalnych, immunologicznych i behawioralnych organizmu (14, 15, 16). Stwierdzono zmiany sekrecji wielu hormonów w gorączce, takich jak hormon adrenokortykotropowy (ACTH), wazopresyna (VP), melanotropina (MSH), tyreoliberyna (TRH), β -endorfina i uromodulina (11, 14, 15). Udowodniono, że szczególną funkcję pełnią wazopresyna, melanotropina i wykryta w moczu uromodulina, obniżając podwzgórzowy wzorec temperatury, a więc funkcję antypirogeny (kriogenne działanie), co ma podstawowe znaczenie w ustępowaniu gorączki, a także utrzymaniu bezpiecznej rezerwy termicznej w gorączce, zawsze niższej o kilka stopni od temperatury letalnej (11, 15). Zmiany hormonalne i humoralne towarzyszące rozwojowi gorączki zostały zakwalifikowane do tzw. „reakcji ostrej fazy”, będącej wczesną reakcją obrony organizmu przed infekcją i działaniem pirogenów. Polega ona na zmianach syntezy wątrobowej i zmianach stężenia białek osoczowych krwi, należących głównie do glikoprotein (C-reaktywne białko, surowiczy amyloid A, haptoglobina, fibrynogen, ceruloplazmina, orosomukoid, α_1 -antytrypsyna, α_2 -makroglobulina, białka tworzące komplement, białka krzepnięcia krwi). Zakres funkcji białek ostrej fazy jest bardzo szeroki i obejmuje zarówno eliminację wolnych rodników tlenowych, promocję syntezy immunoglobulin, jak również odnowę uszkodzonych tkanek w procesach chorobowych. Należy także dodać, że działanie pirogenów w gorączce nie ogranicza się tylko do stymulacji reakcji obronnych (ryc. 2), ale wyzwała także zmiany behawioralne (złe samopoczucie, brak apetytu, depresja, zmniejszenie aktywności ruchowej w następstwie bólów mięśniowych i stawowych, senność), których zadaniem i sensem jest ochrona organizmu i jego rezerw czynnościowych oraz unikanie lub zmniejszenie zagrożeń środowiskowych.

Przeciwgorączkowe działanie aspiryny

Stosowana od wielu lat aspiryna (kwas acetylosalicylowy) i jej pochodne jako leki przeciwgorączkowe działają również jako inhibitory syntezy PGE₂ w strefie podwzgórzowych ośrodków termoregulacji. Aspiryna hamując lub znosząc syntezę PGE₂ zapobiega zmianie podwzgórzowego wzorca termicznego (ryc. 1). Znosi to gorączkowe podniesienie temperatury wewnętrznej organizmu przez pirogeny oraz w następstwie jej dodatkowego działania przeciwbólowego przynosi ulgę w dolegliwościach chorobowych. Masowe stosowanie aspiryny i jej pochodnych jako leków przeciwgorączkowych, przeciwbólowych i przeciwreumatycznych uzyskało przez poznanie regulacji temperatury w gorączce swoje wyjaśnienie i uzasadnienie. Pozostają jednak ciągle nie zbadane relacje i zależności między gorączkowymi reakcjami termoregulacyjnymi a licznymi zespołami reakcji odpornościowych, neurohormonalnych, metabolicznych i narządowych o pozatermoregulacyjnych mechanizmach. Badanie tych mechanizmów towarzyszących stanom gorączkowym i naturalnym zespołom septycznym o dużej śmiertelności powodowanych przez endotoksyny i bakterie gramujemne ulega w ostatnim czasie dużej intensyfikacji, a zgromadzone wyniki wymagają dalszych opracowań i nie mieszczą się w ramach powyższej prezentacji, dającej tylko podstawowy zarys wiedzy o mechanizmach prowadzących do gorączki.

Piśmiennictwo

1. Aiumlamai S., Fredriksson G., Kindahl H., Edqvist L. E.: J. Vet. Med. A 39, 57, 1992.
2. Bernheim H. A., Gilbert T. M., Stitt J. T.: J. Physiol., 69, 301, 1980.
3. Bieniek K.: Medycyna Wet. 50, 147, 1994.
4. Bottoms G. D., Adams H. R.: J. Am. vet. med. Ass. 200, 1842, 1992.
5. Czakala S.: Pol. Arch. wet. 11, 95, 1968.
6. Constable P. D., Schmall L. M., Muir W. W., Hoffs G. F., Shertel E. R.: Am. J. vet. Res. 52, 981, 1991.
7. Fontana A., Weber E., Dayer J.-M.: J. Immunol. 133, 1696, 1994.
8. Green E. M., Adams H. R.: J. Am. vet. med. Ass. 200, 1834, 1992.
9. Hellyer P. W.: Am. J. vet. Res. 55, 458, 1994.
10. Ip C., Chin S. F., Scimeca J. A., Pariza M. W.: Cancer Res. 51, 6118, 1991.
11. Iriki M.: Jap. J. Physiol., 38, 233, 1988.
12. Jain N. C., Vegad J. L., Shrivastava A. B., Jain N. K., Garg U. K., Kolte G. N.: Res. vet. Sci. 47, 305, 1989.
13. Kandefer-Szerszeń M., Szuster-Ciesielska A., Daniluk J.: Post. Mikrobiol. 31, 57, 1992.
14. Kenison D. C., Elsasser T. H., Fayer R.: Am. J. vet. Res. 52, 1320, 1991.
15. Kluger M. J.: Physiol. Rev. 71, 93, 1991.
16. Kozak W.: Perspect. Biol. Med. 37, 14, 1993.
17. Lachowski A.: Regulacja temperatury mózgu i tułowia w gorączce doświadczalnej, w zmiennej temperaturze otoczenia i w hipertermii wysiłkowej u bydła. Praca hab., I Wet., Puławy, 1981.
18. Morimoto A., Murakami N., Takada M., Teshirogi S., Wanatabe T.: J. Physiol. 391, 91506, 1987.
19. Moore J. N., Morris D. D.: J. Am. vet. Ass. 200, 1903, 1992.
20. Steinman L.: Proc. Natl Acad. Sci. USA. 90, 7912, 1993.
21. Sword J. T., Pope A. L., Hoekstra W. G.: J. Nutr. 121, 251, 1991.
22. Truszczyński M., Pilaszek J.: Res. vet. Sci. 10, 469, 1969.
23. Walczak M.: Immunol. Pol. 16, 169, 1991.
24. Wiśniewski E.: Wpływ endotoksyny *Escherichia coli* na podstawowe parametry kliniczne oraz wybrane wskaźniki hematologiczne i biochemiczne krwi koni. Praca hab., I Wet., Puławy 1987.
25. Van Miert A. S. J. P. A. H., Van Duin C. T. M., Wensing T.: J. Vet. Med. 35, 101, 1988.
26. Van Miert A. S. J. P. A. H., Van Duin C. T. M., Wensing T.: J. comp. Path. 103, 289, 1990.