

616-092.19:612.273.2:612.275:615.711.6

ZMĚNY ODOLNOSTI ORGANISMU VŮČI VÝŠKOVÉ HYPOXII NAVOZENÉ RYCHLOU DEKOMPRESÍ A VŮČI POZITIVNÍMU RADIÁLNÍMU ZRYCHLENÍ PO PODÁNÍ KOFEINU

Pplk. PhMr. Zdeněk MAKOČ, CSc., pplk. MUDr. František VOREL, CSc.,
pplk. MUDr. Jiří SVAČINKA, CSc.

Ústav leteckého zdravotnictví, Praha
(náčelník plk. MUDr. M. Haňka)

Věnováno 20. výročí Ústavu leteckého zdravotnictví

Již dříve jsme prokázali, že kofein snižuje odolnost organismu vůči aerogenní hypoxii navozené relativně pomalým výstupem v podtlakové komoře. Přitom hypoxie působila na organismus desítky minut [Svačinka et al. 1973]. Po získání tohoto základního poznatku jsme se rozhodli věnovat pozornost těm stavům nedostatku kyslíku, které jsou pro leteckou medicínu ještě typičtější a aktuálnější. Položili jsme si otázku, zda kofein ovlivní také odolnost organismu vůči hypoxii navozené rychlou dekompressí nebo pozitivním radiálním zrychlením. Teoretický přínos řešení této otázky vidíme v tom, že je studován vliv kofeinu na odolnost organismu s velmi omezenými možnostmi adaptace. Praktický význam vychází pak z faktu, že oba typy fulminantní zátěže se vyskytují ve vojenském letectvu a je možno počítat s tím, že jejich výskyt může být vyšší při bojovém nasazení.

Z literárních údajů vyplývá, že anoxické epizody mohou být přes všechna technická opatření příčinou těžkých leteckých nehod, a to až v 10 procentech případů [Moseley a Stemberge 1957]. Jejich relativní četnost stoupne až na 32 %, analyzují-li se z tohoto hlediska příčiny jednoznačně neobjasněných havárií a katastrof [Talbot 1958]. Na proudových dopravních letounech amerických leteckých společností se vyskytlo v létech 1966–1970 celkem 240 případů dekompresí přetlakových kabin, z nichž ve 26,5 % byl proveden vynucený záchranný sestup. V létech 1951–1955 se u USAF vyskytla dekompresí jako příčina nehod 98krát, přičemž 7 případů bylo letálních a 15 skončilo zraněním [Mc Farland 1971].

Účinky dekompresí na organismus určuje především stupeň nedostatku kyslíku, desaturace tkání vylučováním dusíku a traumatizace.

Anoxie vyvolaná explozivní dekompressí se liší od obvyklé výškové anoxie zdůrazněním a zesílením anoxických jevů, které nejsou oslabeny žádnou adaptací. Vývoj anoxie je totiž tak rychlý, že adaptační mechanismy se nemožnou uplatnit. Naopak jeden z hlavních adaptačních pochodů, zvýšená ventilace plic, je organismu jen na škodu. Doba užitečného vědomí i doba ztráty vědomí je po explozivní dekompressi kratší.

Význam desaturačních jevů je pro jejich

latenci při explozivní dekompressi poměrně malý. Převládá vliv anoxie, a to i tehdy, dojde-li ke kardiovaskulárním poruchám z plynových embolií.

Traumatizace vyvolaná explozivní dekompressí je způsobena expanzí plynů v uzavřených tělních dutinách nebo dutinách nedostatečně komunikujících s okolním prostředím. Z hlediska našeho pokusu by mohly mít význam změny objemů plynů v břišní a hrudní dutině. Z pokusných zkušeností však plyne, že u krys nedochází v zažívacím traktu k poškození. Jinak je tomu u dutiny hrudní, protože respirační fáze při dekompressi významně ovlivňuje traumatizaci především plicní tkáně [Armstrong 1961].

Příčinou leteckých nehod může být až v 5 % případů [Powell et al. 1959] podstatný pokles či ztráta výkonnosti pilota způsobená náhlými změnami zrychlení, které vedou ke krátkodobé oligémii až ischemii mozku a tím k různému stupni poruch vědomí. Tyto poruchy bývají téměř vždy velmi krátké (tzv. black-out), obvykle několikvteřinové, avšak schopnost plně ovládat letoun bývá porušena na dobu mnohokrát delší (udává se až 20 vteřin). Proto jsme považovali za vhodné zabývat se kromě studia vlivu kofeinu na organismus vystavený výškové hypoxii také otázkou účinku kofeinu na organismus vystavený změnám zrychlení.

Stagnační anoxie vyvolaná účinkem radiálního zrychlení se v některých rysech podstatně liší od aerogenní hypoxie. V důsledku zastavení cirkulace je mozková tkáň při stagnační anoxii zbavena zásobování kyslíkem i glukózou. Současně dochází k hromadění zplodin látkové přeměny. Stagnační anoxii mozku tedy provází nedostatek glukózy, acidóza a osmotické změny a nervové buňky jsou tak odkázány pouze na své vnitřní rezervy.

Rezistence organismu vůči nedostatku kyslíku závisí na řadě vnějších i vnitřních faktorů. Vedle rozdílů v druhu, stupni a trvání hypoxie především záleží na jeho schopnosti adaptace a na možnosti rozvinout adaptační děje. To je podmíněno druhem, stářím a pohlavím [Britton a Kline 1945, Trojan a Jílek 1967], stavem CNS [Petrov 1967], energetických rezerv [Fišter 1963, Jílek 1966] i rychlostí nástupu hypoxie. Vliv farmak na odolnost orga-

nismu vůči hypoxii je pak určen tím, jak léčivo ovlivní centrální a metabolické funkce a oblast regulací.

MATERIÁL A METODA

Rychlá dekomprese

Vliv kofeinu na rezistenci krys vůči aerogenní hypoxii po rychlé dekompresi z 0 na 12 000 m jsme studovali na 124 krysích samcích kmene Wistar. Pokusy jsme provedli ve dvou sériích. V první byla zvířata ($n = 64$, váha 208 ± 12 g) vystavena dekompresi třicet minut po podání kofeinu, ve druhé ($n = 60$, váha 213 ± 13 g) byl tento interval prodloužen na 120 minut. Pokusnou skupinu tvořila vždy čtyři zvířata. Jedno bylo kontrolní (p. o. destilovaná voda 1 ml/100 g váhy), dalším třem byl aplikován kofein (base) ve vodném roztoku v dávkách 5, 10 a 20 mg/kg váhy. Po perorální aplikaci byla zvířatům odebrána potrava i voda. Dvě minuty před dekompresí byla čtveřice krys umístěna ve válci z plexiskla ($0,0157 \text{ m}^3$), který byl ventilem spojen s podtlakovou komorou ($0,37 \text{ m}^3$). V ní byl podtlak zvolen tak, aby po otevření ventilu byla zvířata v dekompresním válci vystavena z 0 m simulované výškové hypoxii odpovídající 12 000 m (147 torrů) během 4,8 vteřiny (3,4 – 6,2). Sledovali jsme čas hybnutí krys, kritériem exitu byl poslední pozorovatelný dýchací pohyb.

Po ukončení pokusu jsme všechna zvířata pitvali a vyhodnotili rozsah poškození plic ve stupnici od jednoho do čtyř křížků (jeden křížek — ojedinělé ostrůvky poškozené tkáně; dva křížky — poškození méně než jedné poloviny parenchymu; tři křížky — poškození více než jedné poloviny plicní tkáně, přičemž zůstaly nepoškozeny větší ostrůvky; čtyři křížky — poškození celého nebo téměř celého parenchymu).

Pozitivní radiální zrychlení

Vliv kofeinu na rezistenci krys vůči pozitivnímu radiálnímu zrychlení jsme sledovali metodou podle Jílka a Trojana (1960) na 46 krysích samcích kmene Wistar průměrné váhy 175 ± 10 g, rozdělených stejným dílem do dvou skupin. Pokusné skupině byl podán dvě hodiny před začátkem experimentu perorálně kofein v dávce 20 mg/kg, kontrolní skupině destilovaná voda. Zvířata byla vystavena zrychlení na laboratorní centrifúze, skládající se z elektrické pohonné jednotky a horizontálně se pohybujícího kola se čtyřmi drážky na zvířata. V nich byly krysy fixovány v longitudinální tělesné ose v pronální pozici s hlavou směřující ke středu. Stálost otáček byla kontrolována tachometrem. Použili jsme zrychlení 10 g, jehož bylo dosaženo vždy během 8–10 vteřin. Decelerace trvala stejnou dobu. Zrychlení působilo na zvířata po dobu 160 vteřin. Po zastavení centrifugy byla zvířata okamžitě uvolněna z fixace. U některých krys došlo k ireverzibilní zástavě dýchání. U těch, které přežily, jsme sledovali dobu, za kterou zaujaly přirozenou polohu těla.

K statistickému vyhodnocení výsledků jsme použili χ^2 -testu, Studentova t -testu, testu trendu poměrů a koeficientu pořadové korelace podle Spearmana.

VÝSLEDKY

Rychlá dekomprese

Po dekompresi jsme u zvířat při pitvě zjistili poškození plic (traumatický emfyzém s ložiskovým až difúzním krvácením), přičemž rozsah tohoto poškození se u jednotlivých zvířat lišil.

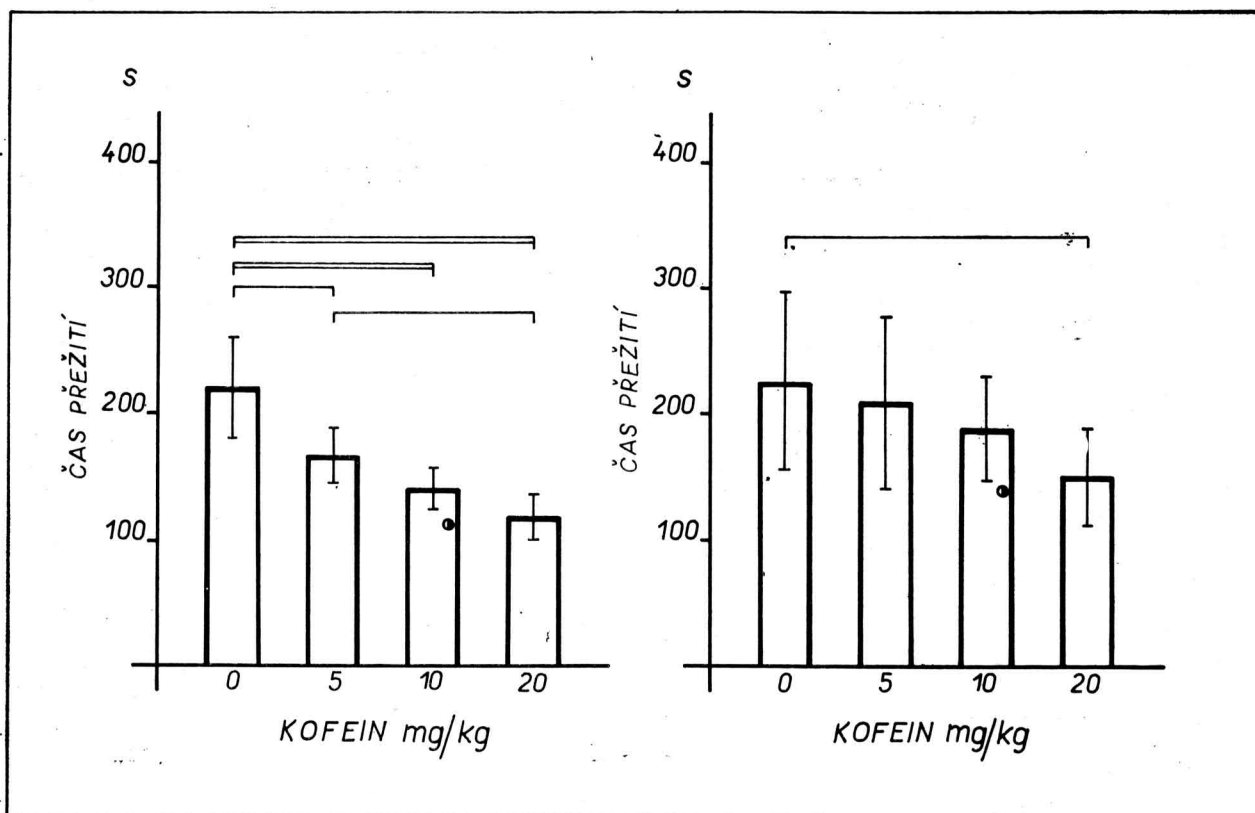
Při testování validity výsledků jsme si nejprve položili otázku, zda je vztah mezi stupněm poškození plic a dobou přežití na výšce 12 000 m po rychlé dekompresi. Použili jsme testu trendu poměrů, přičemž jsme hodnotili stupeň poškození plic u zvířat s dobou přežití větší než průměr celé skupiny s nálezem u krys, u nichž doba přežití byla pod průměrem skupiny. Zjistili jsme, že u první pokusné série (30 minut po podání kofeinu) byl regresní koeficient $b = 0,048$; $\chi^2_0 = 0,655$; $p > 0,05$; nenalezli jsme tedy žádný vztah. Naproti tomu u druhé série bylo $b = 0,167$; $\chi^2_0 = 7,434$; $p < 0,01$, tedy významný vztah. Dále jsme zjišťovali, zda není závislost mezi stupněm poškození plic a použitými dávkami kofeinu. V rozložení stupně poškození plic u jednotlivých dávek kofeinu jsme pomocí χ^2 testu neprokázali významný rozdíl (první série pokusů: $\chi^2 = 14,04$; $p > 0,05$; druhá série: $\chi^2 = 11,86$; $p > 0,05$; při spojení obou: $\chi^2 = 10,48$; $p > 0,05$).

Doba potřebná k dekompresi se v jednotlivých pokusech pohybovala od 3,4 do 6,2 vteřiny. Zjistili jsme, že průměrná dekompresní doba se u první a druhé série pokusů statisticky významně nelišila ($t = 0,400$; $p > 0,05$). Vztah mezi dekompresním časem a dobou přežití u kontrol i zvířat s různými dávkami kofeinu jsme testovali pořadovou korelací podle Spearmana. Přitom jsme nezjistili významný vztah. Neprokázali jsme tedy působení žádného významného vlivu, který by ovlivnil naše výsledky vyjádřené dobou přežití zvířat po jednotlivých dávkách kofeinu v našich dvou experimentálních sériích. Z toho plyne, že rozdíly v době přežití mezi soubory zvířat, ovlivněnými různými dávkami kofeinu, jsou skutečně způsobeny pouze tímto farmakem.

V první pokusné sérii, kdy krysy byly vystaveny akutní hypoxii 30 minut po podání kofeinu, jsme zjistili, že již dávka 5 mg/kg váhy významně snižuje dobu přežití zvířat (levá polovina grafu 1). Vyšší dávky, tj. 10 a 20 mg/kg váhy, tento negativní účinek dále prohlubovaly. Při rychlé dekompresi za 120 minut po podání kofeinu měly změny v době přežití stejný ráz (pravá polovina grafu 1), avšak statisticky významný pokles doby přežití ve srovnání s kontrolními krysami jsme zjistili až u dávek 20 mg/kg váhy. Dávky 5 a 10 mg/kg váhy vedly sice také ke zkrácení doby přežití, změny však nebyly statisticky významné. Abychom ověřili

Graf 1

Vliv kofeinu na odolnost kryš vůči výškové hypoxii navozené rychlou dekompresí. Kofein podán: 30 minut (levá polovina) a 120 minut před dekompresí (pravá polovina). Svislé úsečky — meze spolehlivosti průměru pro $p = 0,95$. Statistická významnost: jednoduché vodorovné úsečky $p < 0,05$; dvojitě vodorovné úsečky $p < 0,01$. Kroužky $p < 0,05$



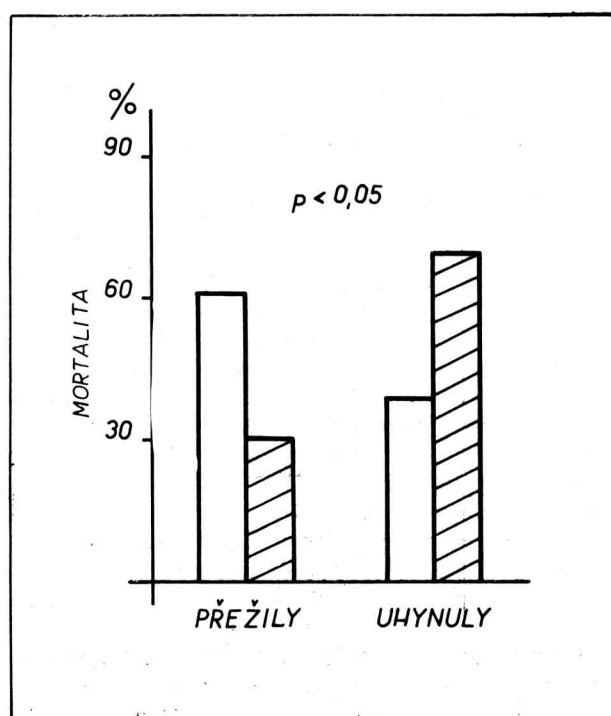
srovnatelnost obou pokusných sérií, porovnali jsme doby přežití kontrolních kryš v obou uspořádáních a zjistili jsme, že v tomto parametru se statisticky významně neliší ($t = 0,194$; $p > 0,05$). To umožňuje v obou souborech porovnat dobu přežití zvířat po stejné dávce kofeinu. Ve všech případech byla průměrná doba přežití po dekompresi za 30 minut po podání kofeinu nižší než po dekompresi za 120 minut. Statisticky významný je však tento rozdíl pouze u dávky 10 mg kofeinu/kg váhy ($t = 2,37$; $p < 0,05$). Jestliže sloučíme doby přežití po všech dávkách kofeinu a srovnáme mezi sebou průměrnou dobu u obou sériích, zjistíme statisticky významně kratší dobu přežití po dekompresi za 30 minut po podání kofeinu ($t = 2,57$; $p < 0,05$). To umožňuje závěr, že negativní účinek kofeinu na rezistenci kryš vůči akutní hypoxii po dekompresi je větší za 30 minut po podání farmaka než za 2 hodiny.

Pozitivní radiální zrychlení

Podání kofeinu významně zvýšilo mortalitu kryš vystavených účinkům stagnační anoxie (ischémie) CNS vyvolané radiálním pozitivním zrychlením 10 g (graf 2). Přitom kofein významně prodloužil dobu, za níž zvířata, která zrychlení přežila, zaujala přirozenou polohu těla ($p < 0,05$; kontroly 12,54 min. $\pm 0,99$; kofein 16,13 min. $\pm 3,45$).

Graf 2

Vliv kofeinu na mortalitu kryš vystavených pozitivnímu radiálnímu zrychlení. Prázdné sloupce — destilovaná voda, šrafované — kofein 20 mg/kg



Diskuse

Cílem pokusů s rychlou dekompresí bylo zjistit, zda se negativní účinek kofeinu na rezistenci vůči hypoxii projeví i v perakutních podmínkách jejího navození. K tomu bylo nutné dosáhnout u krys rychlého nástupu anoxie. Její smrtící účinek však neměl být tak rychlý, aby znemožnil diferenciaci účinku různých dávek farmaka, přičemž režim dekomprese měl vést k pokud možno co nejmenšímu poškození organismu traumatizací. Vzhledem k hypoxické odolnosti krysy bylo jasné, že je třeba rychle překročit výšku 10 000 m. Zvolená dekompresní doba vyplývající z našich úvah nás vedla k přijetí termínu „rychlá dekomprese“, čímž má být vyjádřeno pouze to, že dekompresní čas je delší než jedna vteřina.

Po teoretickém rozboru celé problematiky jsme se rozhodli pro test rychlé dekomprese z 0 na 12 000 m. Této výšky mělo být dosaženo přibližně za 5 vteřin.

Když jsme hodnotili výsledky pokusů s rychlou dekompresí, ukázal statistický rozbor možných vlivů snižujících informativnost experimentů, že jsme parametry rychlé dekomprese zvolili vhodně. I když došlo u krys při dekompresi k různě rozsáhlému mechanickému poškození plicního parenchymu, neměla tato skutečnost rozhodující vliv na řešení základní otázky, tj. účinku kofeinu. Ani jiné blíže nespecifikované vlivy významně neovlivnily, jak ukázala matematicko-statistická analýza, interpretovatelnost našeho pokusu.

Testování ukázalo, že kofein v podaných dávkách neovlivnil rozsah poškození plic, což nepřímo potvrzuje mechanickou genezu tohoto jevu. Dále se ukázalo, že stupeň poškození plic má za určitých podmínek vliv na přežití zvířete i v podmínkách perakutní hypoxie blízké se anoxii. Tento vliv však není při rychlosti a významu jiných dějů rozhodujících o životě organismu příliš významný. Byl totiž prokázán pouze při dekompresi za 120 minut po podání kofeinu, kdy doby přežití zvířat byly delší než po dekompresi za 30 minut, pravděpodobně proto, že účinek menších dávek kofeinu již odezníval. Naproti tomu u první série (30 minut po podání kofeinu) jsme vliv poškození plicního parenchymu na dobu přežití neprokázali, což si vysvětlujeme tím, že v tomto případě byla doba přežití ovlivněna především účinkem kofeinu, který vliv poškození plic překrýval.

Dobu přežití zvířat po rychlé dekompresi za 30 minut po podání kofeinu statisticky významně zkrátila již dávka 5 mg/kg. Naproti tomu při dekompresi za 120 minut po podání farmaka prokázala statisticky významný účinek na snížení rezistence teprve dávka 20 mg/kg. Dávka 5 mg/kg neměla statisticky významný efekt, což je v souladu s výsledky dosaženými metodou stupňovité hypoxie (Svačina et al. 1973).

Výsledky pokusů s rychlou dekompresí poukázaly na důležitost časového faktoru při sle-

dování účinku malých dávek kofeinu na hypoxický organismus, neboť za 30 minut po podání byl účinek kofeinu v dávkách 5, 10 a 20 mg/kg váhy vždy vyšší než za 120 minut. Přitom jsme však pouze u dávky 10 mg/kg prokázali mezi oběma pokusnými sériemi statisticky významný rozdíl. To dokazuje, že tato dávka tvoří z hlediska studovaných časových vztahů přechod mezi dávkou, která se již za 120 minut významně neprojevuje (5 mg/kg), a dávkou, která v obou časových intervalech vyvolá významné změny (20 mg/kg).

Druhým typem extrémní akutně navozené zátěže, kterým jsme se zabývali, je ischemie CNS, vyvolaná vystavením zvířat účinkům radiálního zrychlení na centrifúze. Má tu přednost, že se blíží skutečným situacím, které se mohou vyskytnout za letu.

Stupeň pozitivního radiálního zrychlení, odpovídající 10 g, jsme zvolili proto, že navozuje nejen stagnační anoxii celého těla, ale především totální ischemii CNS. K ní dojde prakticky ihned, jakmile se zastaví přítok krve k hlavě a trvá po celou dobu působení zrychlení (Čapek 1953).

Naše výsledky prokázaly, že kofein v dávce 20 mg/kg významně snižuje odolnost krys vůči účinkům studovaného typu přetížení a prodlužuje fázi zotavení.

Použité experimentální modely rychlé dekomprese i pozitivního radiálního zrychlení se v maximální možné míře přiblížily reálným situacím, se kterými se pilot při mimořádných událostech za letu může setkat. Získané poznatky mají praktickou důležitost, neboť ukazují, že kofein není pro pilota za výše uvedených situací indiferentní látkou a již malé dávky kofeinu užití v krátké době před dekompresí nebo přetížením mohou zhoršit naději pilota tyto extrémní situace přežít.

Při úvahách o obecnějších mechanismech studovaných jevů zjišťujeme, že základní vlastností organismu jako multistabilního systému je snaha udržet se v homeostáze. To však neznamená, že organismus v vnitřních nebo vnějších příčin nemůže být ve výchozím stavu (např. při vstupu do pokusu apod.) vychýlen ergotropně nebo trofotropně. Na tomto výchozím stavu organismu záleží reakce jeho regulačního systému na podnět. Proto na stejný podnět mohou jednotlivci stejného druhu, věku a pohlaví odpovědět různou reakcí od tiché kompenzace přes dvoufázovou prekritickou labilní reakci až po třífázovou krizovou paradoxní reakci. To platí tehdy, je-li organismus schopen podnět kompenzovat. Při druhém a třetím typu odpovědi se organismus dostává do zóny lability, kdy v případě, že nemá možnost nebo není schopen kompenzovat, hyne.

Selbachův (1962) model regulačních pochodů ve vegetativní oblasti tedy dovoluje v obecných rysech interpretovat výsledky této práce i naše dřívější poznatky o negativním účinku kofeinu na organismus vystavený extrémním

formám přehřátí (Makoč et al. 1970), aerogenní hypoxie (Machoč a Vorel 1968, Vorel a Makoč 1972) a fyzické zátěže (Makoč a Vorel 1973).

Nepříznivý účinek kofeinu na odolnost organismu si vysvětlujeme tím, že jako centrální stimulans ladí organismus ergotropně, vychyluje tento multistabilní systém z rovnováhy, mění tím jeho výchozí stav a přibližuje ho zóně lability. Vystavení takto ovlivněného organismu extrémním zátěžím působícím rovněž ergotropně, vede ke zvýšení metabolické (Strubel a Siegers 1968) i oběhové aktivity, k neekonomickému výdeji energie (Luxussympatikonie — Prokop 1968), k předčasnému vyčerpání energetických rezerv a hromadění katabolitů (Makoč a Vorel 1968), čímž je ohrožena stabilita organismu. Výsledkem je dřívější a častější smrt organismu a pokud přežije, zotavuje se z následků zátěže déle.

Kofein vychyluje organismus *à priori* z eufunkčního stavu ergotropně, tím snižuje jeho rezistenci a omezuje jeho možnosti a schopnost přizpůsobit se ergotropně působící zátěži na nižší, energeticky, výkonnostně i z hlediska dráždivosti adekvátnější (ekonomičtější) hladinu.

Souhrn

Na experimentálních modelech imitujících možné příčiny havarijních situací za letu byl studován vliv kofeinu na odolnost krys vůči fulminantní hypoxii navozené rychlou dekompresí (z 0 na 12 000 m v průměru za 4,8 s) a vůči pozitivnímu radiálnímu zrychlení (10 g po dobu 160 s).

Kofein významně snižuje rezistenci organismu vůči hypoxii po rychlé dekompresi v závislosti na dávce a době podání. 30 minut po aplikaci se nepříznivý účinek projevil u dávky 5, 10 a 20 mg/kg, 120 minut po podání pouze u dávky 20 mg/kg. Kofein významně ovlivňuje v negativním smyslu také odolnost vůči pozitivnímu radiálnímu zrychlení.

Práce upozorňuje na to, že kofein není pro pilota v havarijních situacích spojených s účinky těžkých forem hypoxie nebo přetížení indifferenční látkou.

Za laskavé zapůjčení centrifugy a za metodické rady při pokusech s radiálním zrychlením děkují autoři prof. MUDr. L. Jílkovi, DrSc., přednostovi Fyziologického ústavu FVL KU v Praze.

Literatura

- Armstrong, H. G.: *Aerospace medicine*. Baltimore, The Williams & Wilkins Company 1961. 633 s.
- Britton, S. W. — Kline, R. F.: Age, sex, carbohydrate, adrenal cortex and other factors in anoxia. *Amer. J. Physiol.*, 145, 1945, č. 2, s. 190—202.
- Čapek, D.: *Fysiologie letce*. 2. vyd. Praha, Naše vojsko 1953, 378 s.
- Fišter, V.: Metabolizam ugljičnih hidrata i preživljavanje štakora u akutnoj hipoksiji. *Rad. med. Fakul. (Zagreb)*, 11, 1963, č. 1, s. 51—75.
- Jílek, L.: Stagnační hypoxie a anoxie mozku v průběhu ontogeneze. 1. vyd. Praha, SZdN 1966. 216 s.
- Jílek, L. — Trojan, S.: The development of resistance to positive and negative radial acceleration during ontogeny of the rat. *Physiol. bohemoslov.*, 9, 1960, č. 6, s. 528—533.
- Makoč, Z. — Vorel, F.: The effect of caffeine and altitude hypoxia on some changes of tissue metabolism in the rat. *Physiol. bohemoslov.*, 17, 1968, č. 3, s. 241—247.
- Makoč, Z. — Vorel, F.: Vliv kofeinu na fyzickou výkonnost krys hodnocenou plavacím testem. *Physiol. bohemoslov.*, 22, 1973 — v tisku.
- Makoč, Z. — Vorel, F. — Štverák, J. — Frank, Z.: Vliv kofeinu na rezistenci krys vůči hypertermii vyvolané mikrovlnným zářením. *Voj. zdrav. Listy*, 39, 1970, č. 5, s. 186—190.
- Mc Farland, R. M.: Human factors in relation to the development of pressurized cabins. *Aerosp. Med.*, 42, 1971, č. 12, s. 1303—1318.
- Moseley, H. G. — Stembridge, V. A.: The hostile environment as a cause of aircraft accidents. *J. Aviat. Med.*, 28, 1957, č. 6, s. 535—540.
- Petrov, I. R.: Rol centralnoj nervnoj sistemy, adenogipofiza i kory nadpočecnikov pri kislorodnoj nedostatočnosti. *Leningrad, Medicina* 1967, 211 s.
- Powell, T. J. — Carey, T. M. — Brent, H. P. — Taylor, W. J. R.: Unconscious episodes in pilots during flight. s. 102—115. In: *Medical aspects of flight safety*. Ed. Eward, E., Bergeret, P., van Wulfften Palthe, P. M.; London, Pergamon Press 1959. 308 s.
- Prokop, L.: Coffein und Sportleistung. *Sportarzt u. Sportmedizin*, 19, 1968, č. 6, s. 280—287.
- Selbach, H.: The principle of relaxation oscillation as a special instance of the law of initial value in cybernetic function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 98, 1962, č. 4, s. 1221—1228.
- Strubel, O. — Siegers, C. P.: Die Beteiligung endogenes Catecholamine an den Wirkungen des Kaffees auf Energieumsatz und Herzfrequenz. *Arzneimittel-Forsch.*, 18, 1968, č. 10, s. 1278—1281.
- Svačinka, J. — Makoč, Z. — Vorel, F.: Vliv kofeinu na odolnost organismu vůči simulované výškové hypoxii. *Voj. zdrav. Listy*, 42, 1973 — v tisku.
- Talbot, J. M.: Unexplained aircraft accidents in the U. S. Air Forces in Europe. *J. Aviat. Med.*, 29, 1958, č. 2, s. 111—116.
- Trojan, S. — Jílek, L.: Vliv estrogenů na odolnost proti pozitivnímu zrychlení v průběhu ontogeneze. *Čs. fysiolog.*, 16, 1967, č. 1, s. 41.
- Vorel, F. — Makoč, Z.: Změny obsahu glukosy, kyseliny mléčné a pyrohroznové v krvi krys za normálního a sníženého barometrického tlaku po podání glukosy a kofeinu. *Čs. fysiolog.*, 21, 1972, č. 1, s. 99—105.