

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10 (1988) 57 - 67

Heeresfachambulatorium Wien (Kommandant: Brigadier Dr. E. Wustinger) (1)
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Wiedermann) (2)

Tetanus-Antikörper bei den Österreichischen UNO-Truppen im Vergleich zur Impfanamnese

H. Harbich¹, F. Ambrosch², Eva Rappold², G. Wiedermann², E. Wustinger¹

Einleitung

Die aktive Impfung gegen Tetanus ist die am häufigsten durchgeführte und zählt zu den am besten verträglichen. Mit ihrer Hilfe ist es gelungen, den Wundstarrkrampf in Mitteleuropa zu einem ausgesprochen seltenen Krankheitsbild werden zu lassen. Trotzdem darf man nicht übersehen, daß auch scheinbar harmlose Injektionen — wie die Tetanusschutzimpfung — die körperliche Integrität der Patienten verletzen, einen Eingriff in das Immunsystem bedeuten und mit, wenn auch meist nur leichten, Reaktionen verbunden sein können und daher auch einer strengen Indikationsstellung bedürfen.

Wirklich ernste bzw. lang anhaltende Erkrankungen scheinen, ohne Abwertung der jeweiligen Kasuistik, in kausalem Zusammenhang mit einer Tetanusschutzimpfung nicht vorzukommen. Wenn u. a. STAAK und WIRTH (29) von einer anaphylaktischen Reaktion mit tödlichem Ausgang, EICHER und NEUNDÖRFER (10) von einer linksseitigen reversiblen Rekurrenslähmung und HARRER (16) von einer Akkomodationsparese und Schlucklähmung nach einer Tetanustoxoidimpfung berichteten, ist aus heutiger Sicht ein ursächlicher Zusammenhang fraglich. Im Gegenteil: bei einer so häufig durchgeführten Maßnahme ist eine Koinzidenz mit diversen schwereren Erkrankungen kaum jemals auszuschließen.

Wesentlich häufiger wird jedoch von harmloseren Nebenwirkungen berichtet (2, 3, 9, 14, 17, 20, 21, 31). Zu ihnen zählen als Lokalreaktionen Rötung, Schmerzen und Schwellung am Injektionsort und als generalisierte Reaktionen Fieber mit Schüttelfrost, Urtikaria und Nausea. Daneben gibt es natürlich auch Nebenwirkungen, die durch im Impfstoff enthaltene Aluminiumionen, Merthiolat oder andere Adjuvantien hervorgerufen werden (15, 22, 26). Die Nebenwirkungsrate wird je nach Impfklokalisation bzw. Impftechnik bei der üblichen Dosis zwischen 20% und 55% angegeben (5, 7). Diese doch erhebliche Anzahl — wenn auch meist geringer — Impfkomplicationen ist das Resultat oft unkontrollierter Hyperimmunisierungen, die zu Arthusreaktionen am Injektionsort (9, 14, 31) führen.

Im Zuge der laufenden Optimierung des Impfprogramms der Österreichischen UNO-Truppen (Leitender Arzt: Bgdr MR Prim. Dr. E. Wustinger) wird seit Anfang 1987 generell eine Tetanus-Antikörperbestimmung durchgeführt, um die Indikation zur Auffrischung zu präzisieren. Über die ersten Erfahrungen damit wird im folgenden berichtet.

Untersuchtes Kollektiv

In die statistische Auswertung kamen die Daten der ersten 500 UNO-Soldaten, die 1987 dem kompletten Impfprogramm für ihren Einsatz in Zypern und am Golan unterzogen wurden.

Es handelt sich dabei um klinisch völlig gesunde Männer im Alter zwischen 19 und 53 Jahren (Abb. 1).

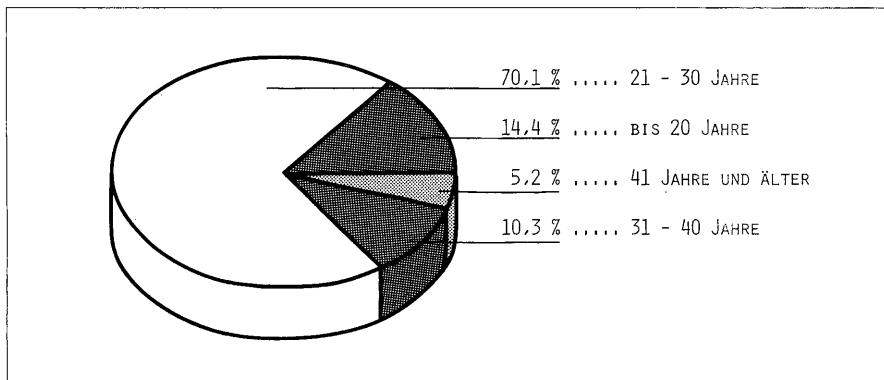


Abb. 1:
Altersstruktur der Stichprobe

Die Soldaten waren angewiesen, sämtliche in ihrem Besitz befindliche Impfdokumente vorzulegen. Nur mit der Unterschrift eines Arztes versehene Impfnachweise wurden in die Anamnese aufgenommen. Bloß 77,6% der Soldaten konnten trotz mehrmaliger nachdrücklicher Aufforderung Impfkarten vorlegen, nur 27,2% wiesen eine vollständige Grundimmunisierung in der Kindheit nach.

Methode der Tetanus-Antikörperbestimmung

Die älteste beschriebene Methode ist der Toxinneutralisationstest nach IPSEN (19). Aufgrund seiner Empfindlichkeit gilt er auch heute noch als Standardmethode und wird u. a. zur Prüfung und Standardisierung von spezifischen Tetanus-Immunglobulinen herangezogen. Nachteile dieses Tests sind vor allem hohe Kosten und großer Zeit- und Arbeitsaufwand, sind doch bis zu 32 Mäuse für eine Titration erforderlich.

In unserem Fall wurden die Tetanus-Antikörpertiter im Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin (Vorstand: Prof. Dr. G. Wiedermann) mit einer schon mehrfach beschriebenen (2, 3) Mikro-ELISA-Technik bestimmt. Diese zeigt eine gute Korrelation zu den Ergebnissen des Ipsen-Tests und kann vollautomatisch durchgeführt werden.

Das Prinzip des Tetanus-ELISA besteht darin, daß eine Mikrotiterplatte nacheinander mit Antigen (Tetanus-Toxoid), Serum (Patienten-, Standard- und Negativserum), Konjugat (enzymmarkiertes Anti-Human-IgG) sowie einem geeigneten Substrat beschickt wird. Die Stärke der Substratspaltung wird photometrisch bestimmt. Die Extinktionen einer Verdünnungsreihe werden dann mit einer Standardkurve verglichen (2).

Der vollautomatisierte Vorgang dauert etwa ein bis zwei Tage und die Kosten einer solchen Antikörperbestimmung liegen bei etwa 120 Schilling.

Ergebnisse

Es zeigte sich, daß 98,8% der untersuchten Personen mit ihren Tetanus-Antikörpertitern über der anerkannten (21, 24, 27) Schutzgrenze von 0,01 I. E./ml lagen, obwohl nur rund drei Viertel (77,6%) der Betroffenen frühere Tetanus-Schutzimpfungen zweifelsfrei nachweisen konnten.

TABELLE 1
Verteilung der Tetanus-Antikörper

Titer (IE/ml)	N	%
< 0,01	6	1,2
0,01 — 0,1	11	2,2
0,1 — 1,0	58	11,6
1,0 — 10	361	72,2
> 10	64	12,8

Immerhin 7,6% konnten mehr als acht Tetanus-Schutzimpfungen belegen; im Extremfall konnten bei einem 20-jährigen dreizehn und bei einem 28-jährigen Soldaten sechzehn Tetanus-Schutzimpfungen dokumentiert werden, die teils im Rahmen der Grundimmunisierung, teils im Rahmen der Versorgung von Bagatelverletzungen appliziert worden waren.

TABELLE 2
Häufigkeit der Anzahl nachgewiesener Tetanus-Schutzimpfungen

Impfanzahl	N	%
0	112	22,4
1	47	9,4
2	43	8,6
3	68	13,6
4	38	7,6
5	43	8,6
6	42	8,4
7	45	9,0
8	24	4,8
mehr	38	7,6

Bei den 112 (gleich 22,4%) Probanden, die keine Tetanus-Impfung nachweisen konnten, ergab die Antikörperbestimmung nur in vier Fällen (3,3% davon) ein negatives Ergebnis. Hingegen wiesen 28 von ihnen Antitoxinspiegel höher als 5 I. E./ml, im Höchstfall 51 I. E./ml auf. Das sind Werte, bei denen das Risiko lokaler Impfkomplikationen deutlich erhöht ist (18).

Von den sechs seronegativen Patienten konnten vier keinen Impfnachweis erbringen, die übrigen zwei konnten je eine Impfung 1985 bzw. 1983 belegen.

Erwartungsgemäß zeigt der geometrische Mittelwert der Antikörpertiter mit steigender Anzahl der nachgewiesenen Impfungen eine tendenzielle Elevation (Abb. 2), die nach dem H-Test von KRUSKAL und WALLIS (28) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% signifikant ist. Dabei muß man berücksichtigen, daß die individuelle Schwankungsbreite der Antikörperbildung sehr hoch ist — die Standardabweichung liegt in derselben Größenordnung wie der Mittelwert!

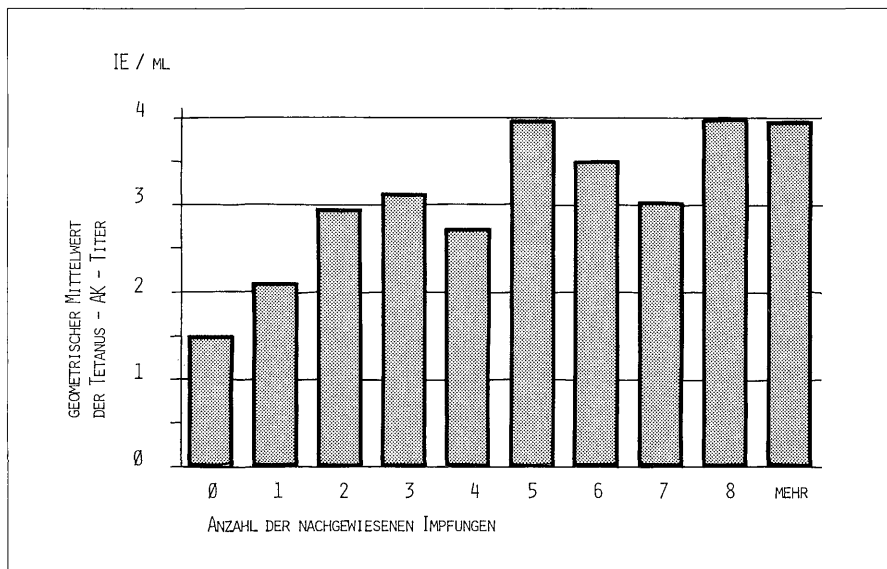


Abb. 2:
Beziehung zwischen der Anzahl der nachgewiesenen Impfungen
und dem mittleren Antikörper-Titer

Ein Vergleich der 19- bis 21-jährigen mit dem Rest der Stichprobe in Bezug auf die Korrelation Anzahl der Tetanus-Schutzimpfungen zum Antikörpertiter (Abb. 3) zeigte keine bemerkenswerten Unterschiede.

Wie zu erwarten war, hat der Abstand zur letzten Impfung einen Einfluß auf den Tetanus-Antikörperspiegel (9, 15, 24) (Abb. 4). Es zeigt sich ein deutlicher Abfall der Titer-Mittelwerte v. a. in den ersten fünf Jahren, in einem Zeitraum also, in dem der Nachweis durchgeführter Impfungen am ehesten erbracht werden kann. Auch hier schwanken die einzelnen Werte von der Nachweisgrenze bis über 30 I. E./ml.

Hätten wir uns nur auf die Impfanamnese gestützt, wären — den Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates folgend — 150 Soldaten, gleich 30% der Stichprobe, einer Auffrischimpfung und 122 einer Grundimmunisierung (zu je 3 Injektionen) zugeführt worden. Unter Berücksichtigung der nunmehr bestimmten Antikörpertiter konnte mit insgesamt bloß 29 Injektionen das Auslangen gefunden werden.

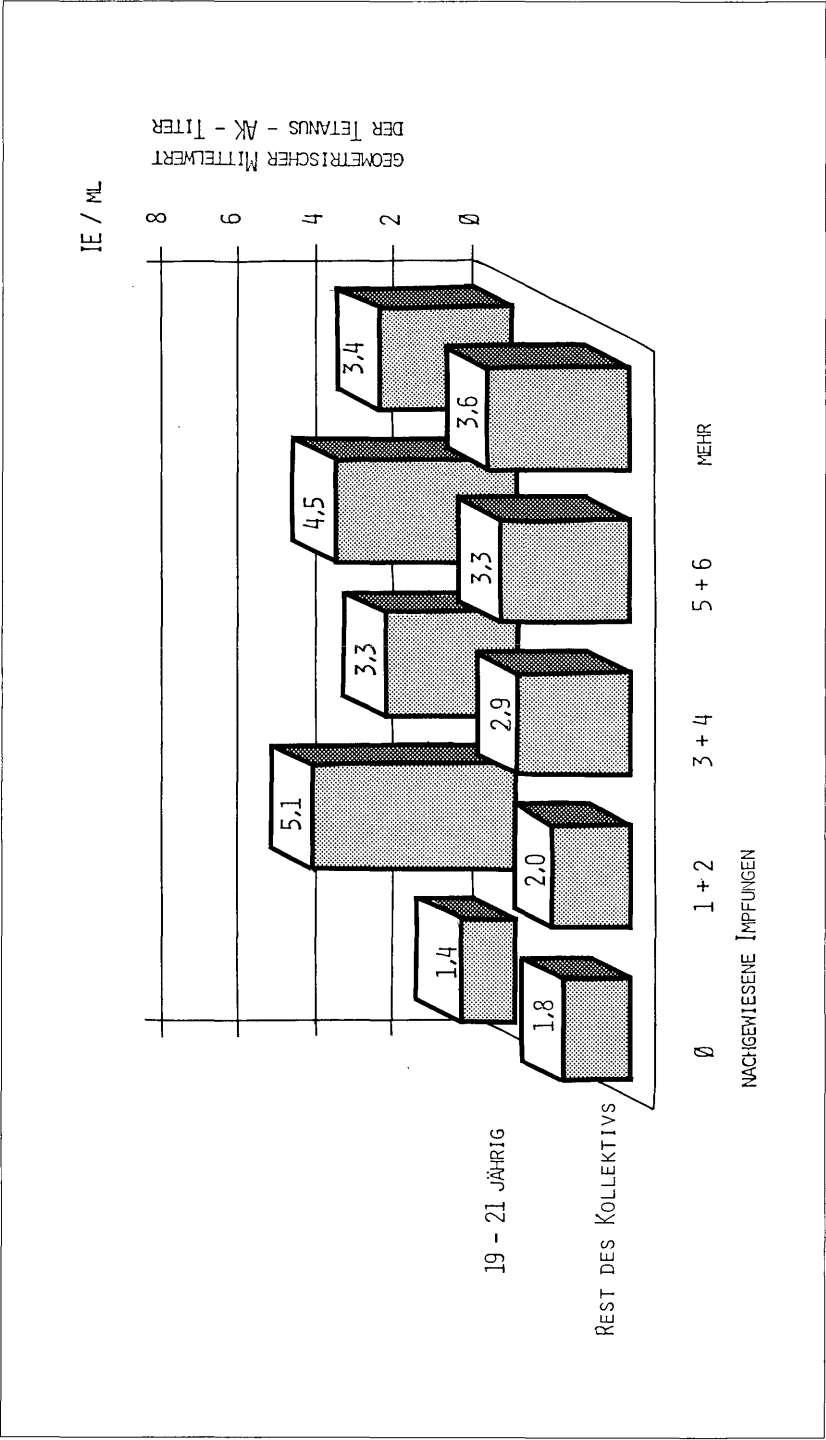


Abb. 3:

Beziehung zwischen der Anzahl der nachgewiesenen Impfungen und dem mittleren Antikörper-Titer in verschiedenen Altersgruppen

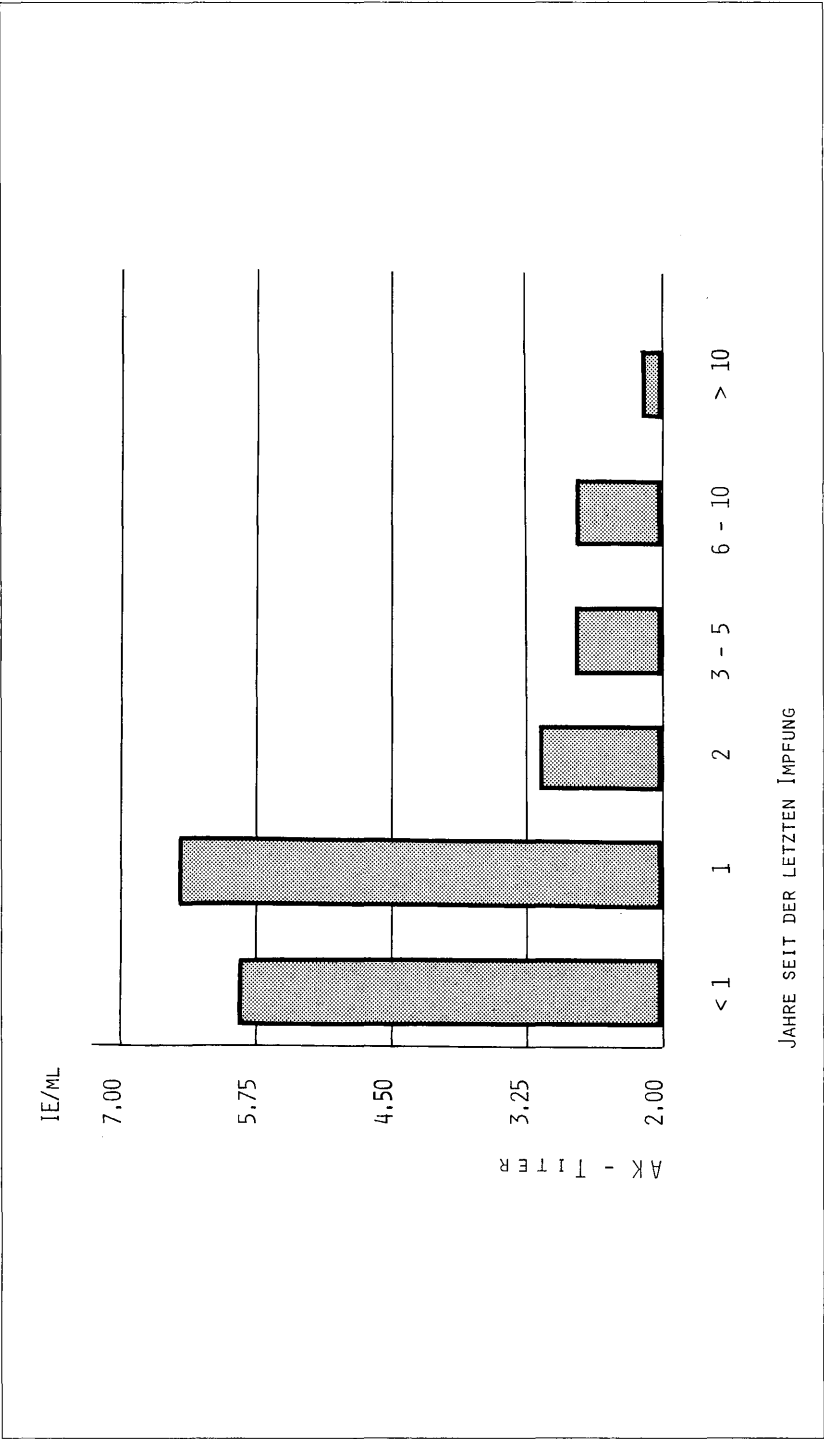


Abb. 4:
Mittlerer AK-Titer in Abhängigkeit von der letzten (3. oder späteren) Impfung

Diskussion

Ein überaus erfreuliches Ergebnis dieser Untersuchung ist, daß 98,8% der Probanden bereits gegen Tetanus geschützt waren. Dies beweist die hohe Effizienz der österreichischen Impfprogramme. Andererseits zeigte die Impfanamnese, daß in Österreich, wie auch in vielen anderen hochzivilisierten Ländern (9, 20), oft unkontrolliert geimpft wird. Selbst der Durchschnitt jener Gruppe von Patienten, die keine Impfungen nachweisen konnten, war unter der Annahme einer 30%igen jährlichen Titerabschwächung (9) für mehr als ein Dutzend Jahre geschützt. Dabei ist die Schutzgrenze von 0,01 I. E./ml bereits vorsichtig bemessen. So konnten zum Beispiel WOLTERS und DEHMEL (33), die sich im Selbstversuch eine zwei- bis dreifache tödliche Tetanustoxin-Dosis applizierten, bei diesem Antikörperspiegel keine Symptome feststellen.

Vier Probanden, die kein Impfzeugnis vorweisen konnten und die keine Tetanus-Antikörper hatten, waren offensichtlich bisher allen Impfprogrammen entgangen. Sie wurden, wie die beiden übrigen Nichtgeschützten, die bereits einmal geimpft worden waren, einer Grundimmunisierung zugeführt. Wir hielten uns dabei an die Empfehlungen von AMBROSCH (3), die folgende Konsequenzen aus der Antikörperbestimmung vorsehen:

TABELLE 3
Bewertung von Konsequenzen der Tetanus-Antikörperbestimmung

IE/ml		
< 0,01	kein Schutz	Grundimmunisierung
0,01 — 0,1	geringer Schutz	Auffrischimpfung
> 0,1	guter Schutz	keine Impfung nötig

Unsicherheit in der Anamnese gibt es nicht nur deshalb, weil viele Patienten ihre Impfdokumente nicht oder nicht vollständig vorweisen können; es gibt auch Hinweise in der Literatur, daß man sich nicht uneingeschränkt auf die Schutzwirkung ordnungsgemäß verabreichter Impfungen verlassen kann. So wird zum Beispiel (6) von einem Fall berichtet, bei dem jede Andeutung eines Boostereffektes nach einer Auffrischimpfung ausblieb. HARRFELDT (17) erwähnte fünf Kinder, die sieben bis zwölf Jahre nach ordnungsgemäßer Grundimmunisierung an Wundstarrkrampf erkrankten. Vielleicht spielt in diesem und ähnlichen Fällen eine Interferenz mit Erkrankungen oder medikamentösen Therapien (Depot-Kortikosteriode, Immunsuppressiva etc.) eine Rolle (18). Andererseits wurden regelmäßig (6, 11, 27) verstärkte Boostereffekte bei Auffrischung länger (bis zu 25 Jahren) zurückliegender früherer Impfungen beobachtet, und zwar auch in Fällen, bei denen vor der Revakzination die Serumantitoxin-Konzentration auf ein Niveau abgesunken war, das keine Immunität mehr anzeigte.

In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß wir ab der 5. Impfung (Abb. 2) praktisch keine Zunahme der mittleren Antikörperwerte beobachteten. Dies stimmt auch mit früheren Untersuchungen überein (27), die einen maximal möglichen Boostereffekt ab der vierten Impfung sehen. ECKMANN (8) stellte sogar fest, noch nie sei eine Tetanuserkrankung nach vier erhaltenen Schutzimpfungen vorgekommen.

Der Vergleich der 19- bis 21-jährigen (29,3% der Stichprobe) mit dem Rest des Kollektivs (Abb. 3) überrascht etwas. Der eher begründete Anstieg der mittleren Antikörpertiter mit der Anzahl nachgewiesener Impfungen in der vorderen Säulenreihe scheint auf eine lückenlosere Erfassung der Impfnachweise bei der älteren Altersklasse hinzudeuten. Insgesamt hat die jüngere Altersgruppe keine signifikant höheren Titermittelwerte. Dies ist einerseits auf die hohe Streuung zurückzuführen — in jeder Klasse schwanken die Werte von der Nachweisgrenze bis über 30 I. E./ml — dies beeinträchtigt eine Signifikanzberechnung. Andererseits scheint die bekannt bessere Antikörperbildung jüngerer Menschen durch die Unsicherheit der Impfanamnese statistisch nicht zum Tragen zu kommen.

Unter Berücksichtigung v. a. der Beobachtungen von ALLERDIST (1), wonach insbesondere Frauen über 30 Jahren und Greise gegenüber einer Tetanus-Infektion gefährdet sind, lassen sich die eigenen Erfahrungen wegen des ausgesuchten Patientenguts nicht verallgemeinern. Festzustehen scheint aber, daß die Impfanamnese allein eine sehr unzuverlässige Methode zur Indikationsstellung der Impfauffrischung ist. Das vielfach geübte fünfjährige Intervall ist, zumindest mit der üblichen Dosis, zu kurz (9, 17, 27, 30, 31, 32).

Bei jenen Patienten, bei denen mehr Impfungen vermutet werden als nachgewiesen sind, oder die von vorausgegangenen Impfkomplicationen berichten, ist eine Tetanus-Antikörperbestimmung angezeigt. Die Mikro-ELISA-Technik hat sich hierfür ausgezeichnet bewährt.

Zusammenfassung

Bei 500 österreichischen UNO-Soldaten im Alter von zwischen 19 bis 53 Jahren wurde der Tetanus-Antikörpertiter mit einer Mikro-ELISA-Technik gemessen und gleichzeitig die Impfanamnese erhoben.

Es zeigte sich, daß bereits 98,8% von ihnen gegen Tetanus geschützt waren, obwohl nur bei etwa 78% überhaupt Schutzimpfungen dokumentiert waren. Auch 96,7% jener Patienten, die keine Impfungen nachweisen konnten, lagen über der Schutzgrenze.

Die statistische Auswertung ergab eine Korrelation zwischen der Anzahl nachgewiesener Impfungen und dem Antikörperspiegel. Ebenso erwies sich der zeitliche Abstand zur letzten Impfung als bestimmende Größe.

Da die Impfdokumentation eine Auffrischung auch in Fällen nahelegte, in denen ein ausreichender Impfschutz gegeben war, konnte durch die Einführung der Antikörperbestimmung die Zahl der Tetanus-Schutzimpfungen bei den österreichischen UNO-Truppen drastisch reduziert werden.

Schlüsselwörter

Tetanus-Antikörper-Titer, Dauer des Impfschutzes.

Summary

A comparison of tetanus antibody levels and vaccination history in Austrian UN-forces

500 soldiers of the Austrian UN-forces have been investigated for their history of tetanus immunization. Simultaneously, blood samples were drawn for determination of tetanus antibody-levels by means of a micro-ELISA-method.

Although only 78% of the investigated persons could prove former vaccination, 98,8% of them had antibody levels above 0.01 IU/ml. Similarly, 96.7% of those persons, who could not show a vaccination certificate were protected.

The statistical evaluation showed a significant correlation between the antibody levels and the number of vaccinations and, respectively, the intervals to the last vaccinations.

After the establishment of antibody determination in the Austrian UN-forces the number of tetanus vaccination could be reduced drastically.

Key words

Tetanus antibody-levels, Duration of protection.

Literatur

1. ALLERDIST, H. (1981):
Impfschutz gegen Tetanus: alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede.
Die gelben Hefte XXI, 26 - 31.
2. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G., MÜLLER, H. (1984):
Eine neue Mikro-ELISA-Methode zur Bestimmung der Tetanus-Antikörper.
Zbl. Bakt. Hyg. A 258, 173 - 182.
3. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G. (1983):
Die Bestimmung der Tetanus-Antikörper mit Hilfe einer neuen ELISA-Technik.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 75 - 82.
4. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G. (1984):
Tetanus-Spaltimpfstoff. Untersuchungen über Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Adsorbatimpfstoff.
Fortschr. Med. 102, 757 - 759.
5. BARAFF, L. J., CHERRY, J. D. (1984):
DTP-Associated Reactions: An analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, dose.
Pediatrics 73, 31 - 36.
6. BECK, W., BÜRKLE DE LA CAMP, H., HAAS, R. (1957):
Über die Dauer der aktiven Tetanusimmunität und die Rolle des Impfintervalls.
Chirurg 28, 193 - 196.
7. DAVID, D., ZEHNTER, B. (1971):
Tetanusimpfung: Nebenwirkungen bei verschiedenen Impflokalisationen und Modus.
Schweiz. med. Wschr. 101, 1055 - 1057.
8. ECKMANN, L.:
Tetanus. In: Allgemeine und spezielle Chirurgie.
Hrsg. v. ALLGÖWER, M., 4. Aufl., Springer, Berlin, 1982.
9. EDSALL, G., ELLIOT, M. W., PEEBLES, Th. C., LEVINE, L., ELDRED, M. C. (1967):
Excessive use of tetanus toxoid boosters.
J. Am. Med. Ass. 202, 17 - 19.
10. EICHER, W., NEUNDÖRFER, B. (1969):
Rekurrenzlähmung nach Tetanustoxoid-Auffrischimpfung (mit allergischer Lokalreaktion).
Münch. med. Wschr. 111, 1692 - 1695.
11. Epidemiologische Informationen 1/1984
Hrsg.: Inst. Spez. Prophylaxe u. Tropenmed. (Wien)
12. Epidemiologische Informationen 3/1984
Hrsg.: Inst. Spez. Prophylaxe u. Tropenmed. (Wien)
13. Epidemiologische Informationen 4/1985
Hrsg.: Inst. Spez. Prophylaxe u. Tropenmed. (Wien)

14. FACTOR, M. A., BERNSTEIN, R. A., FIREMAN, P. (1983):
Hypersensitivity to tetanus toxoid.
J. Allergy Clin. Immunol. 52, 1 - 12.
15. FAWCETT, H. A., SMITH, N. P. (1984):
Injection-site granuloma due to aluminum.
Arch. Dermatol. 120, 1318 - 1322.
16. HARRER, G., MELNIZKY, U., WENDT, H. (1971):
Akkommodationsparese und Schlucklähmung nach Tetanus-Toxoid-Auffrischungsimpfung.
Wien. med. Wschr. 15, 296 - 297.
17. HARRFELDT, H. P. (1975):
Wirksamkeit von Tetanusauffrischungsimpfungen, Vermeidung von Hyperimmunisierungen.
Mtschr. Unfallheilk. 78, 25 - 34.
18. HOLZNER, A. (1978):
Immunstatus nach Tetanus-Impfung: Möglichkeiten und Indikationen der quantitativen Schnellbestimmung von Tetanus-Antikörpern im menschlichen Serum.
Fortschr. Med. 96, 680 - 683.
19. IPSEN, J. (1942):
Systematische und zufällige Fehlerquellen bei Messung kleiner Antitoxinmengen.
Z. Immun.-Forsch. 102, 347 - 368.
20. KUHLEWEIN, A., BLEYL, A. (1985):
Tetanusanitoxintiter und Reaktionen nach Tetanusimpfungen.
Hautarzt 36, 462 - 464.
21. LEVINE, L., EDSALL, G. (1981):
Tetanus toxoid: what determines reactions proneness?
J. Infect. Dis 144, 376.
22. LINDEMAYR, H., DROBIL, M., EBNER, H. (1984):
Impfreaktionen nach Tetanus- und Frühsommermeningoenzephalitis-Schutzimpfungen durch Methiolat (Thiomersal).
Hautarzt 35, 192 - 196.
23. MACKO, M. B., POWELL, C. E. (1985):
Comparison of the morbidity of tetanus toxoid boosters with tetanus-diphtheria toxoid boosters.
Ann. Emerg. Med. 14, 33 - 35.
24. MC COMB, J. A. (1964):
The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin.
New Engl. J. Med. 270, 175 - 178.
25. MC COMB, J. A., LEVINE, L. (1961):
Adult immunization: dosage reduction as a solution to increasing reactions to tetanus toxoid.
New Engl. J. Med. 265, 1152 - 1153.
26. Medical Research Council Committee on Clinical Trial of Influenza Vaccine (1955):
Antibody responses and clinical reactions with saline and oil adjuvant influenza virus vaccines.
Br. Med. J. 2, 1229 - 1232.
27. PEEBLES, T. C., LEVINE, L., ELDRED, M. C., EDSALL, G. (1969):
Tetanus-toxoid emergency boosters..
New Engl. J. Med. 280, 575 - 581.
28. SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
6. Aufl., Springer, Berlin, 1984.
29. STAAK, M., WIRTH, E. (1973):
Zur Problematik anaphylaktischer Reaktionen nach aktiver Tetanus-Immunisierung.
Dtsch. med. Wschr. 98, 110 - 111.
30. TRINCA, J. C. (1963):
Active tetanus immunization: effect of a reduced reinforcing dose of absorbed toxoid on the partly immunized reactive patient.
Med. J. Austr. 2, 389 - 392.

31. WEGMANN, A., HEIZ, R. (1979):
Lokale Reaktionen nach wiederholten Tetanusimpfungen.
Schweiz. med. Wschr. 109, 1409 - 1410.
32. WOLFF, H. P. (1983):
Empfehlungen zur Tetanusprophylaxe.
Deutsches Ärzteblatt 80, 32 - 34.
33. WOLTERS, K. L., DEHMEL, H. (1942):
Abschließende Untersuchungen über die Tetanusprophylaxe durch aktive Immunisierung.
Z. Hyg. Infektionskr. 124, 326 - 332.

Wir danken Herrn Olt Dr. A. Masching und Herrn Wm G. Tossmann für die große Hilfe bei der Datenerfassung.

KORRESPONDENZADRESSE:

Olt. Dr. Harald Harbich

Heeresspital Wien

1216 Wien, Brünnerstraße 238

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1988

Band/Volume: [10](#)

Autor(en)/Author(s): Harbich H., Ambrosch Franz, Rappold Eva, Wiedermann Gerhard, Wustinger E.

Artikel/Article: [Tetanus-Antikörper bei den Österreichischen UNOTruppen im Vergleich zur Impfanamnese. 57-67](#)