

Hypothyreosis a Graves—Basedow-kór ¹³¹J kezelése után

Fazakas Sándor dr., Kiss Barnabás dr.,
Erdei István dr. és Petrányi Gyula dr.

A hyperthyreosis ezen leggyakoribb és legjelentősebb formájának elnevezése a különböző nyelvű szakirodalmakban más és más. Mi legcélszerűbbnek tartottuk a két leggyakoribb elnevezés összeolvasztását és a Graves—Basedow (GB-kór) elnevezést használjuk közleményünkben.

A GB-kór ¹³¹J kezelésének bevezetése után hosszú ideig a hypothyreosis szövődésnek csekély jelentőséget tulajdonítottak (21, 29, 32). Nagy tekintélyű szerzők nagyszámú beteg megfigyelésével csekély arányszámokat állapítottak meg, 7 év után 8%-ot (27), 10 év után 14,8%-ot (34). Végül 1961-ben *Beling* és *Einhorn* érdeme volt az a megállapítás, hogy a kezelés után eltelt idővel arányosan egyre növekvő, jelentős számban lép fel hypothyreosis, így saját beteganyagukban 7 évvel a kezelés után 26,7%-ban (6) találtak hypothyreosist. Eredményeiket azóta sokan megerősítették, így csak a leglényegesebbeket kiemelve: *Nofal* (22), *Burke* (9), *Dunn* (10), *Bronsky* (8).

E fontos megállapítást a gondos megfigyelés mellett az alkalmazott matematikai statisztikai módszer tette lehetővé. Az előző megítélésű eredményekhez vezető vizsgálatok értékelésekor igen „egyszerűen” jártak el. Az előfordult és észlelt hypothyreosis esetek százalékos arányszámát az egész megfigyelt és kontrollált beteganyagra vonatkoztatva számították ki. Nem vették figyelembe, hogy az össz-beteganyag egyes tagjainak kezelése óta mennyi idő telt el, továbbá, hogy a szövődéses esetekben mikor lépett fel a hypothyreosis. Így számos, a myxoedema gyakorisági értékét befolyásoló tényező lépett fel. Így az el nem különített, nemrégén kezelt nagyszámú beteg, akik közt természetesen sok potenciálisan hypothyreoticus, azaz később azzá váló személy szerepelt, akik a vizsgálat időpontjában még euthyreoidak voltak, akik így „felhígították” az anyagot és ennek folytán a sok valóban észlelt késői hypothyreoticus ellenére az egész „felhígított” beteganyagra vonatkoztatva tévesen kedvező arányszámot adott. Ezért *Beling* és *Einhorn* (6) beteganyagukat a kezelés óta eltelt éveknél megfelelően csoportokra bontották, és évenként az adott évben előforduló hypothyreosis esetszámát az azonos év megfigyelt anyagára vonatkoztatták és az így kapott évenkénti arányszámokat összesítették, „kumulálták”. (Matematikailag voltaképpen évenkénti szövődésmenyesesség relatív gyakoriságát számították ki, ezeket összeszorozták és ezen értéket 1-ből kivonva a hypothyreosis gyakoriságát kapták meg. Algebrailag

kifejezve: $r_m = 1 - q_1 \cdot q_2 \dots q_m$ $r_m = m$ év eltelté után a hypothyreosis kumulatív gyakorisága; $q_1, q_2 \dots q_m =$ az 1., 2., ... m. évben euthyreoidan maradt betegek arányszáma.) A régebbi, nem megfelelő számításoknál torzítást okozott az is, hogy nem vették figyelembe a több éves anyagok értékelésekor a megfigyelés folyamán meghalt, elkallódott euthyreoid eseteket, akik rendelkeztek bizonyos fokú, később manifesztálódó hypothyreoid „risk”-kel. Ennek figyelembevételére a fenti q érték kiszámításakor bizonyos korrekciót végeztek. Ma már csak *Beling* és *Einhorn* értékelési módszere vagy más hasonló tekinthető objektívnek (4).

A kumulálódó hypothyreosis ismeretében számos szerző részéről felmerült a gondolat, hogy a radiojód dózis csökkentésével nem lehetne-e a kellemetlen hypothyreosisos szövődés gyakoriságát mérsékelni (11, 12, 17, 31). Persze van olyan álláspont is, mely szerint ily módon kedvezőbb eredményt a késői hypothyreosis vonatkozásában elérni nem lehet (többek közt: 14, 30). Ezen kérdés tisztázása céljából is szükségesnek tartottuk saját, lehetőleg kis therapiás dózissal kezelt és megfigyelt betegek értékelését.

Beteganyag, módszerek

Értékelésünk tárgyát 1958—1970 közt eredményesen kezelt 231 GB-kór típusú hyperthyreosisos betegünk képezi. (A toxicus adenomát klinikai és megfelelő szcintigrafikus eljárással kizártuk.) A betegeket szakgondozásunkon rendszeresen ellenőriztük, kivéve persze azokat, akik a megfigyelési idő folyamán meghaltak, vagy a kapcsolat velük megszakadt. Az értékeléshez az ezen betegek „valószerű” kumulációs hypothyreosis „risk”-jét a *Beling* és *Einhorn* (6) statisztikai módszerével számítottuk ki. A folyamatos megfigyelésen kívül 1970—1972 közt az egész akkor hozzáférhető beteganyag (182 eset) thyreoid statusát újra ellenőriztük. A thyreoid statust a klinikai kép mellett a pajzsmirigy ¹³¹J tárolási görbe, Hamolsky-, ill. T-3 teszt (*Byk—Mallinckrodt*) és szükség esetén PBJ vizsgálat segítségével állapítottuk meg. Hypothyreoidnak bizonyult esetekben a substitúciós kezelés hatását is figyelembe vettük.

Betegeink kezelése kis dózisu „adaptált”, azaz a pajzsmirigy térfogatát, maximális ¹³¹J felvételét figyelembe vevő számított dózissal (45—64 μ Ci/g „in thyroid”, ami hozzávetőleg 4200—6000 radnak felelt meg) történt. Néhány esetben kivételesen kis dózisu frakcionált kezelést végeztünk (11, 12). 141 betegünk kezelése egy, 90 betegünk kezelése több dózissal történt. Betegeink közt 194 nő volt és 37 férfi.

Eredmények és értékelés

Az 1. táblázatban a különböző megfigyelési években fellépő hypothyreosisos esetek számát és az évenkénti kumulatív hypothyreosis gyakorisági százalékos arányszámot tüntettük fel. Az 1. ábra beteganyagunkban a hypothyreosis kumulatív gyakoriság százalékos előfordulását mutatja be, a kezelés óta eltelt évekre vonatkoztatva. Az 1. táblázatban és az 1. ábrán a hypothyreosisos szövődés kumulatív frekvenciáját, csak a betöltött 10.

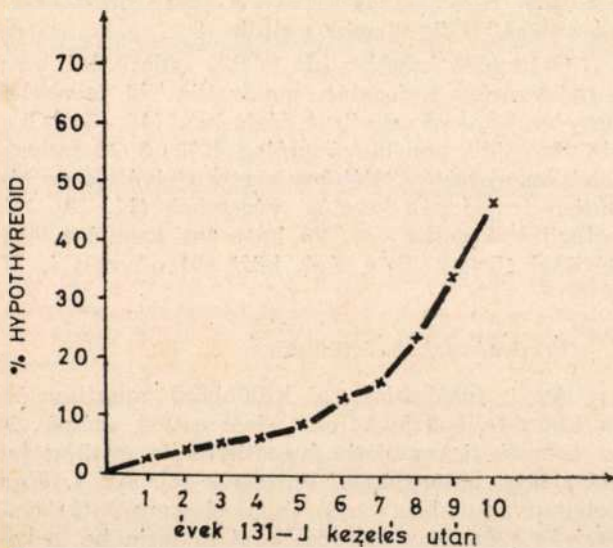
I. táblázat

1.	2.	3.	4.
> 1	231	4	2,90%
1 <	168	2	4,36%
2 <	144	1	5,13%
3 <	127	1	5,98%
4 <	113	2	8,14%
5 <	94	4	12,73%
6 <	83	2	15,87%
7 <	64	3	22,43%
8 <	46	3	33,76%
9 <	28	2	45,90%
10 <	16	2	— x
11 <	2	0	—
12 <	1	0	—
13 <	1	0	—

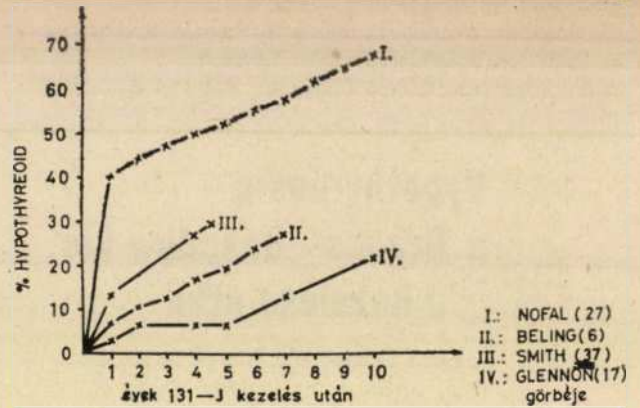
1. A hatásos (utolsó) kezelés után eltelt megfigyelési idő években.
 2. Az 1. oszlopban jelzett ideig megfigyelt euthyreoid betegek száma.
 3. Az 1. oszlopban jelzett időben fellépett hypothyreosisos esetek száma.
 4. A hypothyreosisos szövődmény %-os kumulatív gyakorisága az 1. oszlopban jelzett időben.
- x = innen a számítás a kis esetszám miatt befejezve.

megfigyelési évig számítottuk ki. Tovább megfigyelt eseteink száma olyan csekély, hogy reális értékekre nem lehet számítani.

A 2. ábrán több különböző nagyságú therapiás dózissal kezelő szerző, az előző táblázatban szereplőhöz hasonlóan ábrázolt görbéit mutatja be összehasonlítás céljából. A 2. ábrán feltüntetett adatok közlői a következő dózisokat alkalmazták: *Nofal* (22): 16 700 rad, *Beling* (6): 6000—10 000 rep, *Smith* (31): 7000 rad, *Glennon* (13): átlagos összdózis: 2,7 mCi ¹³¹J. A megfigyelt összeset száma a következő volt: *Nofal* (22): 848, *Beling* (6): 796, *Smith* (31): 271, *Glennon* (13): 64.



1. ábra. A hypothyreosis-előfordulás cumulatív gyakorisága saját anyagunkban



2. ábra. A hypothyreosis-előfordulás cumulatív gyakorisága

2. táblázat

I éves hypothyreosis szövődmény gyakorisága.

Glennon J. és mtsai után (13), továbbá saját 1 éves adatunk	
Nofal	41%
Burke	31%
Cassidy	20%
Mc Girr	20%
Dunn	20%
Smith	14%
Beling	7,5%
Green	9%
Glennon	4%
Saját	2,9%

Saját adatainkból látható, hogy 231 kezelt és megfigyelt betegünk közül (37 férfi, 194 nő) 10 év alatt 26 lett hypothyreotikus (5 férfi, 21 nő). Már itt megjegyezhetjük, hogy a szövődmény gyakoriságának szempontjából a két nem között különbség nem mutatkozott. A 26 hypothyreoiddá vált betegünk közül 20 részesült egyszeri, 6 többszöri ¹³¹J kezelésben. Így myxoedemás betegeink alig több mint háromnegyede egyszeri kezelésben részesült. Ezzel szemben egész kezelt anyagunk (231 fő) csak 61,0%-ban kapott egy kezelést. Ez alátámasztani látszik *Beling* (6) azon megállapítását, hogy az egy kezelésre reagáló betegek hajlamosabbak a szövődményre, mint a több kezelést igénylő betegek. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy saját adatainkat négyezős χ^2 eljárással vizsgálva, ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($20\% > p > 10\%$). Anyagunkban, a világirodalmi adatokkal egybevetve a hypothyreosis gyakorisága az első évben feltűnően csekély (2,9%). Az összehasonlítást célozza a 2. táblázat *Glennon* (13) közlése nyomán. A későbbiekben saját anyagunkban az 5. évig laposan emelkedik a szövődmények gyakorisági görbéje (1. ábra). Ekkor a hypothyreosis gyakorisága még csak 8,14%-ot ér el. Összehasonlításként megemlíthető, hogy az 5. évben ezen érték *Smith*-nél (31) 12%, *Glennon*-nál (13) 7,5%, az extrem nagy dózisokat alkalmazó *Nofal*-nál (22) 52%. A további években azonban a hypothyreosis gyakoriság görbéjének emelkedése anyagunkban lényegesen meredekebbé válik (1. ábra), hasonlóan *Glennon* (13) megfigyeléséhez (2. ábra). Úgy tűnik, hogy igen kis dó-

zisé kezeléseknel a hypothyreosis kialakulása retardálódik, s csak az 5. év után jelentkezik fokozottabb mértékben, s kezd közeledni a nagyobb dózisú kezelések görbéihez, ami további megmondásokra jogosít. Igaz, hogy ezen megállapításnál (a késői, 5. év utáni hypothyreosisok nagy gyakorisága) némi fenntartással kell élni, mivel saját megfigyelt anyagunk a 7. évtől csekélyebb (8. évben 46, a 9. évben 28 beteg), *Glennonnak* (13) pedig az egész megfigyelt anyaga kisszámú (összes megfigyelt betege: 64). *Smith* (31) nagyobb számú megfigyelése pedig csak 5 évre terjed ki. Mindenesetre biztosan megállapítható (1. és 2. ábra), hogy a kezelés utáni első 5 évben kis dózisú kezelést követően a hypothyreosis jóval ritkábban fordul elő, mint nagy dózisú kezelés után. Kisebbséggel következtethetünk arra — saját megfigyeléseink és *Glennon* (13) nyomán, hogy az 5–6. év után rohamosan nő a kis dózissal kezelték szövődmenygyakorisága, a 10. évben közeledik a nagy dózissal kezeltékéhez, de nem éri el azt.

Megbeszélés

Az irodalmi közlések és saját adataink szerint is a GB-kór ^{131}J kezelése után hypothyreosis idővel növekvő számban fordul elő. Ezen megállapítás három feltétlenül megválaszolandó kérdést vet fel: 1. lehet-e ezen szövődmeny gyakoriságát csökkenteni?; 2. a kezelés utáni nagyszámú hypothyreosis ismeretében hogyan alakul a radiojód terapia helyzete a GB-kórál alkalmazott többi gyógymódhoz viszonyítva; 3. szövődmenyt figyelembe véve mik a ^{131}J kezelés indikációi?

Ad 1. A hypothyreosisos szövődmeny gyakoriságának csökkentése nagy fontosságú. A GB-kór előfordulását az USA-ban évenként 19,8 beteg/100 000 lakosra becsülik (5), akkor, ha előzőekben ismertett tényeket figyelembe vesszük, továbbá azt, amit alább a subtotalis strumectomiával kapcsolatban közölni fogunk, akkor jelentős iatrogen myxoedema morbiditással kell számolnunk. A kérdés csak az, hogy lehet-e a radiojód terapia ezen legjelentősebb szövődmenye gyakoriságát csökkenteni. *Beling* (6) adatainak ismertté válása után számos szerző (11, 12, 17, 31) gondolt a veszély minimalizálásának legegyszerűbb módjára, ti. a terapiás ^{131}J dózis általános csökkentésére. Más szerzők (22, 27) a dózist csak bizonyos esetekben óhajtották csökkenteni. Sokan viszont tagadták azt, hogy a dózis csökkentése kevésbé gyakorivá tenné a késői hypothyreosis manifesztálódását (7, 14, 28, 30). *Goldsmith* (14) szerint a radiojód terapia után fellépő hypothyreosis elkerülése fantazmagória. Véleménye szerint kisebb dózisok csak késleltetik a gyógyulást, tartós diszkomfortot, sőt veszélyt jelentenek, ezért egészen nagy „ablációs” dózisokat ajánl. A hypothyreosisist mint szükségyszerűséget elfogadja, és aránylag könnyen rendezhetőnek tartja. Nézetünk szerint ez a felfogás helytelen. A myxoedemás beteg teljes euthyreosisának biztosítása úgy saját mindennapos tapasztalatunk, mint számos szerző véleménye szerint (5, 32) igen nehéz. Biztosan megállapítható, hogy kisebb dózisok után a kezelést követő első években *lényegesen*

kevesebb a hypothyreosis, mint nagy dózisoknál (12, 13, 31), még a kezelés utáni 10. évben is marad előny a kisebb adagok javára. Eddigi adatok alapján nem lehet eldönteni, hogy van-e egy késői időpont (a 10. év után), amikor a két kezelésmóddal a szövődmenyszám azonossá válik. Ha ezt a lehetőséget elfogadjuk, még ebben az esetben is nagy előny, hogy a kis dózissal kezelték jóval később válnak substitúciót igénylő myxoedemásokká. A „kis dózisú” kezelés ellen felhozott főbb ellenérv: annak kevésbé hatásos volta. Ez nem helytálló bizonyos határok közt. Meg kell keresni azt a legkisebb dózist, melynek hatásfoka az euthyreosis elérésére nem rosszabb a túldozírozásnál. Bizonyítható ugyanis, hogy 4200–14 000 rad közötti dózisok alkalmazásával a dózistól függetlenül az első kezelésre a betegek cca. kétharmadának megszűnik a hyperthyreosis (11, 12, 17). Persze a fenti minimális 4200 rad ($45 \mu\text{Ci/g}$ „in thyroid” ^{131}J) dózissal kisebb adagok valóban kevésbé hatásosak és elhúzódo gyógyulást eredményeznek, úgy saját tapasztalatunk (11, 12) mint *Smith* (31) megállapítása szerint. (Utóbbi szerző 3500 raddal kezelve, lényeges hatáscsökkenést észlelt.)

Persze próbálkoztak más módon a radiojód kezelés itt tárgyalt hátrányának kiküszöbölésével. Így *Greig* teóriájára támaszkodva ^{131}J helyett ^{125}J adásával (15, 16). Az eddigi tapasztalatok nem jők (14).

Megemlítendő, hogy egyes szerzők (19, 25) igen kis dózisú, hangsúlyozottan frakcionált ^{131}J kezeléssel igen jó eredményekről számoltak be. Az egyik beteganyagban (9, 23) 11 éves megfigyelési idő után 70% myxoedemát észleltek, de közölt táblázatuk alapján értékelési eljárásuk kérdéses. Egy másik kedvező közlemény (15 év megfigyelés, 30% myxoedema) pedig az értékelési módot nem is részletezi (24).

A magunk részéről tehát indokoltnak tartjuk a lehető legalacsonyabb, de még hatásos dózist adni. Mennyi legyen ez? Előző álláspontunkat (11, 12) kissé módosítva 50–60 μCi $^{131}\text{J/g}$ „in thyroid”, ill. 4600–5500 rad dózist tartunk optimálisnak.

Ad 2. Amint az előzőekből kiderül, a hatásos radiojód terapia után 10 évvel minimálisan a betegeknek majdnem a fele hypothyreoticus, myxoedemás. Vajon jobbak-e ebből a szempontból a a) műtéti vagy b) a thyreostaticus kezelés eredményei?

2/a. A műtéti nem. Régebben a műtét hypothyreosisos szövődmenyét is alábecsülték. Újabb adatok szerint a subtotalis strumectomia után is nagy számú késői myxoedema lép fel. *Nofal* (22) szerint 10 év után kumulatív 42,5%-os a gyakoriság, *Bronsky* szerint 52,9% (8), 15 év után pedig 70%. Hasonlóan kedvezőtlen eredményekről számolnak be *Beahrs* (3), továbbá *Hedley* (18), *Michie* (20). Megállapítható, hogy a késői hypothyreosisos szövődmeny gyakoriságának tekintetében a műtéti eljárás a radiojód terapiánál semmi esetre sem kedvezőbb.

2/b. A thyreostaticus gyógyszer kezelést illetően kétségtelen, hogy thiouracyl, ill. methimazol kezelés után ritka a hypothyreosis. Viszont a thyreostaticus kezelésnek egyéb hátrányai vannak. A be-

teg részéről szoros kooperációt igényel, gyakori szakkontrolra van szükség, vannak refractaer esetek, toxicus mellékhatások léphetnek fel. A kezelést a saját vagy az orvos hibájából gyakran korán abbahagyó beteget krízisveszély is fenyegeti. Gyakran éveig tartó thyreostaticus kezelés után sem nyugszik meg a betegség. *Vanderlaan* (33) szerint ezen kezelés 45–70%-ban hatásos. Jellegzetes *Reveno* (26) közlése: 305 betegéből csak 167-et tudott tartósan gyógyszeresen kezelni, ezek közül csak 96 esetében következett be tartós gyógyulás, az esetek 30%-ában toxicus reakció lépett fel. *Vanderlaan*nak (33) volt olyan betege, akit 22 éven át kellett thyreostaticusan kezelni. Egyébként lehetséges, bár bizonyításra szorul, hogy a myxoedema lenne a GB-kór esetei többségének természetes kimenetele (mint a legtöbb autoimmun folyamaté), ha a betegek ezt megélhetnék kezelés nélkül, és a radiojód vagy műtét csak elősegítő tényező (23, 33).

A fentiek mérlegelése alapján véleményünk az, hogy a GB-kór alapvető, első és fő kezelési formája a thyreostaticus gyógyszer megfelelő alkalmazása. A definitív terapiák (radiojód, műtét) csak ennek nem kellő eredményessége után jönne szóba.

Ad 3. Véleményünk szerint minden GB-kórban szenvedő beteget elsősorban a nálunk rendelkezésre álló methimazollal kell kezelni. Eleve kivételt képez egyidejűleg „hideg” göb jelenléte a strumában, továbbá a substernalis struma, melyek a műtétet helyezik előtérbe. A ^{131}J kezelés tehát a következő speciális esetekben jön szóba: 1. a beteg nem kooperál; 2. nincs biztosítva a kellő szintű és gyakoriságú (1–2 hónaponkénti) szakkontroll; 3. súlyos kísérő, ill. társbetegség van jelen. (Kivételt képeznek azon társbetegségek, melyek műtétet igényelnek s ehhez az euthyreosis gyors biztosítása szükséges); 4. thyreostaticus kezelés kapcsán toxicus mellékhatások lépnek fel; 5. a beteg nem reagál kellőképpen vagy refractaer a thyreostaticus kezelésre; 6. egyéves thyreostaticus kezelés után sem nyugszik meg tartósan a GB-kór (33); 7. kifejezett hyperthyreosis mellett endocrin exophthalmus áll fenn [bár ezen indikáció *Aronow* (1) és *Barbosa* (2) közleményei nyomán némileg problematikus; a kérdés eldöntése további összehasonlító vizsgálatokat igényel]; 8. 60 éven felüli, a GB-kórtól függetlenül is cardialis beteg egyének.

A műtét indikációi véleményünk szerint a radiojód kezelésével azonosak, kivéve az említett fenti indikációk 3., 7., 8. és esetleg 4. (műtéti előkészítés problémája) pontokat. „Hideg” göb és substernalis struma műtéti indikáció. A két definitív eljárás közti választásban irányt adhat a beteg életkora: a korhatár: cca 30 év. Megjegyzendő, hogy ez a szempont ma már jelentőségéből sokat vett el és fiatal betegeket is gyakrabban kezelünk ^{131}J -dal, tekintettel arra, hogy a régebben feltételezett sugárhatásra bekövetkező neoplasmás transformatio feltételezett veszélye nem realizálódott (14). A génekárosodás jelentősége sem túl nagy az

utódok szempontjából, persze ennek ellenére figyelembe veendő, az újszülöttek átlagos károsodásának 0,8%-os valószínűségét, 0,025%-kal emeli, ti. a ^{131}J terapia (4).

Hozzá kell tenni még, hogy a ^{131}J kezelés és műtét is kontrollt igényel, főként a hypothyreosis veszélye miatt, de távolról sem olyan gyakorit, mint a thyreostaticus terapia. Az euthyreosis beállta után 1 évig félévenként, később évenként ellenőrzendő a beteg.

Összefoglalás. Szerzők 231 főnyi, a gyógyulás után $\frac{1}{2}$ –13 évig ellenőrzött, ^{131}J -dal kezelt Graves—Basedow-kóros betegükön fellépő hypothyreosis kumulatív gyakoriságát értéklik. Kisebb therapiás dózisaik révén az első 5 évben hypothyreosis mások adataihoz képest igen ritkán lépett fel; 5. év után már fokozódott az előfordulása, de a nagy dózisú radiojód therapiák utáni gyakoriságot később sem érte el. Éppen ezért relatíve kisebb dózisú, 4600–5500 rados kezelést ajánlanak. Hypothyreosis gyakorisága a műtét után is nagyjából azonos. A thyreostaticus gyógyszerek mint elsőrendű terapia mellett a radiojód kezelésnek továbbra is jogosultsága az ismertetett indikációk eseteiben.

IRODALOM: 1. *Aronow, H. Jr., Day, R. M.:* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 1. — 2. *Barbosa, O. H., Wong, E., Doe, E. R. P.:* Arch. Intern. Med. 1972, 130, 111. — 3. *Behars, O. H., Sakulsky, S. B.:* Arch. Surg. 1968, 96, 512. — 4. *Becker, D. V., Hurlley, J. R.:* Sem. Nucl. Med. 1971, 1, 442. — 5. *Becker, D. V., Hurlley, J. R.:* Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 835. — 6. *Beling, U., Eihorn, J.:* Acta Radiol. (Stockholm) 1961, 56, 275. — 7. *Berger, M., Peyrin, J. O., Brière, J.:* Presse Med. 1968, 76, 667. — 8. *Bronsky, D., Kiambo, R. T., Waldstein, S. S.:* Arch. Intern. Med. 1968, 121, 113. — 9. *Burke, G., Silverstein, G. E.:* JAMA. 1969, 210, 1051. — 10. *Dunn, J. T., Chapman, E. M.:* N. Engl. J. Med. 1964, 271, 1037. — 11. *Fazakas S.:* A Basedow-kór radiojód kezelésének néhány problémája. Debrecen, 1966 — Kandidátusi disszertáció. — 12. *Fazakas S.:* Acta Med. Acad. Sci. Hung. 1969, 26, 31. — 13. *Glennon, J. A., Gordon, E. S., Clark, T. S.:* Ann. Intern. Med. 1972, 76, 721. — 14. *Goldsmith, R. E.:* Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 953. — 15. *Greig, W. R.:* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 1411. — 16. *Greig, W. R., Smith, J. T. B., Foster, J. C.:* Brit. J. Radiol. 1970, 43, 542. — 17. *Hagen, G. A., Quèllette, R. P., Chapman, E. M.:* New Engl. J. Med. 1967, 277, 559. — 18. *Hedley, A. J. és mtsai:* Brit. Med. J. 1970, 1, 519. — 19. *Klein, E.:* Nucl. Med. 1963, 3, 251. — 20. *Michie, W., Pegg, C. A. S., Pewsher, P. P.:* Brit. Med. J. 1972, 1, 13. — 21. *Myhill, J. és mtsai:* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1961, 21, 817. — 22. *Nofal, N. M., Beyerwaltes, W. H., Patno, M. E.:* JAMA 1966, 197, 605. — 23. *Petrányi Gy.:* Autoimmun betegségek. Akadémiai Kiadó, Bp. 1974. 183. — 24. *Reboul, J. és mtsai:* Sem. Hôp. 1969, 45, 1884. — 25. *Reinwein, O. és mtsai:* German Med. Monthly. 1969, 14, 234. — 26. *Reveno, W. S., Rosenbaum, H.:* Ann. Intern. Med. 1964, 60, 982. — 27. *Rubensfeld, S. és mtsai:* Arch. Intern. Med. 1959, 104, 532. — 28. *Schneider, C.:* Strahlentherapie. 1965, 127, 65. — 29. *Sheline, G. E., Miller, G. O.:* Arch. Intern. Med. 1959, 103, 924. — 30. *Skillman, T. G., Mazzaferrri, E. L., Gwinup, G.:* Amer. J. Med. Sci. 1969, 257, 382. — 31. *Smith, R. N., Wilson, G. M.:* Brit. Med. J. 1967, 1, 129. — 32. *Silver, S., Delit, C., Eller, M.:* Progr. Cardiovasc. Dis. 1962, 5, 64. — 33. *Vanderlaan, W. O.:* Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 962. — 34. *Werner, S. C., Coelho, B., Quimby, E. H.:* Bull. N. Y. Acad. Med. 1957, 33, 783.