

## AZ AUTOIMMUN THYREOIDITIS PATHOMECHANIZMUSÁNAK MAI SZEMLÉLETE

ILYÉS ISTVÁN\*

Közlésre érkezett: 1980. II. 15.

Közel hetven éve írta le Hashimoto (1912) a nevének ismertté vált betegséget, amelyet a pajzsmirigy (továbbiakban: pm.) diffus lymphocytás infiltrációjára, különböző fokú fibrosisra, a follicularis sejtek atrophijára és gyakran eosinophil elváltozására jellemez. Ez a kórkép — amelyet a struma lymphomatosa eredeti megjelölése mellett chronicus thyreoiditis, lymphadenoid golyva, lymphocytás thyreoiditis névvel is illetnek, napjainkban pedig leginkább autoimmun thyreoiditisnek neveznek, — az autoimmun betegségek egyik modelljének tekinthető.

Az autoimmun pathomechanizmus lehetősége az ötvenes évek második felében merült fel: Doniach és Roitt (1957) Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegek szérumában pm. antitesteket tudott kimutatni, Rose és Witebsky (1956) pedig autoimmun thyreoiditist hozott létre kísérletesen. Az azóta eltelt időszak nagyszámú kísérletes munkája és klinikai megfigyelése nyomán körvonalazódtak az autoimmun pathomechanizmus fontosabb tényezői, és különösen az utóbbi évek eredményei alapján konkretizálódott e kérdéstről alkotott felfogásunk.

### *A Hashimoto-thyreoiditis autoimmun pathomechanizmusának egyes tényezői: kezdeti eredmények*

Doniach és Roitt (1957) megfigyelését követően számosan — hazai szerzők is — (Péter és mtsai, 1966; Szalma és Balázs, 1966; Földes és mtsai, 1968; Takó és mtsai, 1968; Torgyán és Politzer, 1968) vizsgálták az autoimmun thyreoiditisben szenvedő betegek szérumában kimutatható különböző pm. antitesteket és detektálásukra számos módszert dolgoztak ki. Ezeket a módszereket — Volpé (1977) után — táblázaton mutatjuk be. Az antitestek kimutatásának kidolgozása tette lehetővé azokat a munkákat, amelyek a betegség kialakulásának mechanizmusában az antitestek szerepét igyekeztek tisztázni. A Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegek szérumával végzett passzív antitest-átvitellel nem sikerült Rhesus-majmokat megbetegíteni (Roitt

\*Aspiráns állandó munkahelye: Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika.

és Doniach, 1958), s nem tudták azt a feltevést sem megerősíteni (Parker és Beirwaltes, 1961), miszerint az antitestek passzív átjutása az anyából a magzatba cretinismust eredményezhet (Blizzard és mtsai, 1963). Ezzel egybehangzó, hogy a cretinismus incidenciája nem magasabb azon gyermekek körében, akik Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő anyáktól születtek (Volpé, 1977). A pm. ellenes antitestek patogén szerepét ezek a megfigyelések nem bizonyították. Sikerült viszont egy „cytotoxikus faktor” sejkárosító hatását pm. kultúrán demonstrálni; e faktor a microsomalis antigénnel szoros kapcsolatban van, bár azzal nem azonos (Pulvertaft és mtsai, 1959).

Az immunrendszer működésének jobb megismerése: a B- és T-lymphocyták kimutathatósága, s az együttműködésükről szerzett ismeretek a sejthez kötött immunválasz szerepének tanulmányozására ösztönözték a vizsgálokat. Experimentális thyreoiditisben megbetegedett állat lymphocytáit a recipiens egyedekbe juttatva, több munkacsoportnak sikerült thyreoiditisre utaló elváltozásokat produkálni (Felix-Davies és Waksman, 1961; Nakamura és Weigle, 1967; Jankovic és mtsai, 1969). A kísérletes thyreoiditises állatok lymphocytái pm. szövetkultúrán is cytotoxikus hatásúaknak bizonyultak (Björklund, 1967), és e jelenséget Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegek lymphocytáival is sikerült kiváltani (Laryea és mtsai, 1973). Sőt e lymphocyták olyan heterolog sejtekkel szemben is cytotoxikusak voltak, amelyekhez pm. antigent kötöttek (Podlesky és mtsai, 1972). Több közlemény számolt be arról is, hogy a Hashimoto-thyreoiditises betegek lymphocytái pm. antigen (thyreoglobulin) hatására blastosan transformálódnak (Ehrenfeld és mtsai, 1971; Jäger és mtsai, 1971; Saarma 1971), és a leukocyta-migratiót gátló faktor (MIF) pm. antigen jelenlétében mutatott aktivitását is többen vizsgálták (Brostoff, 1972; Calder és mtsai, 1972). A T- és B-lymphocyták arányának alakulásáról (kezdetben a T-sejtek megsaporodását mutatták ki) tudósító eredmények nem egybehangzóak (Farid és mtsai, 1973; Urbanich és Penhale, 1974).

Az eddig ismert adatok a sejthez kötött immunválasz jelentőségét a humoralis tényezők szerepével azonos rangra emelték, s nyilvánvaló lett az immunitás mindkét ágának fontossága, azonban az együttműködés pontos mikéntjére és annak kiváltó okaira nem született végleges válasz. Elsőként mindjárt az merül fel, hogy a sejthez kötött immunválasz és az antitesttermelés egyaránt antigen-hatást tételez fel: mi lehet ennek a kiváltó oka? Az ún. secluded antigen teória — mely szerint a thyreoglobulin a keringéstől elzárva található, s thyreoiditis csak akkor keletkezhet, ha a fehérje valamilyen okból a véráramba jut (Owen, 1958) — megdőlt. Kiderült ugyanis, hogy a thyreoglobulin egészségesek szérumában is detektálható (Roitt és Torrigiani, 1967) továbbá, hogy a Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegek és egészséges személyek thyreoglobulinja között nem mutatható ki szerkezeti különbség (Doniach, 1967).

Az öröklődés kérdései is előtérbe kerültek. Hall és mtsai (1960) ugyanis megállapították, hogy egyes családokban bizonyos pm. betegségek (a chron. thyreoiditis, a felnőttkori myxodema és a hyperthyreosis egyes formái) gyakrabban fordulnak elő. Felvetették, hogy öröklődés teremt hajlamot arra, hogy ezen betegségekben a pm. antigenekre autoimmun reakció fejlődhessen ki. Később arról is beszámoltak (Hall, 1962; Hall és Stambury, 1967), hogy a chron. thyreoiditisben, a myxoedemában és a Basedow-kór okozta thyreotoxicosisban szenvedő egyének rokonai között gyakoribb a thyreoglobulin, ill. az egyéb antitest-pozitivitás. Ezeket az eredményeket többen meg is erősítették (Roitt és Doniach, 1967; Bastenie és Evans, 1972). Megfigyelték továbbá, hogy egyes családokban olyan pm. betegségek (pl. egyszerű, vagy göbös golyvák) esetén is észlelhetők autoimmun jelenségek, amelyekben általában ilyen jelek nem találhatók (Kitchin és Evans, 1960). Ismertté vált az is, hogy az anaemia perniciosa és az atrophias gastritis az autoimmun thyreoiditisben szenvedők között gyakrabban fordul elő (Anderman és mtsai, 1960; Irvine, 1965). Ugyanakkor az anemia perniciosa-s és az atrophias gastritis betegek rokonainál magasabb a pm.-antitestek előfordulásának aránya, és megfordítva: a thyreoiditisben és a myxoedemában megbetegedettek rokonainál gyakrabban sikerült gyomornyálkahártya, ill. intrinsic factor elleni antitesteket kimutatni. Hasonló, talán kevésbé szoros összefüggést mutattak ki az Addison-kór, az ún. idiopathias parathyreoidea megbetegedés, valamint a juvenilis diabetes mellitus eseteiben is, és pm. antitestet detektáltak a Sjörgeren-szindrómában szenvedő betegek jelentős hányadánál is (Blizzard és mtsai, 1963; Fialkow, 1969; MacCuish és mtsai, 1974).

E megfigyelések szerint azok a személyek, akik az ún. organ-specifikus autoimmun megbetegedések valamelyikében szenvednek, hajlamosak más autoimmun betegségekre is, s ezen összefüggés inkább genetikai, mint környezeti hatás eredménye lehet. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy a thyreoiditis egypetéjű ikreknél gyakrabban észlelhető, mint kétpetéjűek esetében (Irvine és mtsai, 1961; Zaino és Guerra, 1964), s a pm. autoimmun megbetegedése azonos személyeknél is gyakoribb, akiknél chromosoma anomália, különösen 21 — trisomia észlelhető (Fialkow és mtsai, 1971).

Már ezen adatok is arra utalnak, hogy az autoimmun thyreoiditis kialakulásában nemcsak a humorális és a sejthez kötött immunitás szerepe fontos, hanem az öröklődés befolyása is lényeges. Az utóbbi évek vizsgálati eredményei teremtettek összhangot a genetikai megfigyelések és az immunológiai vizsgálatok között, s emellett némileg konkrétabb lett az antigénné válás momentuma is, a pm. destrukció kialakulásának mechanizmusa pedig lényegében tisztázódott. Az állatokon előforduló spontán, és az experimentálisan előidézett thyreoiditis-modellek tanulmányozása nagyban hozzájárult ehhez. A következőkben — három kérdés köré csoportosítva — e legfontosabb eredményeket foglaljuk össze.

*Az autoimmun thyreoiditis genetikai kontrollja.*

A chron. thyreoiditis genetikai szabályozottságát human populációban nehéz vizsgálni. Ismerünk viszont néhány olyan állatfajt, amelyek egyedeinél gyakran fejlődik ki thyreoiditis (Bigazzi és Rose, 1975). Néhány kutya- és majomfajta is e csoportba sorolható, azonban a két legjobban tanulmányozott modell mégis a Buffalo-patkányok között és az ún. obes csirketörzs (OS) egyedeinél észlelt autoimmun thyreoiditis. Másrészt néhány állatfajon sikerült thyreoglobulinnal történő immunizálással is autoimmun thyreoiditist előidézni. Először e kísérletes thyreoiditis néhány fontosabb eredményét említjük.

Egerekben az ún. crude pm. extractummal, illetve tisztított egérthyreoglobulinnal — megfelelő adjuvanst alkalmazva — egyaránt sikerült autoimmun thyreoiditist indukálni. A különböző egértörzsek a thyreoglobulinra adott válaszreakció alapján történt összehasonlítása során kiderült, hogy e szempontból jelentős különbségek vannak: egyes törzseknél — másokhoz viszonyítva — magasabb volt az antitest-titer, és kifejezettebb a pm. károsodás (Rose és mtsai, 1971). A  $H_2$ -tipizálás\* azt mutatta, hogy a válaszreakció mértéke haplo-típus függvénye (Vladitiu és Rose, 1971). Feltárták a kísérletek, hogy a thyreoglobulinra adott válasz genetikai kontrolljáért — legalábbis részben — egy  $H_2$ -komplex által tartalmazott gén a felelős. Ez valószínűleg egy ún. immune response gén (Ir-gén), amit emiatt Ir-Tg-génnek neveztek el (Tomazic és mtsai, 1974). A válaszreakciót emellett — a rekombinációs kísérletek eredményei szerint — más gének is befolyásolják, módosítják (Rose és mtsai, 1973). — Tanulmányozták továbbá, hogy a thyreoglobulinra adott válaszreakció mennyiben függ a T-sejt működéstől. Thymectomiára, illetve genetikus eredetű thymushiányra visszavezethető T-sejt depletio egyaránt a válaszreakció elmaradásával járt (Vladitiu és Rose, 1975). Ha a thyreoglobulinra adott válaszreakció alapján jól és rosszul reagáló egértörzsek thymus- és csontvelő-sejtjeit előzetesen besugárzott és thymus-írtott egyedekbe adták vissza, azt találták, hogy ezen állatok esetében a thyreoglobulinra adott válasz mértéke a csontvelősejtek eredetétől függetlennek bizonyult, s az csupán a thymussejtek milyenségétől függött. Érdekes emellett, hogy a jól reagáló törzsek egyedeiből származó thyreoglobulinra egyazon törzsnél is kifejezettebb válaszreakció mutatkozott, mint amelyet valamely rosszul reagáló törzs thyreoglobulin-extractuma kiváltott (Rose és mtsai, 1977).

Patkányon is előidézhető autoimmun thyreoiditis, és az elváltozások súlyossága, valamint az antitest-titer a különböző törzsek esetében szintén genetikai meghatározottságot mutat (Rose és mtsai, 1977). Hasonló eredményeket hoztak a tengerimalacok experimentális thyreoiditisének sajátosságait feltáró vizsgálatok is (Sharp és mtsai, 1976). Bizonyosra vehető tehát,

\*A  $H_2$  locus egérben a fő histocompatibilitási complex.

hogy az autoimmun thyreoiditisben észlelt serologiai és szöveti elváltozásokat a histocompatibilitásért felelős genetikai struktúrák részét képező genetikai egység (gén v. gének) határozza meg.

Ezzel egybehangzó eredményekre vezetett az egyes állatok között előforduló spontán thyreoiditisek tanulmányozása is, s emellett néhány további részletkérdést is megvilágított. A leginkább a különböző tumorok iránti fogékonyságáról ismert Buffalo-patkánytörzs egyedei között a thyreoiditis előfordulását Glover és Reuber (1968) írták le először. Ezek az állatok azonban éppen széntetrachloridot kaptak, ezért a betegséget a kezelés eredményének tartották. Kiderült, azután, hogy más carcinogén (methylcholantren, trypankék, demethylbenz-anthracén) adagolása is hasonló hatással járhat. Hamarosan bebizonyosodott, hogy a thyreoiditis ezen állattörzs egyedei között spontán is előfordul (Hajdu és Róna, 1969), és thyreoglobulin elleni antitesteket is sikerült kimutatni (Silverman és Rose, 1971). A betegség gyakorisága a kor és nem függvényében alakult; a betegség csak bizonyos kor után jelentkezett és a nőnemű állatok között gyakoribbnak bizonyult. A beteg állatoknál a késleltetett típusú hypersensitivitás jeleit tudták demonstrálni, míg az experimentális thyreoiditis esetében ez nem járt eredménnyel (Noble és mtsai, 1976). Az újszülöttkorban elvégzett thymectomia hatására a betegség a korai életszakaszban alakul ki, és ilyen állatok között az előfordulás is gyakoribb. Úgy tűnik, hogy a neonatális thymectomia felfüggeszti a thymusnak (a betegség kifejlődésének gátlásában megnyilvánuló) bizonyos suppressiv funkcióját. Methylcholantren etetése vagy injekciós adása is azt eredményezi, hogy a betegség hamarabb fejlődik ki, e vegyületről pedig tudjuk, hogy csökkenti a T-sejt mediálta tuberculin-típusú reakciót (Silverman és Rose, 1974). Az általa okozott thymuskárosító hatás — a genetikus hajlam érvényesülésén keresztül — vezethet a betegség kialakulásához.

A Buffalo-törzs egyedei a kísérletes thyreoiditis kialakulása tekintetében is fokozottan érzékenyebbek: inkomplett Freund-adjuvanssal ugyanis csupán ezen törzs egyedeinél lehetséges a thyreoglobulinnal indukált thyreoiditist kiváltani (Silverman és Rose, 1975). Ez is emellett szól, hogy ez a patkánytörzs genetikailag meghatározottan csökkent thymus eredetű suppressorfunkcióval, s ennek következtében fokozott thyreoglobulin válaszreakciós készséggel rendelkezik.

Az ún. obes csirketörzs egyedei tulajdonképpen a Cornell-törzs hypothyreoid variánsainak tekinthetők (Cole, 1966). A céltudatos tenyésztés eredményeként ezen phenotypus gyakorisága jelentősen megnőtt. Az obes csirkék hypothyreosisának oka a pm. autoimmun betegség következtében létrejött pusztulása: a szövettani képet nagyfokú mononuclearis infiltráció jellemzi, s a thyreoglobulin elleni antitestek is kimutathatók. A betegség genetikai hátterének tanulmányozása kiderítette, hogy az elváltozás súlyossága és az antitest-titer a B locus struktúrájától — csirkében a B locus a

histocompatibilitási complex —, közelebbről a különböző összetételű allelok jelenlététől függ (Bacon és Kite, 1974). A feltételezett Ir gén(ek) mellett más genetikai struktúrák hatása is bizonyított: a B locus ugyanazon típusa esetén is lehet különböző súlyosságú a betegség.

A bursa Fabricii szerepét vizsgálva azt találták, hogy megléte feltétele a betegség kialakulásának (Cole és mtsai, 1968; Wick és mtsai, 1970). A thyreoiditis ugyanis a sebészileg, ill. cyclophosphamiddal bursectomizált szárnyasoknál csak igen egyhe formában jelentkezett. A betegség átvitele — a beteg csirkék szérumával — más csirketörzs egyedeire nem járt sikerrel, azonban az obes törzsen belül a súlyosabb thyreoiditist mutató phenotypusú egyedek szérumának hatására a csak enyhe betegségben szenvedő csirkék súlyosan megbetegedtek (Rose és mtsai, 1970). Az antitestek tehát csak a genetikailag érzékenyebb törzsnél váltják ki a pm. károsodását. A B-sejtek egyébként a thyreoiditises és az egészséges csirketörzsek esetében nem különböznek: cyclophosphamid adása után ugyanis a különböző törzsek egyedeiből származó B-sejtek thyreoglobulin elleni antitest-termelésében nem volt különbség (Polley és Bacon, 1976).

Az újszülöttkorban elvégzett thymectomia fokozza a betegség súlyosságát (Wick és mtsai, 1970; Welch és mtsai, 1973), az antitestképzés azonban ilyenkor nem csökken. Ez arra utal, hogy a thymus működésének kiiktatása nem az antitestképzést segítő (helper) funkció kiesésében, hanem az effektor-sejt suppressálásának csökkentésében nyilvánul meg (Rose, 1975). Magyarázatul az a — bőr-graft kísérletek alapján tett — megfigyelés szolgálhat, hogy az obes csirkéknél a suppressor-sejtek kiáramlása a kikelés utáni időszakban is tart (Jakobsiak és mtsai, 1976).

Az obes csirkék autoimmun thyreoiditisének tanulmányozása során magának a pm.-nek a defektusát is sikerült kimutatni. Ezen állatok pm.-e ugyanis a költéskor több radioaktív jódzotópot vett fel (Sundick és Wick, 1974) és az obes, ill. normál csirkék pm.-éből készített, normál csirkeembryo chorioalantois-membránján tenyésztett sejtkultúrák közül is az obeseké vett fel több radioaktív jódot (Sundick és Wick, 1976).

Az experimentális és az állatokon előforduló autoimmun thyreoiditis-modellek vizsgálata tehát egybehangzóan bizonyítja, hogy a betegség genetikus kontrolljáért felelős struktúrák (elsősorban az Ir gének) fő hatása abban nyilvánul meg, hogy a thyreoglobulin antigen determinánsai immunválaszt váltanak ki. Bizonyítékok szólnak azonban amellett is, hogy a genetikai meghatározottság talaján csökken annak a lehetősége, hogy a thymus-eredetű sejtek működése elnyomja, kivédje az autoimmun-válasz kialakulását, s nem kizárt, hogy a pm. genetikailag determinált struktúrális eltéréseinek mégis lehet szerepe a betegség kialakulásában (Rose és mtsai, 1977).

Az elmondottak alapján aligha lehet kétséges, hogy a human autoimmun thyreoiditis előfordulásában, kifejlődésében is meghatározók a genetikai

tényezők. Emberben valószínűleg olyan gén(ek) kontrollálja(ák) a human thyreoiditis kialakulását, amely(ek) a maior histocompatibilitási régióhoz kapcsolódik(nak). E szempontból figyelemre méltó adat, hogy a Basedow-kórban — amely több vonatkozásban rokon kórkép az autoimmun thyreoiditisszel (Szántó, 1963; Földes, 1976) — a HLA8 antigen gyakrabban fordul elő, mint a kontroll populációban (Grumek és mtsai, 1973; Balázs és mtsai, 1978). Bode és mtsai (1973) ugyan autoimmun thyreoiditisben nem tudták ezt kimutatni, viszont Farid és mtsai (1975) arról számoltak be, hogy a HLA1- és 8-as antigen a Basedow-kórban és az autoimmun thyreoiditisben szenvedőknél egyaránt gyakrabban fordul elő, s ezen túl thyreoiditises betegekben a W15 és a W17 antigenek is gyakoribbak. — Minthogy pedig a HLA8 antigent emelkedett frekvenciában mutatták ki a juvenilis diabetesben, az idiopathiás Addison-kórban, és a myasthenia gravis bizonyos típusaiban szenvedők körében is, felvetődik az a lehetőség, hogy emberben ez az antigen, vagy ehhez kapcsolódó valamely Ir gén lehet az a közös genetikai alap, amelyen az organspecifikus autoimmun betegségek kifejlődhetnek.

*Az autoimmun folyamat kialakulása az autoimmun thyreoiditisben: a thyreoglobulinnal szembeni tolerancia megszűnése.*

A human autoimmun thyreoiditisben — éppúgy, mint az állatokon kísérletesen létrehozott, vagy spontán előforduló autoimmun pm. betegségben — thyreoglobulin ellen termelődött antitesteket gyakran ki lehet mutatni. E tény is arra utal, hogy a homolog thyreoglobulin immunológiai felismerése (ill. fel nem ismerése) lehet az az alapvető faktor, amely a betegség kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok beindításáért felelőssé tehető. A kifejlődött betegség pedig már voltaképpen egy olyan modell, amelyben az immunológiai önfelismerés (és tolerancia) tanulmányozható.

Az immuntolerantiának általánosságban két mechanizmusa különböztethető meg: az első valamilyen okból bekövetkező centrális válaszképtelenség eredménye, amelyet a kompetens lymphocyták válaszképtelensége jellemez; a második pedig olyan peripheriás inhibíció, amely esetében a kompetens sejtek ugyan jelen vannak, de suppressált állapotban (Weigle, 1977). Ismert adat, hogy a thyreoglobulin egészségesek plazmájában is kimutatható, s ezek szerint a lymphocyták számára mindenkor hozzáférhető (Torrighiani és mtsai, 1969). Ezen túlmenően egészséges egyének vérében olyan lymphocyták találhatóak, amelyek képesek a keringésben jelenlévő thyreoglobulin felismerésére. A peripheriás lymphocyták bizonyos hányada ugyanis a radioaktív jóddal jelzett thyreoglobulint megköti (Bankhurst és mtsai, 1973). Hasonló leletről bizonyos egér- és patkánytörzseket illetően is beszámoltak (Ada és Cooper, 1971; Clagett és Weigle, 1974).

A thyreoglobulin-kötő sejtek szerepét az ún. suicid kísérletekben tanulmányozták (Chiller és mtsai, 1971; Clagett és Weigle, 1974). Ezek során a thyreo-

globulint radioaktív anyaggal erősen jelezték, s ezáltal sikerült elpusztítani az e fehérjét kötő sejteket. A fennmaradó sejtfrakcióból készített lymphocytá suspensiot ugyanazon egértörzs előzetesen irradiált egyedeibe juttatták, s az immunrendszer rekonstrukcióját követően azt találták, hogy — bár az állatok bizonyos antigenek behatására antitesttermeléssel reagáltak, — a thyreoglobulin injiciálására antitest-válasz nem jelentkezett, és a thyreoiditis kifejlődése is elmaradt. A thyreoglobulin-kötő lymphocyták tehát kompetens B-sejtek, s ezek aktivizációja a thyreoiditis elindítója. Ez egyben azt is jelenti, hogy a thyreoglobulinnal szembeni immuntolerantia a T-sejtek tolerantiájának megnyilvánulása egyidejű B-sejt kompetenciával. Annak ellenére ugyanis, hogy a thyreoglobulint felismerő lymphocyták a specifikus antigenjükkel együtt cirkulálnak, az egyének túlnyomó többségében sohasem fejlődik ki autoimmun thyreoiditis.

Az a mechanizmus, ami a T-lymphocyták thyreoglobulinnal szembeni tolerantiáját biztosítja, még nem eléggé ismert; élénk vizsgálatok tárgya. Általánosságban már ismeretes, hogy valamely antigénnek a specifikus lymphocytá által történő felismerését többféle ún. blokkoló faktor akadályozhatja (Cohen és Wekerle, 1977). Solubilis nem immunogén tulajdonságú antigen, blokkoló antitestek, antigen-antitest komplex és az ún. antiidiotyp egyaránt járhatnak ilyen effektussal. Utóbbi tulajdonképpen a receptor-helyhez nagyon hasonló struktúra ellen termelődött antitest, amely éppen a receptor-helyhez való kötődésével akadályozhatja meg az antigen felismerését (Jeneway, 1975). Lehetséges, hogy ezen mechanizmus valamelyike (vagy együttese) szerepet játszik a thyreoglobulinnal szembeni tolerancia esetén is.

Mindenesetre az experimentális autoimmun thyreoiditis modelleket is úgy tekinthetjük, mint az autolog thyreoglobulinnal szembeni T-sejtek által biztosított tolerancia áttörésének eredményeit. Ez az áttörés többféle módon érhető el.

Ismert, hogy nyulakban heterolog thyreoglobulinnal történő immunitással megszüntethető az autolog thyreoglobulinnal szembeni tolerancia: antitesttermelés és thyreoiditis váltható ki (Weigle és Nakamura, 1967). Hasonlóképpen lehet egereken thyreoiditist indukálni heterolog thyreoglobulin vizes oldatával (Nakamura és Weigle, 1968). Ilyenféle mechanizmus szerepelhet a nyulak thyreoglobulinjának vizes oldata arsinil- és sulfanilsavval képzett conjugatumával (arsinil, ill. sulfanil Tg) létrehozott thyreoiditisek esetén is. A thyreoiditissel szembeni tolerancia elvesztése következhet be továbbá pl. azon Basedow-kóros betegek esetében is, akiknél pm. elleni antitestek mutathatók ki. A tolerancia elmúlásának alapját pedig ez esetben — Görgényi szerint (Görgényi, 1977) — a pm. lysosomalis tevékenysége miatti thyreoglobulin-változásban is kereshetjük. Hyperthyreosisban ugyanis a pm. lysosomalis tevékenysége felgyorsul, s az így tökéletlen thyreoglobulin-képzés következtében e fehérje immunogenné változhat, s ez autoimmun



thyreoiditist indukál. Lysosomalis hatásnak kitett autolog thyreoglobulin adásával e feltevés bizonyítható is volt (Görgényi, 1977).

Tanulságos az ún. progresszív thyreoiditis állatkísérletes modellje is (Weigle és High, 1966; Weigle és Nakamura, 1969). A heterolog thyreoglobulinnal, ill. a kémiaileg megváltoztatott struktúrájú autolog thyreoglobulinnal indukált thyreoiditisek esetében az utolsó injekció adását követően bizonyos idő múlva a betegség megnyugszik. Ha viszont a megfelelő thyreoglobulin vizes oldatával folytatják az állatok injekciózását, az ún. progresszív thyreoiditis fejlődik ki, amit magas antitest-titer és a pm. kiterjedt súlyos károsodása jellemez. Ezután már a havonta adott natív nyúl-thyreoglobulinra is jól válaszolnak az állatok. A folyamatosan észlelhető antitest-válasz specifikus T-sejt helper aktivitást feltételez. Ez azt jelenti, hogy miközben a thyreoglobulinnal szembeni T-sejt biztosította tolerancia megszűnik, bizonyos vonatkozásban T-sejt aktivitás fokozódás is megfigyelhető. Nyúl-thyreoglobulinra a MIF-aktivitás fokozódásával jellemzett sejtközvetített hypersensitivitást demonstráltak is előzetes hosszú immunizálást követően, akár heterolog, akár pedig megváltoztatott autolog thyreoglobulinnal történt is az. Valószínű, hogy hasonló mechanizmus a human thyreoiditis esetében is előfordul (Doniach 1967; Cole és mtsai, 1968). A T-sejt aktivitás fokozódása ilyenkor — az elmondottak szerint — a betegség kialakulása tekintetében nem az oki tényezőt jelenti, hanem csupán kísérő jelenségnek tekinthető.

Az autoantigenekkel szembeni tolerancia megszűnésében fontos szerepe lehet a suppressor T sejtek károsodott funkciójának. Basedow-kóros betegeken az ún. rövid élettartamú és a Concanavalin A.-val aktivált suppressor sejtek csökkent működését ki is mutatták (Balázs, 1978), s megfigyelték, hogy a suppressor aktivitás csökkentésével egyidejűleg a thyreoglobulin jelenlétében kapott lymphoblastos transformációs index egyaránt emelkedett volt.

Egerekben kimutatták, hogy a suppressor T-sejtek a hystocompatibilitási komplex immune response (Ir) régiójának kontrollja alatt állanak. (Dutton, 1976). A suppressor hatásokat determináló Ir gének hiánya vagy nem kielégítő működése (humán vonatkozásban is) azt eredményezheti, hogy az immun systema képtelenné válik a saját és nem saját elkülönítésére (Mackay és mtsai, 1977). Ilyen esetben a különböző exogen hatások (pl. vírusok) okozta változások könnyebben vezethetnek az immuntolerancia megszűnéséhez, autoimmun kórkép kialakulásához.

#### *A pajzsmirigykárosodás kialakulásának mechanizmusa az autoimmun thyreoiditisben*

Az utóbbi évek kutatásainak eredményeképpen bizonyosra vehető, hogy az autoimmun thyreoiditis az ún. immunkomplex betegségek csoportjába tartozó megbetegedés, amelynek kialakulásáért a keletkezett autoantitestek-

nek és az ún. nem specifikus effektor-sejteknek (K-sejteknek) az együttműködése tehető felelőssé (Allison, 1977).

Utóbbi sejtek fontos szerepet játszanak az ún. antigen dependens celluláris cytotoxycitásban. (Lang és mtsai, 1977). Olyan lymphocyták, amelyek az IgG Fc régiójára specifikus receptorokkal rendelkeznek, és — éppen ebből eredően — elpusztítják azokat a target-sejteket, amelyek felületére az IgG természetű antitestek kötődnek (Perlmann és Holm, 1969). Mononuclearis phagocyták is rendelkeznek ilyen képességgel, különösen, ha erythrocytákat használnak target-sejtként (Holm és Hammarström, 1973). A K-sejtek emberben a csontvelőben, a májban és a lépben található, de sohasem a thymusban, nyirokesomókban és a tonsillákban (Perlmann és mtsai, 1975). — Milyen bizonyítékai vannak annak, hogy az experimentális és a human autoimmun thyreoiditisben a pm. laesio kialakulása ezen sejtek és az antitestek együttműködésére vezethető vissza?

Azt az ismert tényt, hogy a mononuclearis sejtek infiltrációja egyaránt kimutatható a Hashimoto- és az experimentális thyreoiditisben, régebben úgy tekintették, mint alapvető bizonyítékát annak, hogy a pm. állományának sérülése cytotoxikus lymphocyták tevékenységének következménye (T-lymphocyták). E magyarázat azonban nem helytálló, hiszen kimutatták, hogy a kísérletes és a human autoimmun thyreoiditisben a pm. T-lymphocytá infiltrációja mérsékelt, és inkább a B-lymphocyták felgyülemzése dominál: közöttük plasmasejtek is kimutathatók, amelyek szorosan a basalmembran mentén helyezkednek el, néha egyenesen penetrálva abba (Allison, 1977).

Másik fontos tényező, hogy az acinusból secretálódó thyreoglobulin reakcióba léphet az itt termelődött antitestekkel. Az experimentális thyreoiditisben sikerült is a basal-membran mentén antitesteket kimutatni (Clagett és Weigle, 1974). Heterolog thyreoglobulinnal immunizált egértörzsből kifejlesztett autoimmun thyreoiditis tanulmányozása során összefüggést találtak a szérumban lévő antitestek időbeli megjelenése és titere, illetve a pm. interstitiumában kimutatott immunkomplex között. Sikerült továbbá — autoradiographia és fluorescens mikroszkópia kombinálásával — a thyreoglobulint is kimutatni az immunkomplexekben. Elektronmikroszkóppal pedig a follicularis basalmembran mentén elektron-denz depositumok voltak láthatók (Clagett és Weigle, 1974).

A következő lánczom a K-sejtek hatásának érvényesülése. Ahol ugyanis a basal-membran az immunkomplexek által sérült, ott közvetlenül érintkezhetnek a follicularis sejtek és az immunkomplexek. Az antitest viszont a K-sejthez kötődhet, ami azután a follicularis sejtek pusztulásához vezethet. E hipotézis alátámasztására elsősorban azt kellett bizonyítani, hogy a K-sejt akkor is képes a target-sejt lysisére, ha azt pm-antigennel és antitesttel passzívra sensitizálták. Ringertz és mtsai (1971) tengerimalacokon homolog thyreoglobulinnal és Freund-adjuvánszal thyreoiditist indukáltak, majd csirke-

erythrocytákhoz thyreoglobulint kötöttek, és ezeket a sejteket thyreoiditises tengerimalac szérumának jelenlétében egészséges tengerimalacokból származó lymphoid sejtekkel feloldották. Calder és Irvine (1975) azt találták, hogy egészséges személyek lymphocytái — thyreoiditises egyének szérumának jelenlétében — képesek azon target-sejteket feloldani, amelyekhez thyreoglobulint kötöttek. Thyreoglobulin antitest-negatív személyek szérumának felhasználása esetén lysis nem észleltek. A cytotoxikus reakció súlyossága és az antitest-titer párhuzamosnak bizonyult.

Fontos kérdés az is, hogy a K-sejtek a betegség alatt akkumulálódnak-e a pm-ben. Autoimmun thyreoiditisben szenvedő betegek sebészi úton eltávolított pm-ei olyan K-sejteket tartalmaznak, amelyek az antitesttel kötött és Cr-51-el jelzett target-sejteket feloldották (Allison, 1977).

Az immunkomplex pathomechanizmus mellett szólnak azok az eredmények is, amelyek szerint a kísérletes progresszív thyreoiditisben a vesék immunkomplex okozta károsodását sikerült demonstrálni (Weigle és High, 1966; Weigle és Nakamura, 1969). Heterolog, ill. arsinil-sulfanil-thyreoglobulinnal nyulakban produkált thyreoiditis esetén — a betegség megnyugvását követően — J-131-et adtak a nyulaknak; hatására a pm. destruálódott és J-131-thyreoglobulin került a keringésbe. Albuminuria lépett fel, és a vesében a basalmembran mentén a jelzett thyreoglobulin és az antitest is kimutatható volt.

Az állatoknál előforduló spontán thyreoiditisekkel kapcsolatos már érintett vizsgálati eredmények is támogatják az immunkomplex-pathomechanizmus koncepcióját. A thymectomia súlyosbító hatása ugyanis arra utal, hogy nem a sejt-mediált immunválasz, hanem a termelődött antitestek tehetők felelőssé végső soron a laesio kialakulásáért.

Az autoimmun thyreoiditis kialakulásáról alkotott mai felfogásunk abban összegezhető, hogy a thyreoglobulinnal szembeni T-sejt toleranciának a histocompatibilitási komplexhez kapcsolódó genetikus struktúra által meghatározottan bekövetkező csökkenése, ill. megszűnése utat nyit a kompetens B-sejtek antitest-produkciója előtt; a keletkező antitestek a secernálódó thyreoglobulinnal immunkomplexet alkotnak, és végül a K-sejtek interakciója vezet a follicularis sejtek pusztulásához. — A kimutatható egyéb (nem thyreoglobulin elleni) antitestek már a sejtpusztulás folyamatában keletkezhetnek; erre utal, hogy a pl. a microsomalis antitestek kimutathatósága a sejtpusztulás mértékét jelző thyreoiditises szövettani jelekkel párhuzamosan alakul (Monteleone és mtsai, 1973).

## Összefoglalás

A szerző a Hashimoto-thyreoiditis egyes pathogenetikai tényezőit áttekintve, foglalkozik az autoimmun thyreoiditis genetikai meghatározottságával, az autoimmun folyamat kialakulásának és a pajzsmirigykárosodás bekövetkezésének valószínű mechanizmusával; ismertette az immunkomplex pathomechanizmus koncepcióját alátámasztó főbb eredményeket.

## I. Táblázat

## Pajzsmirigy autoantitestek kimutatása

Antigen	Antitest-kimutatósi módszer
Thyreoglobulin	Precipitáció Haemagglutináció (tanninozott vvt.) Coon-f. immunfluorescens módszer Antigénkötő kapacitás mérése Radioimmunoassay
U. n. második colloidantigén	Coon-f. immunfluorescens módszer
Microsomal antigen	Complement-kötési módszer Coon-f. immunfluorescens módszer Cytotoxicitás vizsgálata pajzsmirigy szövetkultúrán Haemagglutináció (tanninozott vvt.) Radioimmunoassay
Nuclearis antigen komponens	Coon-f. immunfluorescens módszer

## IRODALOM

- Ada, G. L. és Cooper, M. G.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **181**, 96 (1971).  
 Allison, A. C. In: *Autoimmunity*. [Ed. Talae, N.] Press. New York. 91 p. (1977).  
 Anderman, S., Chanarin, I., Krafchik, B. és Singer, W.: *Quar. J. Med.* **35**, 421 (1960).  
 Bacon, L. D., Kite, J. H. Jr. és Rose, N. R.: *Science*, **186**, 274 (1974).  
 Balázs Cs.: *Immunológiai tényezők szerepe a Basedow kór pathogenesisében. Kand. ért.*, (1978).  
 Balázs Cs., Stenszky, V., Kozma, L., és Leövey, A.: *Biomed. exp.* **29**, 263 (1978).  
 Bankhurst, A. D., Torrigiani, G., és Allison, A. C.: *Lancet*, **1**, 226 (1973).  
 Bastenie, P. A., és Erman, A. M.: *Thyroiditis and thyroid function*. Pergamon, Oxford, (1972).  
 Bigazzi, P. E., és Rose, N. R.: *Prog. Allergy*, **19**, 245 (1975).  
 Björklund, A.: *Lab. Invest.* **13**, 120 (1967).  
 Blizzard, R. M., Chander, R. W., Landing, B. H., Pettit, M. D., és West, C. D.: *New England J. Med.* **263**, 327. 1960.  
 Blizzard, R. M., Tomasi, T. B., és Christy, N. P.: *J. Clin. Endocrinol.* **23**, 1179 (1963).  
 Bode, H. H., Dorf, M. E., és Forbes, A. P.: *J. Clin. Endocrinol.* **37**, 692 (1973).  
 Brostoff, J.: *Proc. Roy. Soc. Med.* **63**, 905 (1972).  
 Calder, E. A., és Irvine, W. J.: *Clin. End. Met.* **4**, 287 (1975).  
 Calder, E. A., McLeman, D., Barnes, E. W., és Irvine, W. J.: *Clin. Exp. Immunol.* **12**, 429 (1972).  
 Chiller, H. M., Habricht, G. S., és Weigle, W. O.: *Science*, **171**, 813 (1971).  
 Clagett, J. A., Weigle, W. O.: *J. Exp. Med.* **139**, 643 (1974).  
 Cohen, I. C., és Wekerle, H.: *Autoimmunity*. Acad. Press. New York, 234 p. (1977).  
 Cole, R. K.: *Genetics* **53**, 1021 (1966).  
 Cole, R. K., Kite, J. H., fr., és Witebsky, E.: *Science* **160**, 1357 (1968).  
 Doniach, D. J.: *Clin. Pathol. Suppl.* **20**, 385 (1967).  
 Doniach, D., és Roitt, I. M.: *J. Clin. Endocrinol.* **77**, 1293 (1957).

- Dutton, R. W.: *Transp. Rew.* **26**, 39 (1976).
- Ehrenfeld, E. N., Kleine, N., és Ben Ezra, D.: *J. Clin. Endocrinol.* **32**, 115 (1971).
- Farid, N. R., Bernard, J., Kutas, C., Novel, L. P., és Marshall, W. H.: *Int. Arch. Allerg. appl. Immunol.* **49**, 387 (1975).
- Farid, N. R., Munro, R. E., Row, V. V., és Volpe, R.: *N. Engl. J. Med.* **288**, 1313 (1973).
- Felix-Davies, D., és Waksman, B. H.: *Arthritis and Rheumatism* **4**, 416 (1961).
- Fialkow, P. J., Thuline, H. D., Hocht, F., és Bryant, J.: *Am. J. Hum. Genet.* **23**, 67. 1971.
- Fialkow, P. J.: *Prog. Med. Genet.* **6**, 117 (1969).
- Földes, J.: Basedow kór. Kórélettan-Klinikum. Akad. Kiadó, 109. p. (1976).
- Földes, J., Takó, J., Bános, Cs., Gesztesi, E., és Varga, J.: *Orv. Hetil.* **109**, 1799 (1968).
- Glover, E. L., és Reuber, M. D.: *Arch. Pathol.* **86**, 542 (1968).
- Görgényi, F.: A Basedow—Graves-kór immunológiai hátteréről és kapcsolatáról az immunthyreoiditissel klinikai észlelések és kísérletes thyreoiditis modell alapján. *Kand. ért.* (1977).
- Grumek, F. C., Konishi, J., Payne, R., és Kriss, J. P.: *Clin. Res.* **21**, 493 (1973).
- Gyulai E.: *Orv. Hetil.* **111**, 1383 (1970).
- Hajdu, A., és Róna, G.: *Experientia* **25**, 1325 (1969).
- Hall, R.: *N. Engl. J. Med.* **266**, 1204 (1962).
- Hall, R., Saxena, K. M., és Owen, S. G.: *Lancet* **2**, 187 (1960).
- Hall, R., és Stambury, J. B.: *Clin. Exp. Immunol.* **2**, 719 (1967).
- Hashimoto, H.: *Langenbecks Archiv Klin. Chir.* **97**, 219 (1912).
- Holm, G., és Hammarström, S.: *Clin. Exp. Immunol.* **13**, 29 (1973).
- Irvine, W. J.: *N. Engl. J. Med.* **273**, 432 (1965).
- Irvine, W. J., MacGregor, A. G., Stuart, A. E., és Hall, G. H.: *Lancet* **2**, 850 (1961).
- Jakobisiak, M., Sundick, R. S., Bacon, L. D., és Rose, N. R.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **73**, 2877 (1976).
- Jancovic, B. D., Mitrovic, K., Popeskovic, L., és Milosevic, D.: *Clin. Exp. Immunol.* **5**, 29 (1969).
- Jeneway, C. A. Jr., Sehato, N., és Eisen, H. N.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 2357 (1975).
- Jäger, L., Schnabel, L., Wenz, W., Metzner, H., Jansa, U., és Stiller, K. J.: *Allergie und Immunologie* **17**, 237 (1971).
- Kitchin, F. D., és Evans, W. H.: *Brit. med. Bull.* **16**, 148 (1960).
- Laryea, E., Row, V. V., és Volpé, R.: *Clin. Endocrinol.* **2**, 23 (1973).
- Láng I., Fekete B., Kalmár L., Nekám, K., Gergely, P., és Petrányi Gy.: *Orv. Hetil.* **118**, 1585 (1977).
- MacCuish, A. C., Barnes, E. W., Irwine, W. J., és Duncan, L. J. P.: *Lancet* **2**, 1529 (1974).
- Mackay, I. R., és Whittingham, S., Tait, B.: *Vox Sang.* **32**, 10, (1977).
- Monteleone, J. A., Danis, R. K., Tung, S. K., Ramos, C. V., és Peden, V. H.: *J. Pediat.* **83**, 381 (1973).
- Nakamura, R. M., és Weigle, W. O.: *J. Immunol.* **99**, 203 (1967).
- Nakamura, R. M., és Weigle, W. O.: *Proc. Exp. Biol. Med.* **129**, 412 (1968).
- Noble, B., Yoshida, T., Rose, N. R., és Bigazzi, P. E.: *J. Immunol.* **117**, 1447 (1976).
- Owen, C. A.: *J. Clin. Endocrinol.* **18**, 1015 (1958).
- Parker, B. H., és Beirwaltes, W. H.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **21**, 792 (1961).
- Perlmann, P., és Holm, G.: *Adv. Immunol.* **11**, 117 (1969).
- Perlmann, P., Perlman, H., és Müller-Ebenhard, H. J.: *J. Exp. Med.* **141**, 287 (1975).
- Péter, F., Szécsényi-Nagy L., és Szombathy, G.: *Orv. Hetil.* **107**, 487 (1966).
- Podlesky, W. K., Brunner, K. T., Lemarchand-Beraud, T., Scazziga, B. R., Rowe, D., és Vanotti, H.: *Israel. J. Med. Science* **8**, 881 (1972).
- Polley, C. R., és Bacon, L. D.: *Poult. Sci.* **55**, 2081 (1976).
- Pulvertaft, P. J. V., Doniach, D., Roitt, I. M., és Hudson, R. V.: *Lancet* **2**, 214 (1959).
- Roitt, I. M., és Doniach, D.: *Clin. Exp. Immunol.* **2**, 727 (1967).
- Roitt, I. M., és Doniach, D.: *Lancet* **2**, 1027 (1958).
- Roitt, I. M., és Torrigiani, G.: *Endocrinology* **81**, 421 (1967).
- Rose, N. R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **249**, 116 (1975).
- Rose, N. R., Bacom, L. D., Sundick, R. S., Koug, Y. M., Esquiel, P., és Bigazzi, P. E.: *Autoimmunity Acad. Press, New York*, 63 p. (1977).
- Rose, N. R., Twarog, F. J., és Crowle, A. J.: *J. Immunol.* **106**, 698 (1971).
- Rose, N. R., Vladutiu, A. O., David, C. S., és Schaffer, D. C.: *Clin. Exp. Immunol.* **15**, 281 (1973).
- Rose, N. R., és Witebsky, E.: *J. Immunol.* **76**, 417 (1956).
- Ririgertz, B., Wasserman, J., Packalen, T. L., és Perlmann, P.: *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* **40**, 918 (1971).

- Saarma, V.: *Endokrinologie* **57**, 237 (1971).
- Sharp, G. C., Kiriaskos, M., és Braley-Mullen, H.: *Immunogenetics*, **3**, 205 (1976).
- Silverman, D. A., és Rose, N. R.: *J. Immunol.* **114**, 148 (1975).
- Silverman, D. A., és Rose, N. R.: *J. Natl. Cancer Inst.* **53**, 1721 (1974).
- Silverman, D. A., és Rose, N. R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **138**, 579 (1971).
- Sundick, R. S., és Wick, G.: *Clin. Exp. Immunol.* **18**, 127 (1974).
- Sundick, R. S., és Wick, G.: *J. Immunol.* **116**, 1319 (1976).
- Szalma, J., és Balázs, V.: *Orv. Hetil.* **107**, 491 (1966).
- Szántó, L.: *Endocrinológia újabb eredményei. Medicina Bp.* 207 p. (1963).
- Takó, J., Bános, Cs., Földes, J., és Varga, J.: *Magyar Belorv. Arch.* **21**, 158 (1968).
- Tomazic, V., Rose, N. R., és Schreffler, D. C.: *J. Immunol.* **112**, 965 (1974).
- Torgyán, S., és Policzer, M.: *Orv. Hetil.* **108**, 254 (1967).
- Torrigiani, G., Doniack, D., és Roitt, I. M.: *J. Clin. Endocrinol.* **29**, 305 (1969).
- Urbaniach, S. J., és Penhale, W. J.: *Clin. Exp. Immunol.* **15**, 345 (1974).
- Vladitiu, A. O., és Rose, N. R.: *Cell Immunol.* **17**, 106 (1975).
- Vladitiu, A. O., és Rose, N. R.: *Science* **174**, 1134 (1971).
- Volpé, R.: *Annals of Int. Med.* **87**, 86. 1977.
- Volpé, R.: In: *The Thyroid* (Eds: Werner, S. C., Ingbar, S. H.) Harper-Row, New York, 863 p. (1971).
- Weigle, W. O.: In: *Autoimmunity* Acad. Press. New York 141 p. (1977).
- Weigle, W. O.: *J. Exp. Med.* **121**, 1289 (1965).
- Weigle, W. O.: *J. Exp. Med.* **122**, 1049 (1965).
- Weigle, W. O., és High, G. J.: *J. Immunol.* **98**, 1105 (1966).
- Weigle, W. O., és Nakamura, R. H.: *Clin. Exp. Immunol.* **4**, 645 (1969).
- Weigle, W. O., és Nakamura, R. M.: *J. Immunol.* **99**, 223 (1967).
- Welch, P., Rose, N. R., és Kite, J. H. Jr.: *J. Immunol.* **110**, 575 (1973).
- Wick, G., Kite, J. J. Jr., Cole, R. K., Witebsky, E.: *J. Immunol.* **104**, 45 (1970).
- Wick, G., Kité, J. M. Jr., Witebsky, E.: *J. Immunol.* **104**, 54 (1970).
- Zaino, E. C., és Guerra, W.: *Arch. Intern. Med.* **113**, 70 (1964).