

AZ OSTEOPOROSIS ÉS TERÁPIÁJA

FERNBACH JÓZSEF

Az osteoporosis a csontváz igen gyakori betegsége. Különösen az életkor emelkedésével szaporodik a száma. Ezért és mivel az osteoporosis kezelése, ill. gyógyítása ma már több eredménnyel jár, mint azelőtt, fontos e kérdés tanulmányozása.

Az osteoporosis az orvostudomány központi kérdései közé került. A gerontologia, ill. a biomorphosis szempontjából is kedvenc téma ez. Az olasz CAMPANA megjegyzi, hogy az osteoporosis az egyetlen reversibilis folyamat az idős kor betegségei közül.

Mivel e kérdés ilyen fontos, törekednünk kell e betegséget lehetőleg minél korábban felismerni, annak formáit tisztázni, elkülöníteni más csont- és egyéb betegségtől, és annak okát lehetőleg tisztázni, hogy a kezeléssel minél előbb és minél hatásosabban tudjunk eredményt elérni a deformálódások kifejlődése előtt. Hangsúlyozni kell, hogy az osteoporosis korai felismerése nem minden esetben egyszerű.

Röviden megemlítem a csont szerkezetét és élettani folyamatát. A csontvázat nemcsak a test támasztójának kell tekinteni, hanem a calcium, P tárolójának, aminek az egész élet folyamán nagy jelentősége van a serum calcium-szint, a sav-bázis és részben a szénhidrát egyensúly fenntartásában. A csontszövet anyagcsere aktivitása igen élénk, ilyen szempontból közvetlen a bőr és nemi szervek után következik. A compacta és a corticalis szolgálja a statikus-dinamikus feladatokat, és a spongiosa a calcium és a savbázis egyensúly fenntartását. A csont, mint tudjuk, sejtekből, collagen fibrillumokból, alapanyagból és anorganikus kristályokból áll. Az organikus rész 95%-a collagen, mely fibrillumokat alkot. Ezek egymásba kereszteződő spirálokba fonódnak. Aromás glycin és pyrolidin aminosavban gazdagok és speciális collagenese enzim által hydralizálódnak. Az egyszer létrejött collagen fibrillum nem esik át a 14-es C-vel végzett radioaktív vizsgálatok szerint oly sok és gyors felújuláson, mint a test többi proteinja. A csont osteonjában levő collagen-protein csaknem az egész életen át nyugodt, változatlan állapotban van. A csont organikus részének további 5%-a szintén proteinből áll, nehéz azonban megfogalmazni, hogy ez tulajdonképpen mi. Alapállománynak, „Kittsubstanz”-nak nevezzük.

Leginkább glucuronsav és hexosamin polyesztereket tartalmaz sulfatos és nem sulfatos formában, ezek mucoproteidek (UELINGER). Ezek anyagcseréje igen élénk, aktív. A chondroitinkénsavas polysaccharideknek kation kicserélő funkciójuk van (SCHÜTTE).

A fibrillumokra hexagonális calcium-phosphat kristályok rakódnak le. A Ca és P, melyek aránya 1,3—2,0 között van, mint apatit kapcsolódik egybe. A kétértékű anion helyén carbonat van. A fibrillumok és kristályok lamellákat alkotnak, melyek osteonná olvadnak össze. A Havers-osteonokban a lamellák hagymahéjszerűen borulnak az erek köré, a spongiosában táblaformában záródnak. Az apatit kristályok felületén Ca ionok helyezkednek el. Ezek is be vannak vonva a felépítésbe és lebontásba. Igen könnyen kerülnek be a vérbe, ill. onnan újra a kristályokon adsorbeálódnak. Ezt a folyamatot radioaktív Ca beadásával pontosan megfigyelhetjük. A biokémia újabb ilyen irányú alapvető eredményeit nem részletezhetem, csak megemlítem, hogy a serumban a calcium túltelített állapotban van. Hogy ez létrejöhessen, nem elegendő az a passzív állapot, hogy az apatit kristályok felületén laza kötésben levő Ca ionok vannak, bár a csontszerkezet, amit extracelluláris szövet-nedv áramol körül, óriási felület, 8—10 000 m²! Ehhez társul positive a felületen állandóan folyó aktív anyagcseréje a Ca, Mg, Na, K, bicarbonat, phosphat és citrat ionoknak, amit a parathyreoidea közvetlen a csont alapanyagra hatva irányít és tart egyensúlyban. Ezen ionok legkevesebb 12%-a kicserélődik. HOWARD szerint a thermostathoz hasonlóan calciostat szerepe van a parathormonnak. A vér Ca szint fékezi a parathormon-képzést, a vese pedig kiüríti a felesleges phosphatot, hogy hyperphosphataemia ne jöjjön létre. Feltételezhető, hogy a csontsejtek ezenkívül speciális anyagot secernálnak, ami a calciumot gyűrűs vegyületbe hozza. Ez az anyag aztán oxidálva, inaktíválva kerül a vérpályába. Emellett a sejtek savat termelnek, ami a pH-t megváltoztatja. NEUMAN szerint e két faktor együtt szerepel. Az bizonyos, hogy a citrat és calcium anyagcsere összefügg egymással. A parathyreoidea secretio a citrat anyagcserét befolyásolja. A sejt a citratot csak sav formájában termelheti, mint citromsavat, különben a sejtek kationjaikat gyorsan elveszítenék. NEUMAN szerint a csontban 8—10 mg %, a serumban 4 mg % citrat található.

A csont sejtes eleme közül az osteoblastok a mesenchymából differenciálódott fibroblast törzs tagjai. TRUETA szerint endothelből származnak, az erekből. A collagen élőanyagát, a polysaccharidok és proteinek egész sorozatát képezik, tehát a felépítést végzik a C-vitamin segítségével. Az osteocyták az intercellularis állományba vannak „befalazva”. Minél idősebbek, annál kondenzáltabb, az anyagcseréből egyre inkább kikapcsolódó állomány veszi őket körül. Az osteocyták azonban mégis szerves összeköttetésben maradnak a szervezet egészével. Ezt szerkezetük teszi elsősorban lehetővé, számos vékony nyúlvány köti össze őket. Ők irányítják az alapanyag anyagcseréjét, hogy a dinamikus egyensúly állandóan fennálljon. Az osteoklastok TRUETA szerint

számos calcium köpenytől megfosztott osteoblast egyesüléséből keletkeznek és a lebontást végzik a parathormonnal együtt dolgozva. Mind az osteoblast, mind a klastok az osteocyták kontrollja alatt állanak.

A kialakított osteoid kezdetben laza, sok vizet tartalmaz. Majd megindul a kondenzálódás, egyre több a vízvesztés. Itt lényegileg a polymerisatio folyik, melynek következtében a lekötött vizet tartalmazó gyökök szabaddá válnak és alkalmassá a szervetlen alkatrészek megkötésére. A calcium erősebb kötésénél szükség van a depolymerisatióra és ezáltal a víz felvételére. A fiziológiás folyamat lényege ebben rejlik.

A szervetlen elemek is laza kötésben vannak. A kondenzálódás azonban itt is általános jelenség. Időben minél előbbre jutunk, annál kevesebb lesz a szabad calcium. Maguk az apatit-kristályok is egyre több vizet veszítenek és egyre kevésbé tudnak résztvenni az anyagcserében. Sőt, a régi, öreg, vízben igen szegény csont calciuma már ilyen fermentatív úton nem is mobilizálható, hanem ehhez a csont osteoklastjaira van szükség.

A calcium-anyagcsere szempontjából rendkívül nagy jelentőségű a csont állandó felépítése és lebontása. A csontnak ez az állandó megújulása egyensúlyban van normális körülmények között. Így mindig elegendő mennyiségben áll rendelkezésre fiatal, még labilis csont vagy osteoid, mely a szükséghez képest adhatja le a szervetlen vagy akár szerves állományát is.

Hogyha a lebontás és felépítés egyensúlya kibillen, mind anatómiai, mind klinikai szempontból osteoporosis jön létre. Ez vagy az osteoklastok fokozott aktivitása, vagy az osteoblastok csökkent funkciójának, vagy e két folyamat kombinációjának a következménye. Így van osteoklast és osteoblast osteoporosis. Az osteoblastok functionalis aktivitásának klinikai mértéke a plasma, illetve serum alkalikus phosphatase tartalma. UEHLINGER szerint sajnos nem ismerünk eddig olyan plasma enzimet, ami az osteoklastok tevékenységét jelezné. Mások szerint mind az osteoblast, mind a klast tevékenység alk. phosphatase aktivitással jár — szövettanilag legalábbis erre utaló adatok vannak. A phosphatase megjelenése a serumban rendkívül variabilis folyamatnak látszik és jelenleg még nem kontrollálható komponensek irányítják azt.

Az osteoporosisok klinikai felosztása közül mi BARTELHEIMERÉt vesszük alapul. Eszerint röviden vannak:

1. osteoblast insufficientia okozta,
2. alimentaris okokból kifejlődő,
3. antianabolikus, ill. katabolikus hatású hormonok, így többek közt glucocorticoidok túlermelése következtében létrejöttek,
4. a calcium és phosphor anyagcsere zavar, ill. pH-zavar következtében, ezek az osteoklast osteoporosisok,
5. anyagcsere megbetegedésekben és
6. vérbetegségekben létrejöttek.

Ezekhez még az ún. idiopathiás formát sorolhatjuk, amely BARTTER, JACKSON szerint férfin trauma, nőn normális terhesség kapasan jön létre és jellegzetes rá, hogy a szokásos terápia eredménytelen. A se fehérje BARTTER szerint ezekben többnyire csökkent.

Más szerzők, így UEHLINGER is az osteomaláciát, mint syndromát is besorolja az osteoporosisos, ill. calcipeniás kórképek közé, mint calcium-hiány következtében létrejött kórképet, melynek oka exogen D-vitamin-hiány, vagy D-vitamin felszívódási zavar (pankreatogen, enteralis, resorptio-elégtelenség, steatorrhoea), idült nephritis, graviditas. Esetleg hyperparathyreoidismus mellett is létrejön. (ALBRIGHT.)

Hangsúlyozni kell, hogy pathogenesis szempontjából és morfológiailag az osteoporosist és osteomaláciát egymástól pontosan elkülönítjük. A fehérje alapállomány csökkenése, vagy megbetegedése, tehát a csont-matrix bántalma az, különösen endokrin-eredetűekben, ami osteoporosishoz vezet. A Ca, P, Mg, citrat stb. háztartás zavara ezzel szemben egy teljesen másfajta zavarhoz vezet, ez az osteomalácia syndroma. Ilyenkor bőven fejlődik alapállomány, de annak elmeszesedése nem következik be. Sok esetben látjuk azt, hogy e két, különböző okú betegség kombinálódik, így mind a kettőre jellegzetes folyamatot észlelünk egy és ugyanazon betegen, de a két betegség nem megy egymásba át, ezt hangsúlyozni kell. Mivel az ok és terápia különböző, ezért igyekezzünk e két betegséget egymástól elkülöníteni, illetve azok tüneteit felismerni a kezelés megkezdése előtt. Ebben a dolgozatomban csak a senilis, az ún. post-menopausás (ALBRIGHT), praesenilis és az inaktivitással foglalkozhatom. Ezek osteoblast insuff. okozta, JESSERER kifejezésével élve, involutiós formák.

A gerontologia egyik jelmondata: To add life to years, not just years to life! Tehát törekedjünk minél jobb életet, egészséget biztosítani a megszaporodott életévekhez. Ez tömören kifejezi törekvéseink lényegét. Célunk az, hogy az előrehaladott korral fokozódó számban mutatkozó osteoporotikusokon segítsünk, életüket elviselhetőbbé tegyük és ha lehet, meg is gyógyítsuk. Első feladatunk e kórképek minél pontosabb kórismézése, ehhez gondos klinikai, rtg. és labor. megfigyelések és a beteg hosszabb észlelése szükséges.

A klinikai tünetek a legfontosabbak a kórisme felállításában, ezt nagyon hangsúlyozni kívánom. Kezdő tünetek: tompa fájdalmak, melyek nehezen lokalizálhatók, különösen a csigolyákon, de a végtagokon is, amik terhelésre, de hosszabb ülés után is fokozódnak. Ehhez társulnak általános tünetek, melyek nem jellegzetesek. Abnormis fáradékonyság, adinamia, nem ritkán depressív hangulatzavarok. Esetleg vesekő. Nem csoda, hogy ebben a fázisban félreismerjük az osteopathiát és sok egyéb magyarázatra gondolunk. Később már kialakul a kyphosis, a törzs megrövidül, akár 10 cm-t is. Ez a legfeltűnőbb klinikai tünet. A karok hosszúnak látszanak, az ujjak a térdekig érnek.

Röntgen vizsgálattal a kórkép kezdetekor sajnos még semmit sem látunk, mert ez csak akkor ad pozitív eredményt, amikor már a csontokból a Ca 20—30%-a hiányzik. A rtg-árnyék intenzitásának mérése összehasonlító testtel, vagy ékkel a gyakorlatban nem válik be. Így általában a rtg. nem alkalmas a korai kórismére, sem a gyógyítás ellenőrzésére. A senilis és praesenilis osteoporosisban a harántbiztosító struktúra eltűnik, így a vertikális csontgerendák látszanak jobban. Rtg-nel markáns hosszanti vonalozottság látszik, mint az atrophia jele. Majd az axiális csontgerendák csökkennek, a csigolyatestek mindig átlátszóbbak lesznek és a spongiosa és a nucleus pulposusokat határoló calcium-vonal mindig élesebb, feltűnőbb lesz. A mellkasi kyphosis helyén, mint ékcsigolya, az ágyéki csigolyák területén mint lapos, vagy halcsigolya, többnyire fedőlemez betöréssel, mutatja azt, hogy a csont idővel elvesztette ellenálló erejét a ráháruló nyomással szemben. Törzs-osteoporosisban a csigolya és borda fractura a jellegzetes. A medialis és lateralis combnyak-törés az általános, senilis osteoporosisban fordul elő. A kezelés eldöntése és folytatása szempontjából szükséges az, hogy lehetőleg állapítsuk meg, melyik formával állunk szemben. A senilis formában a bőr, izomzat és zsírszövet atrophiját is látjuk. Abban különbözik rtg-szempontból a praesenilistől, hogy többé-kevésbé az egész csontváz megritkul. Általában nem az életkor dönti el a kórismét, ilyen esetekben nemcsak a csigolyák betegek.

A praesenilis osteoporosis, mint involúciós betegség, egyformán előfordul mind nőknél, mind férfiakon, tehát nem egészen találó a postmenopausás osteoporosis megjelölés, csak a férfiakon kevésbé gondolunk még erre, ha vannak is panaszaik. E kórkép kifejlődésében szerintünk a hormonális okon kívül lényeges az, hogy ebben a korban már szerepel az általános involúció okozta élettani anyagcsere csökkenéssel együttjáró csökkent átáramlás, ill. vérkeringés. De szerepelnek még a merev, a mozgást korlátozó, fájdalmat okozó csigolyák, ízületek. Így LERICHE felfogásának megfelelően az osteoblastok fő ingere: *a functio*, a mozgás kiesik, és beáll az inaktivitásos osteoporosis. Erre a betegségre azért kell gondolnunk, mert ezek az egyének általában még nem öregek, 50-es éveikben vannak, vagy még fiatalabbak, teljesítőképességük birtokában, csak panaszaik igen kínzóak.

A kórképek felismerésére és egyéb csontbetegségektől való elkülönítésére labor-vizsgálatok végzése szükséges.

A rutinvizsgálatokon kívül a célból a következő vizsgálatoknak van különösebb jelentősége:

1. vérséjtsüllyedés,
2. a serum összfehérje és papírelektrophoretikus vizsgálata,
3. a vizelet Ca ürítésének vizsgálata minden esetben Sulkowitch próbával, annak kórossága esetén a vizelet Ca quantitatív meghatározása,
4. a se Ca, de különösen az anorganikus P és az alkal. phosphatase aktivitása,

5. Ca infúziós vizsgálat is helyes, mivel a visszatartott Ca mennyiség támpontot nyújt, többek közt az osteoporosis és malácia közti különbségtételre. Így D-vitaminra reagáló malácia esetében az infúzióval bejuttatott Ca nagyobb százalékban marad vissza, mint osteoporosis eseteiben. Anabolikus anyagok eredményessége ezzel is ellenőrizhető. Ezt Nordin szerint végezzük: testsúly kg-ként 15 mm Ca-t adva be i.v., 4-órás infúzióval. Lichtwitz és munkatársai újabban különösen hangsúlyozzák ezt. Ők még azt ajánlják, hogy Cortison, ill. Calciferol adása után vizsgáljuk a vizelet Ca ürítését és ezzel is közelebb kerülünk a kórisméhez.

6. A csont-biopsia jelentősége bizonyos esetekben igen nagy, — itt erre részletesen nem térhetek ki. Az a helyes, hogy minél többször készítsünk biopsiát a kórisme és a kezelés ellenőrzésére. Az igen gyakori rtg-lelet bizonytalanság is tisztázható ezáltal. BARTHELHEIMER és SCHMITT RHODE, és iskolájuk, BARTTER stb. közleményei igen meggyőzőek.

7. THORN-test elvégzése is helyes; mi az abszolút eosinophil-sejtszám csökkenését vizsgáltuk ACTH beadása után, steroid vizsgálatokat technikai okokból nem végeztünk.

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Orthopaediai Klinikáján 1954—1958 között 43 osteoporosisos beteg állt, ill. áll állandó megfigyelésünk alatt. Ezek közül senilis: 11, osteoporosis és malácia: 7, postmenopausas: 9, praesenilis: 6, inaktivitások: 1. Ez összesen 34. A többi 9 nem tartozik jelen tárgyunkhoz. Betegeink életkor és nem szerinti megoszlása: 35—50 év közt 4 férfi, 2 nő; 51—60 év közt: 1 férfi, 11 nő; 61—65 közt: 1 férfi, 1 nő; 66—70 év közt: 1 férfi, 5 nő; 71—75 év közt: 0 férfi, 3 nő; 76—79 év közt 1 férfi, 3 nő. Összesen: 9 férfi és 25 nő.

A klinikai tünetek és a rtg-leletek megegyeznek az általában ismertekkel. Labor-vizsgálati eredményeinket részletesebben vázolom: A se Ca: 8,3—11,0 mg % közt volt, tehát a normális értékeket kaptuk. Gyorsan kifejlődő, különösen fiatalkori formákban, átmenetileg fokozott lehet a se Ca. Mi ilyet nem észleltünk. Lényegesen fontosabb a se P vizsgálata. A se anorg. P: 1,5—8 mg % közt volt. Felnőtteken normálisan 3,5—5 mg %. Alacsonyabb értékeket osteomaláciával kombináltakon találtunk. Az osteomalácia kórismézésében fontos adat lehet az, hogy a Ca és P értékének szorzata, ha 30 alatt van, az malácia mellett értékesíthető. Az alacsonyabb P érték miatt jön létre ez. De ez biztosan osteoporosis esetében is előfordulhat. Eseteink közül 11-szer volt e szám 30 alatt.

A se alk. phosphatase 2,5—17,0 K.A.E. közt volt. Bartter szerint a se alk. phosphatase osteoporosisban normális, vagy alacsony és szerinte az, hogy nem mindig alacsony, az a metodika érzéketlenségének következménye. De az bizonyos, hogy az osteoporotikus csontváz inadequat választ ad a csontra ható külső határookra. Mi általában normálisnak a 3—7 K.A.E-t vesszük az idősebb felnőtteken. Mások normálisnak a 3,7—10 K.A.E-t veszik általában, korra való

tekintet nélkül. Fix számok erre általában nincsenek. Igen ingadozik, függ a tápláléktól, évszakoktól stb. E felett volt a szám 12 esetben. 10 E-nél magasabb érték maláciával kombináltakon volt. Alacsonyabb érték — 2,0—2,5 E — 6 esetben volt 4 senilis és 2 praesenilis esetben.

Hangsúlyozni kívánom a vizelet Ca rendszeres vizsgálatát az igen egyszerű SULKOWITCH-próba segítségével, mivel ezt általában a laborok nem elég gyakran és rendszeresen végzik. E próbát a szerző, aki Albright munkatársa volt, 1937-ben írta le. Oxalsavat és ammon. oxalatot tartalmazó reagenssel megfelelő csapadékot nyerünk normálisan is. Hypocalcuria esetében csapadék nincsen, ill. csekély fokú, hypercalcuria esetében a csapadék nagyfokú. Tisztán tájékoztatásképpen e vizsgálat értékes, túlértékelni azonban nem szabad. Belorvosi gyakorlatban a tetania gyógyításában jól bevált kontroll.

A klinikai vizsgálatok céljából természetesen feltétlenül helyesebb és megbízhatóbb a vizelet Ca quantitatív megállapítása. Kramer-Tisdal módszerrel végeztük ezt is. Hogy összehasonlításához alapunk legyen, feltétlenül szükséges az étrend betartása. Mi kb. 200 mg Ca-t tartalmazó étrenddel dolgozunk, amit a vizsgálandónak legalább 2, de lehetőleg 3 napon át pontosan be kell tartania. Mások 100—150 mg-os étrendet használnak. Vizsgálataink szerint normálisan naponta átlag 100 mg körüli mennyiség ürül ki így a vizelettel. Természetesen nem egy vizsgálat, hanem 2—3 kontroll alapján vesszük kórosnak az értékeket. Ez minden leletünkre vonatkozik. Hiszen tudjuk, pl. a se anorganikus P is mennyire labilis érték, a se Ca már lényegesen stabilabb. Arra mindig gondoljunk, hogy a normális se Ca és P mellett a Ca és P kiürülés csökkent vagy fokozott lehet, és ez már kóros állapot. Így pl. nagy adag D-vitaminra sok Ca ürül a vizelettel és a se Ca normális marad. A Ca kiürítés nem passzív, hanem pozitív folyamat.

A vizelet Ca kiürítésének vizsgálata elősegíti, megkönnyíti a kórisme felállítását és a kezelés ellenőrzését. Hypercalcuriát, napi 200—450 mg-os ürítést 10 súlyosabb osteoporosis, hypocalcuriát napi 0—46 mg-os ürítést 4 osteomaláciával kombinált esetben, normo-calcuriát, napi 100 mg körüli ürítéssel 10 osteoporosisos esetben láttunk. Ezek a magas értékek Neosteron vagy Durabolin adagolására significánsan csökkentek, ill. az alacsonyak D-vitaminra emelkedtek, ami a fennálló zavar bizonyítását (LICHTWITZ) és egyben rendeződését jelenti. A kezelések megszakítása után ismét fellépett a Ca ürítési zavar. Hangsúlyozom, hogy Ca infúziós vizsgálattal még jobban körülhatárolható a Ca zavaraiiban szenvedők kórisméje.

A széklettel kiürülő Ca meghatározását nem végeztük, mert erre osteoporosis esetében gyakorlati szempontból általában szükség nincsen. A felszívódott és a csontból a vérbe kerülő Ca kiürítését a vesék végzik, és HOWARD szerint a béltraktus ebben nem szerepel, ill. e szerepe vitatott, nem bizonyított a legújabb vizsgálatok szerint sem. LICHTWITZ szerint a bél is szerepel ebben.

Azzal természetesen tisztában vagyunk, hogyha valamely betegben Ca felszívódás zavara áll fenn, pl. a steatorrhoea, sprue, D-vitamin bevitel vagy felszívódási ártalommal együtt, vagy pankreas betegség, éhezési anyagcserezavar, akkor a Ca a székletben több lesz a bevitt, de fel nem szívódott Ca miatt. Ezt a beteg észlelése kapcsán természetesen mérlegelnünk kell. Minden D-vitamin kezelés előtt és alatt is ellenőrizzük legalább SULKOWITCH-csal a Ca ürítést és így indirekte a Ca felszívódást, nehogy feleslegesen, vagy túlzott mértékben adagoljuk azt. Célunk csak az lehet, hogy a SULKOWITCH a normális [2]-es reakciót adja.

Alkalmazott terápiánk

ALBRIGHT, REIFENSTEIN és munkatársaik 1941-ben különösen felhívták a figyelmet arra, hogy a csontháztartás a belső szekréciós rendszer, különösen a parathormon, Cortison és az oestrogenek és androgenek igen intenzív hatása alatt áll. 1940-ben KIENBÖCK rtg-szempontról terelte a figyelmet az endokrin rendszer osteoporosisos vonatkozásaira. Azóta számos megfigyelés bizonyítja ezt. Albrighték azért vezették be az osteoporosis kezelésébe a nemi hormonok adagolását, mivel feltételezik az antianabolikus és katabolikus hormonok, a Cortin, ACTH stb. túlsúlyra jutását az élet előrehaladása kapcsán, az anabolikus nemi hormonok csökkenése miatt. (REIFENSTEIN, 1957.) A cortin, glucorticoid a polysaccharidok szulfonálását gátolják és így az organikus csont-matrix kicserélő folyamatát is. Általában fékezik a kötőszöveti sejtek aktivitását és így az osteoblastok és osteocytákét is.

A nemi hormonok adagolásától kedvező eredményt láttak. Az irodalmi adatok szerint — de nem bizonyítottan — ezek az osteoblastokat stimulálják, ha nem túl nagy adagban alkalmazzuk azokat, anabolikusan hatnak a fehérjére, nitrogénre, Ca, P, S és K-ra. Így a matrix képzését elősegítik és a csont alapstruktúrára kedvezően hatnak. Általában az oestrogén és androgen hormonokat együtt alkalmazták nőn és férfin egyaránt. ALBRIGHT és tanítványai, HENNEMAN és WALLACH már 20 éve ellenőriznek kb. 200 menopausás nőt e kezeléssel. Erről 1957. nov.-ben számoltak be. Ők inkább az oestrogen adagolását folytatják rendszeresen és nem adnak minden esetben testosteront. Eredményeik jók és tartósak, a fájdalmak megszűnnek és a test magassága nem csökken, ha a kezelést éveken át rendszeresen végzik. Így szerintük naponta 100 mg Ca-t építenek be, ami évente 36 g. Ez a testben normálisan levő kb. 1000—1200 g cca 3,6%-a csak, ezért kell a kezelést évekig végezni, ha komoly, esetleg 20—30%-os a Ca-hiány. REIFENSTEIN 1957-es irodalmi áttekintése alapján 151 pontosan, N és Ca egyensúly vizsgálattal ellenőrzött eset közül 86,1% volt a nő és 13,9% a férfi a postmenopausás, ill. a praesenilis eset közül.

Mi senilis, presenilis, ill. postmenopausás eseteinkben, férfiaknak és nőknek — akik esetleg még myopathiában is szenvednek —, ahol az osteomalácia túlnyomó valószínűséggel kizárható, — Neosteron (methylandrostendiol, Organon) 25 mg-os tablettából egyet adunk naponta, nyelv alá, vagy i.m. inj-ban szintén 25 mg-ot. Emellé 3-szor 1 tabletta Dienoestrol (mite) tablettát, (ez összesen 1,5 mg), vagy Mikrofollin tablettából (0,05 mg) napi 1 vagy 2 tablettát. Ráktól félni indokolatlan! Nőgyógyászati, mell, ill. prostata vizsgálat elvégzése a kezelés előtt kötelező. LEIPERT szerint idős korban használt stilboestrol a fehérjéhez kötött jódot a felső hatásra emeli, ami hyperthyreosis képét adja. Ezt kis, élettani adagok is előidézhetik. Erre gondoljunk. E gyógyszereket a szubjektív panaszok, csontfájdalmak javulásáig adjuk, ami átlag 4—5 hét alatt következik be. Akkor 7—10 nap szünet helyes. Azután három hónapon át, hetenként háromszor adjuk a gyógyszereket a fenti adagolásban, 4—5 hét után 1-hetes szünettel. Majd további 2—4 hetenkénti 50—100 mg depot készítmény lenne ajánlatos, vagy a fenti másodnapenkénti adagolás folytatandó. Pár hónapos kezelés általában eredménytelen. Több évig tartó kezelésre is van szükség. Tisztában kell lennünk, hogy a kórképek rendezése sok kitartást, türelmet igényel. A Ca beépítés nem történik oly gyorsan, mint azt a nitrogén egyensúly rendezése és az izotóp-vizsgálatokban a Ca-nak a csontba gyors beépítése alapján feltételezhetnénk. Bár az osteoporosist megfékezzük, de az aktualis recalcificatio nem következik be. Ez azzal függhet össze, hogy mint már említettem, a csontok collagenje nem vesz oly élénken részt a kicserélődésben, megújulásban, mint más fehérje. Újabban hozzájutottunk a Durabolin (Organon) készítményhez, ml-ként 25 mg-os adagokban adható. Mi 10—14 naponként 25 mg-ot adunk ebből, a Neosteron helyett. GROSS (Luzern) 6 héten át heti 1, majd kéthetenként 1 ml-t ad.

Röviden kitérek az anabolikus anyagokra. Eredetileg a testosteronpropionatot alkalmazták, majd a per os alkalmazásra megfelelőbb methyltestosteronnal folytatták a kezelést. Mivel idők folyamán kiderült, hogy a kezeléseknél a szerek anabolikus hatása a döntő, sikerült a kémianak minél anabolikusabb készítményeket előállítania, amelyek virilizáló hatása teljesen csekély. Így került forgalomba a methylandrostendiol, ennek Organon formája a Neosteron. 1953-ban HERSBERGER és munkatársai tovább jutottak és ezt is módosították. Kikerült a 19-es C atom a methyl-gyökkel együtt és ennek eredményeképpen 1956-ban a Searle angol gyár Nilevar, a holland Organon a Durabolin készítménnyel jött ki. Az első noraethyl, — a másik norphenylandrosteron készítmény. Ezek anabolikus hatása a Neosteronénak kb. 12-szerese és 10—14 napos depot hatásának látszanak. NOWAKOVSKI, PARADA szerint renotrop hatása is van: a vese-elégtelenséggel járó hypercalcaemia és a fokozott maradék nitrogén és xantoprotein értékek javultak a tubularis resorptio fokozódása folytán. Hypercalcaemiát semmi esetre sem okoz, mint a

Testoszeron, és nem alakul át a szervezetben oestrogénné. Vizsgálataik szerint 100 mg egyszeri adásával 18 nap múlva is fennállott a pozitív nitrogén-egyensúly, és 7 g nitrogént tartott vissza a szervezet 3—3 nap alatt. Ilyen gyógyszerre van szükségünk az osteoporosisok és myopathiák kezelésében. Egyesek uraemiát gyógyítanak vele. (Mc. CRACKEN ÉS PARSONS, GJORUP ÉS THAYSEN). Általában még nem alakult ki pontos kezelési forma, mert igen nehéz az eredmények értékelése.

Hogy pontosan milyen biokémiai mechanizmussal történik a fehérje-beépítés — az tisztázva nincsen. A protein synthesisben szerepel bizonyára a ribonucleinsav, desoxyribonucleinsav, az ATP, magnesium ion, aminosavak stb. Igen sokan foglalkoznak ennek kiderítésével, természetesen radioaktív anyagok segítségével. Egyes felfogás szerint indirekt a hypophysisen keresztül gátló hatást fejtenek ki az antianabolikus, ill. katabolikus mellékvesekéreg hormonokra, a glukokortikoidokra. Hosszabb adagolás kapcsán állatkísérletben a thymus és mellékvesekéreg súlya csökken. De újabb megfigyelések, klinikai észlelések és a Nilevarral végzett kísérletek szerint az androgenek ilyen hatása direkt, az albumin és a globulinok primeren befolyásolhatók és nem kell hozzá sem hypophysis mellső lebenyre, sem mellékvesére, vagy pajzsmirigyre való hatást felvenni. Julesz könyvében megjegyzi, hogy az androgének az anyagcserében szereplő enzimekre és fermentekre vannak kedvező hatással. Azt is tudjuk, hogy a fehérje forgalom a közti agytól is függ. Itt említjük meg, mint előreláthatólag fontosat, hogy RABEN szerint az emberi és majom hypophysisből előállított növekedési hormonnak is van emberen anabolikus hatása. OLIVECRONA, IKKOS, LUFT, GEMSEL megfigyelései ezt megerősítették. Ennek előállításában azonban jelenleg még korlátozott.

Most röviden áttérek az anabolikus anyagok hatására a se alkalikus phosphatasera. Megfigyeléseink szerint Neosteronra, Durabolinra a se alk. phosphatase egyes osteoporosisos eseteinkben lecsökkent, de különösen lecsökkent Paget-kóros eseteinkben, ahol elsősorban osteoklastos és következményesen osteoblastos tevékenység van nagymértékben. Ezt találta BARTA OTTÓ *Marfan-syndromában* is. E betegségekre jellegzetes a magas se alk. phosphatase aktivitás. Ha feltételezzük, hogy csontbetegségeinkben, ahol más betegség, máj-, vese-, lép-, prostata-, bélbetegség nincsen, a fokozott alkalikus phosphatase aktivitás fokozott osteoblastos tevékenység kifejezője, akkor, ha az csökken, úgy ez az osteoblast tevékenység csökkenését jelentheti.

Amint tudjuk, a csont és egyéb phosphatasek fermentek, melyek különböző pH mellett phosphorsav-estereket képesek hasítani.

A csont phosphatasek mint katalysatorok hatnak és aktivitásuk az osteoblastok tevékenységével kapcsolatos energia-felszabadulást jelenti. Ha erre az energiára szükség van, akkor az aktivitás fokozódik. Tehát olyankor, amikor a normális oxadacio és az energiát szállító anyagcsere reakciók nem kielégítőek, csont, máj, lép, prostata sérülése kapcsán, a phosphatase aktivitás

fokozódik. Ez kompenzatórikus folyamat, ami további energia szabaddátételére szolgál. Minél nagyobb kiterjedésű a sérülés, ill. destructio, annál fokozottabb a serum alkali phosphatase aktivitása. Nem ahhoz szükséges, hogy a matrixba a Ca beépüljön, ez létrejön megfelelő Ca, P, Mg mennyiség és a matrix sejtek aktivitása és a citrat termelés mellett a phosphatase aktivitásának fokozódása nélkül is. Az osteoid felépítéséhez szükséges a normális osteoblast tevékenység és azzal járó normális phosphatase aktivitás. Osteomaláciában, rachitisben az osteoblastok sok matrixot termelnek, ehhez sok energia, tehát sok phosphatase kell. Itt sem a Ca beépítéséhez kell a phosphatase, hisz az, mint tudjuk, hiányos, ill. nem kielégítő, éppen az kóros, a D-vitamin hiány miatt. D-vitamin adására az osteoid a Ca felvevőképességét megkapja és így kész csonttá formálódik, a phosphatase aktivitás lecsökken, mivel a felesleges osteoid-képzés megszűnik.

Tehát osteoporosisban megfigyeléseink szerint Neosteron és Durabolin a serum alk. phosphatase aktivitását nem fokozzák, amire Testosteron alkalmazásával kapcsolatban ALBRIGHT is felhívta már annak idején a figyelmet. Sőt ellenkezőleg, a kissé emelkedett értékeket normálisra vagy alacsonyra csökkentették. Feltételezhető, hogy az anabolikus androsteronok mellékvesekéreg functio csökkentő hatásával hozható ez összefüggésbe. E vizsgálatainkat folytatjuk. Megemlítjük, hogy MERTZ ennek ellenkezőjét találta osteoporosisban, rövid ideig adott Testosteronra emelkedett a phosphatase aktivitása. FRASER veleszületett hypophosphatasiában (Rathbun, 1948) 37,5 mg Cortisont adott hosszú időn át és ezzel érte el, hogy a phosphatase aktivitása emelkedett és a Ca elosztás javult.

A serum, ill. plasma fehérjére vonatkozó vizsgálatainkat említjük meg. BÜRGER szerint az életkor emelkedésével az összfehérje csökken a plasmában. 70 év felett az albumin 50% körülre csökken, 60 év felett az alfa 1 kivételével, a többi globulin emelkedik. Mások szerint különösen a gamma globulin emelkedik mind emberen, mind állatokon az életkor emelkedésével. Mi általában az átlag normális értékeknél alacsonyabbakat kaptunk osteoporosisban, mind az összfehérje, mind az albumin szempontjából, ilyen irányú megfigyelésünket tovább folytatjuk.

Az irodalmi adatok szerint (STUDNITZ és BEREZIN, SACHS, DANIELSON és WASTON) az alfa 2 globulin emelkedik androgen és oestrogenre, ill. Nilevarra. Mi is ezt találtuk Neosteronra és Durabolinra egyes esetekben, de nem mindig; csökkenését is észleltük.

A serum összfehérjét refraktometerrel vizsgáltuk. A fehérjeképet papirelektroforesissel Fiam Béla dr. végezte Grossmann-Hannig módosított eljárással. A véreket mindig reggel éhgyomorral vettük. Átlag normális értékeink: összfehérje 7,0—7,5 g%, alb. 54—62, alfa 1 : 6—8, alfa 2 : 6—8, béta 1, 2 : 8—12, gamma globulin 16—22%.

Két betegünk adatait alábbiakban vázoljuk:

1. 60 éves nő, 13 éve tartó menopausa kapcsán kialakult osteoporosis, akit 3 hónapon át kezeltünk Durabolinnal, eleinte 10, majd 14 naponként kapott 25 mg-ot, i.m. injectióban.

	3 hónapos kúra előtt	Kúra alatt
Se alk. phosphatase	5,0 E	3,5 E
Se összfehérje	6,8%	7,9%
albumin	50,7%	61,1%
alfa 1 globulin	7,3%	5,6%
alfa 2 globulin	10,3%	9,2%
béta 1, 2 globulin	13,3%	9,5%
gamma globulin	18,4%	14,7%

2. 45 éves nő 12 éve tartó menopausa kapcsán kialakult osteoporosis, akit 8 héten át kezeltünk Durabolinnal, ezalatt 6 alkalommal kapott 25 mg-ot i.m. injectióban.

	Kúra előtt,	alatt,	után 4 héttel:
Se alk. phosphatase	7,0 E	2,5 E	3,0 E
Se összfehérje	6,6g %	8,1g %	8,2g %
albumin	46,2%	71,2%	61,8%
alfa 1 globulin	7,1%	4,6%	3,6%
alfa 2 globulin	9,7%	6,4%	9,3%
béta 1, 2 globulin	11,8%	6,0%	8,9%
gamma globulin	25,0%	11,8%	16,4%

14 betegen tett megfigyeléseink szerint Durabolin adagolására általában osteoporosisban az összfehérje és albumin emelkedik. Különösen alimentaris fehérje beviteli zavar okozta osteoporosis esetén volt feltűnő ez, ami mind Neosteronra, mind Durabolinnal bekövetkezett. Az albumin emelkedését az összfehérje emelkedése nélkül is észleltük, a gamma globulin csökkenése mellett egy 78 éves osteoporotikus nőn. 5 esetben azt láttuk, hogy mind Neosteronra, mind Durabolinnal emelkedik az összfehérje, de az albumin nem emelkedik. Egy nem osteoporosis esetben alacsony albumin, de normális összfehérje mellett teljesen változatlan volt a lelet. 2 esetben normális összfehérje és fehérje-kép esetében az adagolt Durabolinnal változás nem következett be.

Azt nem tudjuk, hogy Durabolinnal milyen észleléseket tettek mások ilyen szempontból. Általában a vizsgálatok központjában áll a szerek hatása a steroidokra a plasmában és vizeletben az anabolikus hatások tisztázásának magyarázatára és a mellékvesekéreg functióra vonatkozó hatásra. Ilyen vizs-

gálatokat mi is folytatunk, ezen kívül az adagolás mennyiségi és időtartami szempontból is további megfigyelést igényel még. Megemlítjük, hogy egyeseken a Durabolin adásának napján gyengébb-erősebb fájdalom mutatkozik a csontokban. A Nilevarról megállapították, hogy rendkívül nagy anabolikus hatása mellett a progestatív hatása miatt fiatal nőkön alkalmazásában óvatosság ajánlatos, megzavarja a menstruációt. A Durabolinnak ilyen mellékhatása nincsen. Eddigi megfigyelésünk szerint osteoporosisos betegeinken 3—6 hónapos kezelés mellett semmi zavaró tünet, ill. panasz nem mutatkozott, virilizáló hatása sem volt. Ellentétben a Neosteron szőrösítő és libido-fokozó hatásával.

Megemlítem, hogy Durabolintól 3 idiopathiás osteoporosis is javult NOWAKOWSKI és PARADA szerint, legalább is szubjektive, bár az N és Ca egyensúly vizsgálatok nem mutattak javulást. Nem vizsgálták a se albumint, ill. annak esetleges változását a kezelés kapcsán. Itt megemlítem, hogy ALBRIGHT, BARTTER vizsgálatai szerint emberi albumint adagolva i.v. infúzióban pozitív Ca egyensúly jön létre, ezt heveny esetekben helyes alkalmazni. Per os adott albumin hatástalan.

Hangsúlyozni kívánom, hogy az osteoporosis azon formáiban, ill. eseteiben, ahol az endokrinológiai magyarázat mai tudásunk szerint teljes biztonsággal nem elegendő, ne várjunk egyedül hormonális, ill. anabolikus kezeléstől döntő javulást. Természetesen hypercorticismus biztos eseteiben, Cushing syndromában, vagy kórban a kezelés lényege a hormonális zavar legradikálisabb megoldása műtéttel, hiszen olvashatunk teljesen gyógyult esetekről, akiken e betegség volt az osteoporosis egyetlen oka. Itt tehát oki kezelést végezhetünk. BARTELHEIMER és SCHMITT-ROHDENAK sikerült először morfológiailag kimutatni csontbiopsia segítségével, hogy a hypercorticismus esetében a kezelés eredményeképpen több lett az osteoid a csontban, ill. a csontszövetben a normális képet mutatta.

JESSERER véleményét helyesnek tartjuk, hogy az általában elfogadott postmenopausás forma nemcsak hogy nem egyedül az oestrogen hiánnyal, vagy annak csökkenésével áll összefüggésben, hanem az esetek egy részében az összefüggés kétséges. Ezek az esetek, akiken az obesitas, spondylarthrosis, helytelen táplálkozás stb. kialakít, az előrehaladott életkoron kívül, inaktivitások állapotot, ami már igen távol van az oestrogen eredettől. Ha most már arra az álláspontra helyezkedünk, hogy a mai elterjedt felfogás szerint ezeknek egyedül oestrogent vagy androgent — nálunk jelenleg Neosteront, újabban Durabolint, esetleg a kettőt együtt (oestrogent és androgent) adunk és semmi mást nem teszünk, sőt esetleg ágyban túlzottan hosszú ideig fektetjük őket, — sajnos eredményt nem érünk el. Ezt különben Albright tanítványai is hangsúlyozzák. Ismét odajutunk, hogy nem adjuk meg a csontnak szükséges természetes ingert, a functiót és hozzá kell tennünk, azt a psychés biztatást sem, a mozgatással, ami nélkül eredményt itt sem érhetünk el, mint általában semmilyen betegségben. Ezt igen hangsúlyozni kívánom! Az anabolikus

kezelések idejét éljük. Ismerve az endokrinológia bonyolult kapcsolatait és az élet különböző behatásaira reagálását, ezért csak kellő körültekintéssel végezzük ezt is, mint minden más belső szekréciós kezelést. „Pathologie der Person” felismerése legyen a célunk BÜRGER szerint és ennek segítségével mindig és mindenkit egyénileg kezeljünk.

Azokban az esetekben, ahol osteoporosis mellett osteomalácia is feltehető volt, D₂-vitamint adtunk 15 mg-os adagokban, ami megfelel 600 000 E-nek. Szükség szerint, megfelelő vizelet Ca kontroll mellett eleinte 2, majd 4–6 hetenként adtunk 15 mg-ot és 3-szor 3 tabletta calcium lacticumot (0,25 g-os), vagy 2 csésze à 200 ml, összesen 400 ml tejet. (A napi Ca szükséglet 0,5 g, P-ből napi 0,9 g-nál több, 400 ml tejben 480 mg Ca van.) Emellett Neosteront vagy Durabolint adunk. Természetesen tiszta maláciában, ami ritkán fordul elő, csak D-vitamint kell adni Calciummal együtt. C-vitamint minden esetben adagoltunk. Az atherosclerosis kezelésébe bevezetett E + A-vitamin praesenilis és senilis eseteinkben alkalmazásra került. Állati fehérjedús étrend adása is természetesen feltétlenül kötelező. Májbetegség esetén Methionin vagy egyéb aminosav adása fontos, az étvágy és emésztés rendezése mellett. Itt megemlíti Krompecher István egyetemi tanár tojáshéj etetésével elért eredményeit. Szerinte a tojáshéj szervesen calciumcarbonátot, calciumphosphatot, magnesium phosphatot, organikus oldószerekben oldható calciumot, nagyszámú, nyomokban előforduló fémes elemet, D₃-vitamint, citromsavat, ooporphyrin és proteineket tartalmaz. Ő napi 3-szor 1 g-ot ad ebből a porból. Tudomásom szerint MATZEN számolt be az így elért jó eredményeiről osteoporosisban. Mi ezzel nem foglalkoztunk, de előnyösnek látjuk, mert mindazt tartalmazza, amire a csontnak szüksége van. Ossopan (Robopharm) ugyanezt a célt szolgálja.

E gyógyszeres kezelésen kívül mindent meg kell tennünk az immobilizáció ellen. Ezért a kísérő spondylarthrosis fájdalom csillapítására fájdalomcsillapítókat, esetleg átmenetileg kis adag Prednisol-készítményt, vagy Methionint adjunk, GÓTH ajánlata alapján, — illetőleg lokálisan vagy i.v. adott Novocainnal tegyük arra képessé a beteget, hogy ágyát elhagyja és a nap nagyobb részét mozgással töltse. A fájdalmas területek izomzatának histaminnal, massage-zsal, fürdővel és egyéb fizikoterápiával történő kezelése a megfelelő vérellátás biztosítására szintén ajánlatos. Kemény ágyban fektetés, könnyebb rugalmas fűző használata a kezelés elején, ill. szükség szerinti ideig, egészíti ki a beteg ellátását. A panaszok csökkenésével természetesen a fűző viselése feleslegessé válik. Az is egyik programpontja oki kezelésünknek, hogy a beteg ne legyen a fűző viseléséhez kötve, ami psychésen csak a rokkantság érzését tartja fenn.

E komplex kezelés eredményeképpen a betegek csontfájdalmai megszűnnek, általában jól érzik magukat, munkaképességük javul és testmagaságuk csökkenése megszűnik.

IRODALOM

1. ALBRIGHT, F., E. C. Reifenstein: The parathyroid glands' and matabolic bone disaese. Baltimore, Williams and Wilkins, 1948.
2. ALBRIGHT, F., et al.: Tr. A. Am. Physicains 55. 1940.
3. BARTA O., SOLYMOSS B.: Megjelenés alatt.
4. BARTELHEIMER, H.: Dtsch. med. Wschr. 82. 1400. 1957.
5. BARTELHEIMER, H. und I. M. SCHMITT—RHODE: Erg. Inn. Med. N. F. 7. 454. 1956.
6. BARTELHEIMER, H. und I. M. SCHMITT—RHODE: Klin. Wschr. 35. 429. 1957.
7. BARTTER, F. C.: Am. J. Med. 22. 797. 1957.
8. BEKÉNY GY.: Orv. Hetil. 97. 744. 1956.
9. BOURNE, G. H.: The biochemistry and physiology of bone, New York, 1956. Academic Press.
10. BRICHANT, J. et al.: Schweiz. med. Wschr. 88. 236. 1958.
11. BÜRGER, M.: Pathologische Physiologie, Thieme, Leipzig, 1956.
12. BÜRGER, M.: Altern und Krankheit, Thieme, Leipzig, 1954.
13. BÜRGER, M.: Münch. med. Wschr. 100. 42. 1958.
14. BÜRGER, M.: Münch. med. Wschr. 100. 1809. 1958.
15. CAGIANUT, B.: Schweiz. med. Wschr. 86, 12, 1956.
16. CAMPANA, C.: Policlinico 64, 1794, 1957.
17. CHATEL A.: A mozgásszervi betegségek, Budapest, 1956.
18. COOKE, A. M.: Lancet 877, 929, 1955. I.
19. FINLAY, J. M., B. E. C. NORDIN, R. FRASER: Lancet 826, 1956. I.
20. FRASER, D.: Amer. J. Med. 22, 730, 1957.
21. GORDAN, G. S.: Arch. Intern. Med. 100. 744. 1957.
22. GÓTH, E.: Orv. Hetil. 99. 1247. 1958.
23. HARTENBACH, W.: Münch. med. Wschr. 98. 1657. 1956.
24. HARTENBACH, W. und F. RITTER: Münch. med. Wschr. 99, 215, 1957.
25. HENNEMAN, P. H., St. WALLACH: Arch. Int. Med. 100. 715. 1957.
26. HOWARD, J. E.: J. Clin. Endocrinol. Metabol. 17. 1105. 1957.
27. IKKOS D., R. LUFT, C. A. GEMZELL, H. OLIVECRONA: Lancet 720, 721, 1958. I.
28. JACKSON W. P. M.: J. bone a. Joint Surg. 40—B. 420, 1958.
29. JEANNERET, P., A. F. ESSELIER, L. MORANDI: Schweiz. med. Wschr. 87. 846, 1957.
30. JESSERER, H.: Z. Rheumaforsch. 12, 261, 1953.
31. JESSERER, H.: Mts. kurse f. d. ärztl. Fortbildg. 6. 452. 1956.
32. JESSERER, H.: Mts. kurse f. d. ärztl. Fortbildg. 6. 550. 1956.
32. JESSERER, H.: Mts. kurse f. d. ärztl. Fortbildg. 6. 550. 1956.
33. JESSERER, H.: Almanach für ärztl. Fortbildg. 1956. Wien.
- 33a. JESSERER, H.: Dtsch. med. Wschr. 82. 21. 1957.
34. JULESZ M.: A neuroendokrin betegségek kórtana és diagnosztikája. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1957.
35. KOCIS S.: Orv. Hetil. 97. 984. 1957.
36. LEIPERT, Th.: Wiener med. Wschr. 108. 433, 1958.
37. LICHTWITZ, A.: Ann. Biol. Clin. 15. 598. 1957.
38. LICHTWITZ, A., S. DE SEZE, D. HIOCO, Ph. BORDIER, R. PARLIER: Sem. Hop. Paris, 33, 1957.
39. LUCK, J. VERNON: Bone and Joint Diseases, 1953.
40. MAHNERT A.: Wiener med. Wschr. 106. 33, 1956.
41. MAJNO G., C. ROULLER: Virschows Arch. path. Anat. 321. 1, 1951.
42. MC CRACKEN, B. H., F. M. PARSONS: Lancet 885, 1958. II.
43. MASON, St.: Lancet 911. 1957. I.
44. MATZEN, P. F.: Münch. med. Wschr. 99, 602, 1957.
45. MERTZ, D. P.: Z. f. klin. Med. 155. 329. 1958.
46. MOLDAWER, M.: Arch. intern. Med. 96. 202, 1955.
47. NEUMAN, W. F., M. W. NEUMAN: Amer. J. Med. 22. 123, 1957.
48. NORDIN, B. E. C., A. ROPER: Lancet 431, 1955. I.
49. NORDIN, B. E. C., D. FRASER: Lancet 823, 1956. I.
50. NOWAKOWSKI, H., J. PARADA: Dtsch. med. Wschr. 83. 1421, 1958.
51. PEDRAZZINI, A., E. SALVIDIO: Schweiz. med. Wschr. 87, 1297, 1957.
52. PEARSON, O. H.: Arch. intern. Med. 100, 724, 1957.
53. PRIESSNITZ, O.: Münch. med. Wschr. 97, 950, 1955.
54. PYRAH, L. M., J. B. SMITH: Lancet 935, 1956, I.
55. RABEN, M. S.: Science 125, 883, 1957.
56. RATHKE, F. W.: Z. f. Orthopaed, 87. 1. 1957.

57. RATHBUN, J. C.: J. Dis. Child. 75. 822, 1948.
58. REIFENSTEIN, E. C.: Clin.: Orthopedics 10, 206, 1957.
59. REIFENSTEIN, E. C., F. ALBRIGHT: J. Clin. Invest. 26, 24, 1947.
60. ROBINSON, E. C.: J. Bone a. Joint Surg. 34—A. 389. 1952.
61. SACHS, B. A., et al.: J. clin. Endocrin. Metabol. 16. 1388. 1956.
62. SCHÄFER, R.: Schweiz. med. Wschr. 98. 843. 1955.
63. SCHEUER, F.: Z. f. Orthopaedie 88, 471, 1957.
64. SCHMITT—RHODE, J. M.: Erg. Inn. Med. N. F. 10. 383. 1958.
65. SCHMITT—RHODE, J. M.: Dtsch. Med. Journal 9, 464, 1958.
66. SCHÜTTE, E.: In: Chemie und Stoffwechsel von Binde- und Knochengewebe, Springer: Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1956.
67. SCHWARZWELLER, F.: Münch. med. Wschr. 99, 1589, 1957.
68. SIFFERT, R. J.: J. exper. med. 93, 415, 1951.
69. STEINDLER, A.: Z. f. Orthopaedie, 89, 145, 1957.
70. STUDNITZ, W., D. BEREZIN: Klin. Wschr. 34, 1239, 1956.
71. TRUETA, J.: Rev. Chir. Orthop. 44. 3. 1958.
72. UEHLINGER, E.: Schweiz. med. Wschr. 85. 521, 1955.
73. UEHLINGER, E.: Schweiz. med. Jahrbuch 1958.
74. WEINMANN, J. P., H. SICHER: Bone and Bones, St. Louis, 1955.
75. WERNLY, M.: Die Osteomalazie, Thieme, 1952. Leipzig.
76. ZEISEL, H., J. STRÖDER: Münch. med. Wschr. 99, 1627, 1957.