

ELŐSZÓ 1

BEVEZETŐ 2
KÖVETKEZŐ ÉRTÉKELÉS 3
A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 5
A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 5

A THYMUS FUNKCIÓ ÉS A SKLÉTALIS
NÖVEKEDÉS KAPCSOLATÁNAK KÍSÉRLETES
KUTATÁSOK VIZSGÁLATA 20

A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20
KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20
KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20

Kandidátusi Értekezés

1. A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20
2. A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20
3. A KÍSÉRLETI MUNKÁK
MÉTHODIKÁJA 20

- Dr. Borek László -

- 1972 -

TARTALOMJEGYZÉK

	oldal
BEVEZETÉS	1
IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
AZ ENCHONDRALIS CSONTOSODÁS POLYAMATÁNAK ISMERTETÉSE	5
A THYMUSMŰKÖDÉS ÉS A SKELSTALIS NÖVEKEDÉS KÖZÜTTI KAPCSOLAT VIZSGÁLATA THYMUSIRTOTT ÁLLATOKON	10
Az irodalmi adatok értékelése	33
KISÉRLETI MUNKA	38
AZ UJSZÜLÖTTKORBAN THYMUSIRTOTT EGEREK CSONTRENDSZERÉNEK VIZSGÁLATA	38
Bevezetés	38
Kísérleti állatok és vizsgálati módszerek	41
1. Kísérleti állatok	41
2. Thymusirtás	41
3. Az újszülöttkori thymusirtás ismert következményeinek vizsgálata	42
a./ A wasting syndrome tüneteinek megfigyelése	42
b./ Testsúlymérés	42
c./ A keringő lymphocyták számának meghatározása	42

	oldal
4. Csontrendszeri vizsgálatok	43
a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata	43
b./ Szövetteni vizsgálatok	47
A vizsgálatok eredményei és értékelése	48
1. Az újszülöttkori thymusairtás ismert következményei	48
2. Csontrendszeri vizsgálatok	51
a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata. A radionu- clometria mérések ered- ményei	51
b./ Szövetteni vizsgálatok	61
Az eredmények összefoglalása	74
FIATAL CSIRÁNTOS EGEREK	
CSONTRENDSZERÉNEK VIZSGÁLATA	75
Bevezetés	75
A kísérleti állatok és vizsgáló módszerek	76
1. Kísérleti állatok	76
2. A nyirokszervek vizsgálata	76
3. A csontrendszer Röntgen vizsgálata	77
4. Szövetteni vizsgálatok	78
A vizsgálatok eredményei és értékelése	79
1. A nyirokszervek vizsgálata	82
2. Csontrendszeri vizsgálatok	83
a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata. A radionu- clometria mérések eredményei ...	83
b./ A csont szövetteni vizsgálata	87

	oldal
Az eredmények összefoglalása	92
KÁROSÍTOTT LYMPHOID RENDSZERŰ PIATAL	
EGEREK CSONTRENDSZERÉNEK VIZSGÁLATA	93
Bevezetés	93
A kísérleti állatok és vizsgálati módszerek	95
1. Kísérleti állatok	95
2. Graft versus host reakció kialakítása	95
3. Antithymocyte savó /ATS/ kezelés	96
a./ Antithymocyte savó előállítás	96
b./ Az antithymocyte savó hatásának in vitro és in vivo vizsgálata	96
c./ A kísérleti állatok kezelése	97
4. Dibromdulcit /DBD/ kezelés	98
a./ A dibromdulcit	98
b./ A kísérleti állatok kezelése	98
5. A nyirokszervek vizsgálata	99
6. A csontrendszer Röntgen vizsgálata	99
7. Szövetteni vizsgálatok	100
A vizsgálatok eredményeinek értékelése	101
1. A GVH reakcióban szenvedő egerek vizsgálatának eredményei	101
a./ A nyirokszervek vizsgálata	101
b./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata. A radionuclides mérések eredményei	104
c./ A csont szövettani vizsgálata	107

2. Antithymocytá savó /ATS/ kezelésben részesült egerek vizsgálatainak eredményei	112
a./ A nyirokszervek vizsgálata	112
b./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata. A radionicro- metria mérések eredményei	114
c./ A csont szövettani vizsgálata	118
3. Dibromdulcít /DBD/ kezelésben részesült egerek vizsgálatainak eredményei	123
a./ A nyirokszervek vizsgálata	123
b./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata. A radionicro- metria mérések eredményei	126
c./ A csont szövettani vizsgálata	129
Az eredmények összefoglalása	134
A KISÉRLETI MUNKA EREDMÉNYEINEK ÉRTÉKELÉSE ÉS MEGBESZÉLÉSE	136
ÖSSZEFOGLALÁS	151
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	157
ÁBRÁK JEGYZÉKE	159
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	164
IRODALOMJEGYZÉK	166

B E V E Z E T É S

A thymust először Galenus /25/ írta le, mint a bátorság és a szeretet szervét, szívközeli helyzete miatt. Vesalius 1543-ban /102/ adta az első pontos leírását, Graaf 1671-ben /32/ és Ruysch 1736-ban /85/ a szövettanával foglalkoztak. 1832-ben Cooper állapította meg először, hogy a thymus nyirokcserv /15/. Hessel /37/ írta le 1849-ben a róla elnevezett testeket. Hammar /34, 35/ évtizedekig tanulmányozta a thymus ép és kóros szerkesztét.

Platter 1614-ben küszölt először olyan esetet, amelyben a csecsemő halálát nagy thymus fennállása okozta /76/.

A thymus vizsgálata később főleg a gyermekorvosokat foglalkoztatta, akik a thymus nagyságának változását, fizikális vizsgálat alapján, különböző kórdíjakokkal próbálták összefüggésbe hozni /12, 13, 14, 24, 26, 45, 55, 56, 65, 88, 96, 97/. A vizsgálatok és az összefüggések keresése egyben a mirigy funkciójának felderítését is célozták, részben a gyermekorvosok megfigyelései, részben a thymus eltávolítását végző sebészek munkássága, a thy-

musirtás következményeinek megfigyelése alapján /46, 47, 48, 53, 54/.

A thymus működésével kapcsolatosan több ellentétes eredményű munka látott napvilágot, ezek azonban nem bizonyultak időtállóknak. Minden esetre ezen klinikai és kísérletes észlelések közül érdekesek a növekedés alakulására vonatkozó megfigyelések. 71, 80, 94, 95/.

A korábbi vizsgálatok főleg makromorphologiai megfigyeléseken alapulnak /16, 17, 22, 23, 68, 69, 70, 79, 92, 93, 94, 95, 100/, a kísérletek kisebbik részében a csontok szövettani vizsgálatát is elvégezték /3, 4, 5, 6, 7, 38, 46, 47, 48, 51, 53, 54, 67, 71, 80/.

As elváltozások demonstrálására néhány kutató a csont Röntgen vizsgálatát is elvégezte. Ez idő táján /1895. dec. 22./ készítette W.K. Röntgen az általa felfedezett sugárzással az első fényképet felesége kezének csontjairól /28, 84/, ezzel új módszer alkalmazására nyílt lehetőség, amely megkönnyítette a skeletalis rendszer in vivo tanulmányozását.

A thymushányos állapotban elvégzett csontrendszeri vizsgálatokkal foglalkozó idézett munkák egy része csontosodási zavarokat, a növe -

kedés visszamaradását írta le /3, 4, 5, 6, 7, 24, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 79, 92, 93, 100/. A kialakult elváltozások megnevezése kutatónként változott és mindegyik kutató adós maradt az észlelt jelenségek pontosabb meggyőződésével. Más vizsgálók nem észlelték a thymus oltávelitése után a csontelváltozások kialakulását /16, 17, 22, 23, 38, 51, 67, 68, 69, 70, 71, 80, 94, 95/.

A thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások közötti kapcsolat, az egymásnak ellentmondó eredmények miatt tisztázatlan maradt és a thymusfunctio mibenlétét illetően sem bővültek új eredményekkel ismereteink.

A thymus immunológiai jelentőségét megvilágító kísérleti eredmények alapján, az elmúlt évtizedben közelebb jutottunk a thymus, mint **p r i m a e r n y i r o k s e r v** functiojának megismeréséhez. Ismertté vált az a különbség állatokon tett megfigyelés, hogy ha a thymust újszülöttkorban irtják ki, jellemző sorvadásos állapot alakul ki és a csökkent immunológiai reaktivitás állandóan /57, 58/.

Az egerek újszülöttkori thymusirtását követően fellépő sorvadásos állapot, a wasting syndrome megfigyelése folyamán merült fel bennünk

a thymushányos állapot és a csontrendszeri növekedés közötti tisztázatlan kapcsolat felülvizsgálatának időszaki vizsgálata. Az értekezés ennek a kérdésnek a tanulmányozását tűzte ki célul.

A disszertáció az irodalmi adatok áttekintése után három fejezetben ismerteti a kísérletes vizsgálatokat, majd az eredmények értékelése és megbeszélése keretében azokat a megállapításokat és következtetéseket, amelyek felhívják a figyelmet arra, hogy a thymus és a thymustól függő lymphoid rendszer működése és a csontnövekedés kapcsolatának vizsgálata elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontos új területeket tárhat fel.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

AZ ENCHONDRALIS CSONTOSODÁS FOLYAMATÁNAK ISMERTETÉSE

Az alábbiakban a csont hosszánvekedésnek formáját, az enchondralis csontosodás folyamatát összegezzük /78, 87/.

A csont hossanti növekedése a növekedési porcban történik. A növekedési porcot az epiphysis felőli oldalon az epiphysis csontmagvának szomszédos felszíne borítja. A növekedési porcban három fő réteget lehet elkülöníteni:

1. A növekedési zóna:

a./ germinális	} réteg	{ interstitialis növekedés
b./ proliferatív		

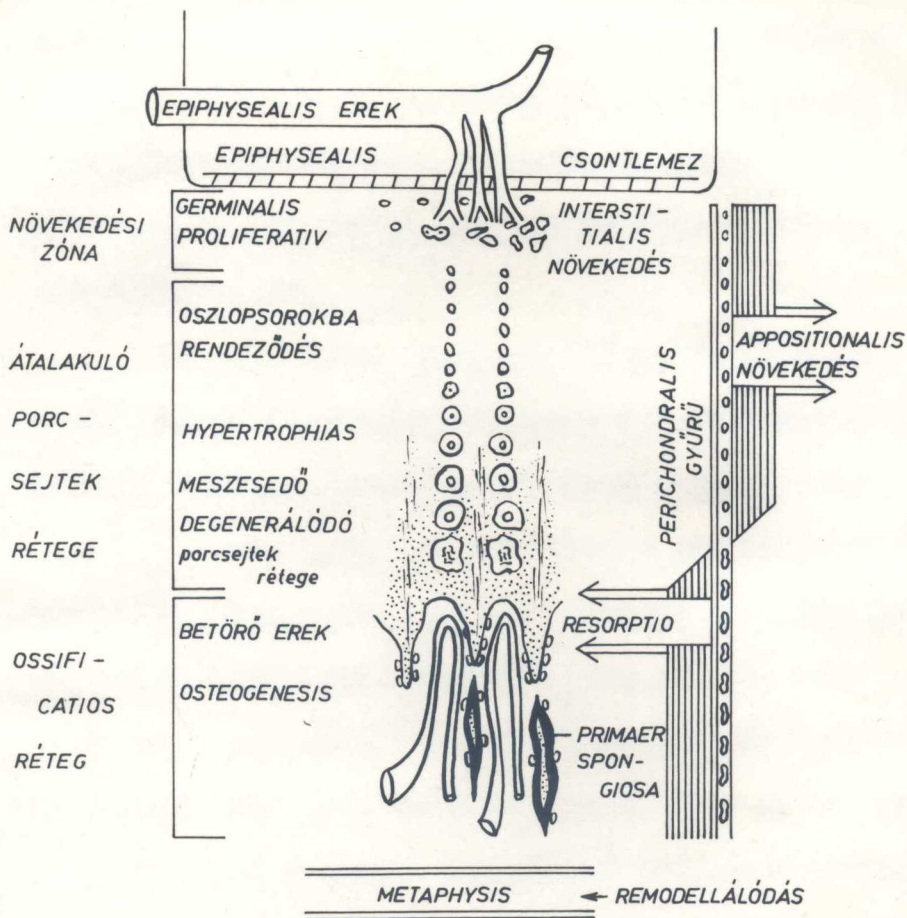
2. Az átalakuló porcsejtek rétege:

a./ az oszlopsorokban rendeződött porcsejtek rétege

b./ hypertrophias porcsejtek rétege

c./ megszűnés	} porcsejtek rétege
d./ degeneráló	

3. Az ossificatio rétege



1. ábra

Az enchondralis csontcsodás, a csont hosszönvekedésének sematikus rajza. - Siffert után. -

ad. 1. A növekedési zónában az epiphy-
sis csontos felszínre felől érbeimbók törnek be a
germinalis rétegbe. A proliferatív rétegben a sej-
tek osslanak. E két réteg a chondrogenesis rétege
és lényegében e rétegekben történik a csont való-
ságos hosszánövekedése /interstitialis növekedés/.
Ugyanakkor itt indul meg az intercelluláris mat-
rix - képződés.

ad. 2/a. Ezt követően, ezek a szaporodó
oszló porcszövetek párhuzamosan oszlopsorokba rendez-
ődnek a csont hossz tengelyének megfelelően.

ad. 2/b. E rétegben a porcszövetek proto-
plasmája megduzzad, puffadt, hypertrophias lesz a
glycogen tartalom megnövekedése miatt, majd

ad. 2/c. a sejtek megnagyobbodásával
az intercelluláris matrix mennyisége egyre csök-
ken, melyben a sűrűn megjelenő collagen rostok ki-
lűnitik el az oszlopsorokba rendeződött porcszövet-
ket. Mielőtt a matrix mineralizálna, itt alapve-
tő biochemiai történések mennek végbe a glycogeno-
lyticus folyamatokban, a calcium és phosphor depo-
sitióban. Az e folyamatokban jelentkező zavarok,
defectusok, vagy veleszületett anyagcsere hibák
a calcificatio, illetve osteogenesis zavarát, ske-
letalis deformitások kialakulását eredményezhetik.

A matrix elmeszesedésével, elveszti azt a képessé-
gét, ami a tápanyagok diffúziójában nyilvánul meg
és ennek következtében

ad. 2/d. a sejtek degenerálódnak, el-
pusztulnak, szabálytalan alakúak lesznek. A cal-
cificatio és a chondrolysis több sejtsorban tör-
ténik közvetlenül az ossificatio zóna mentén. E
jelenségek mellett, illetve ezekkel egyidőben a
perichondralis gyűrű mentén folyamatosan halad a
csont appositionalis növekedése, ami a csont szé-
lesedését, vastagodását eredményezi.

ad. 3. Az ossificatio rétegében több
jelenség, illetve folyamat történik egyidőben. A
meta-diaphysealis erek terminalis ágai a nehezen
járható, meszesedő matrix degenerálóds porcsajt-
jeibe és azok közé penetrálnak, melynek maradványa-
it a macrophagok eltávolítják. A perivascularis
pluripotentialis kötőszöveti sejtekből osteoblas-
tok keletkeznek. Ezek a sejtek a maradék porc fel-
színe mentén elrendeződnek a betört ércsalpok kö-
zött. Ezek osteoidot képeznek és kialakul az új
csont durva rostos rétege, mint primær spongiosa.
A metaphysis képződésben a legkorábbi fázis az
enchondralis ossificatio folyamatától alig külö-
nithető el, így annak részeként minősül. Ahogy a

metaphysis alakul és a porc helyét csont foglalja el, a perichondralis gyűrű ezen segmentumban resorptios folyamat indul meg, ami a remodeláció kezdés megkezdéséért felelős.

A fentebb leírtak alapján az epiphysis...
...
...
...
...
...

Ami a...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

...
...
...
...
...
...

A THYMUS MŰKÖDÉS ÉS A SKELETALIS NÖVEKEDÉS KÖZÜTTI KAPCSOLAT VIZSGÁLATA THYMUSIRTOTT ÁLLATOKON

A thymus egyike azon szerveinknek, melynek működése sok vonatkozásban a mai napig is felderítetlen, jóllehet az elmúlt 10 év kutatásai jelentős megismeréseket eredményeztek a thymusnak az immunrendszer fejlődésében és működésében betöltött szerepéről.

Az a megfigyelés, hogy a thymus az újszülött és fiatal korban viszonylag nagy, majd a későbbi élet folyamán visszafejlődik, szinte kizárja a gondolatot a szerv működése és a növekedés, valamint a csontosodási folyamatok közötti összefüggés feltételezésére. Ezen összefüggés fennállásának lehetősége számos kutató érdeklődését keltette fel. A korábbi orvosi irodalomban e kérdéssel kapcsolatos kutatási eredmények és következtetések meglehetősen ellentmondók.

Az első kutató Restelli volt, aki a thymus functioját thymusirtott állatokon akarta tanulmányozni. 1845-ben latin nyelvű monográfiában számolt be birkákon, kutyaikon és borjúkon végzett kísérleteiről /81/. A műtéteivel azonban nagyon bal-

ezerecsés volt. A 98 állaton /72 birka, 23 kutya, 3 borju/ végzett műtétet csak 6 élte túl /4 birka, 1 borju, 1 kutya/, azonban ezek is elpusztultak a műtétet követő 9-23. napokon infectio, pneumonia, empyema következtében. Több esetben megsérült műtét közben a nervus vagus is, ami az állat elvesztését okozta. B kísérletek sokkal inkább történelmi érdekességiek, mint arra alkalmasak, hogy ezek alapján a thymus eltávolításának következményeit lehessen megfigyelni.

A thymus kutatással kapcsolatos első alapvető munka Friedleben /24/ frankfurti gyermekgyógyász nevéhez fűződik. Munkájában külön fejezetet szentel a thymus functio és a növekedés, illetve a csontrendszeri elváltozások közötti összefüggés ismertetésére.

A szerző kísérleteit három kecskén és tizenöt kutyán végezte. A kecskéken a műtét a cervicalis thymus kiirtására korlátozódott, így a thymectomia csak részleges lehetett. A tizenöt kutyán végzett műtét után hét kutyában vélté teljesen a thymusirtást, öt esetben pedig részlegesnek. Három esetben a thymusirtást splenectomiával kombinálta. A kutyák életkora a műtét idején különböző, 6 nap - 4 hónap volt.

A teljes thymusirtáson átessett kutyák 14-47 napig maradtak életben a műtétet követően. Az állatok részben postoperatív megbetegedés /infectio, nem megfelelő élelmezés, diarrhoea/ miatt haltak ki, a többit leölték. Az állatok sections lelete a belső szerveken lényegesen kórosat nem derített fel, kivéve a csőves csontokat, melyeknek ve-lőire tágabb volt, a corticalis elvékonyodott, a medulla vérbőséget mutatott.

Megvizsgálta a combcsontok compactájának és spongiosájának ásványi anyag tartalmát /"Salze"/ és megállapította, hogy a thymusirtott állatokban ez lényegesen alacsonyabb.

Szövetteni vizsgálat nem történt.

A részleges thymusirtás esetében az állatok normálisan fejlődtek, s a boncolás kóros eltérést nem derített fel. A thymuscsont kifejezett regenerációt mutatott.

A cervicalis thymusirtáson átessett kecskék közül kettő a második postoperatív napon pusztult el, a harmadik állatban nyolc hónappal a műtét után leülve kóros elváltozás nem volt kimutatható.

Friedleben a thymus és a növekedés közötti kapcsolat tekintetében arra a következtetésre ju-

tott, hogy a thymectomia növekedést befolyásoló hatása a csontfejlődés stádiumától és a születés után végzett thymusirtás időpontjától függ!

Friedleben ezen alapvető kísérleteit követően számos kutató végzett thymusirtást, több állatfajtán, igen vegyes és bizonytalan eredménnyel. Jelen munkában csak azok a kísérletek kerülnek említésre, amelyek a thymushányos állapot és a skeletalis rendszer -- a növekedés -- kapcsolata - tát vizsgálták.

Farulli és Lo Monaco 1897-ben /100/ számoltak be 16 kölyökkutyán, valamint csirkén végzett thymusirtásos kísérleteikről. A kutyák életkora 20-90 nap volt és a műtét után különböző ideig, 15 nap-5 hónapig maradtak életben. Figyelemre méltó e kísérletben, hogy a kontroll az operált állat alomtestvére volt. A szerzők megvizsgálták a növekedés alakulását az operált és kontroll állatokban. A növekedés a thymusirtott állatokban a kontrollel képest retardált volt, a különbség egy-másfél hónapig is fennállt. Megfigyelték, hogy a műtét után 10-15 nappal az operált állatok szőrzete durvább, ritkább, rövidebb lett, fényét elvesztette és az állatok "öregebb" állapot benyomását keltették. Az egyik állatnak a lába a műtét után két hónappal el-

görbült, s a sectioig olyan is maradt. Az állatok általános ellenállóképeségét csökkentebbnek ítélték meg, mivel látszólag minden ok nélkül pusztultak el és a sectio sem derített fel kóros elváltozást.

A csontok részletesebb vizsgálatáról nem tesznek említést.

Cossolino 1903-ban két kísérleti sorozatban nyulakon végezte thymuscirtásos kísérleteit /16, 17/. Az első kísérletét 24 nyulon végezte, amelyből 14 maradt életben. A 67 napos megfigyelési idő folyamán semmi kórosat nem észlelt a csontrendszeren.

A második kísérletét összesen csak két nyulon végezte. Három hónappal a műtét után az állatok mellő végtagja elgörbült, a csontok ízületi - közeli végei megduzzadtak. Mindkét nyul testsúlya gyorsan csökkent, majd a végtagdeformitás megjelenését követő tizenegyedik, illetve tizenötödik napon az állatok elpusztultak.

A csontokon figyelemre méltó kóros eltérést észlelt; igen kifejezett porcos proliferációt talált, ami beterjedt a diaphysisbe és dusabban eresett volt, mint normálisan. Ebből a szerző azt a következtetést vonta le, hogy valamilyen összefüggés lehet a thymus functioja és a csont normális

növekedése között. Valószínűnek tartotta, hogy ezen csontelváltozás rachitis.

Az állatoknak nem volt kontrollja, ezért nem dönthető el, hogy az elváltozás mibenléte és annak kialakulása a thymus hiányával összefüggött-e?

Fischl /22/ thymectomias kísérleteit kecskén, kutyaon, valamint nyulakon végezte, illetve a műtétet állatorvossal végeztette el. A kecskék 3-4 hetesek voltak a műtét idején. Az elpusztult operált kecskéit felboncolva azt találta, hogy a thoracalis thymus érintetlen. Ezután a cervicalis és a thoracalis thymust egyidőben távolította el. Az operált állatok közül öt septicus állapotban pusztult el, nyolc pedig túlélte a műtétet. Több, mint hat hónapos megfigyelési idő folyamán kóros jelenség kialakulását nem észlelte.

Kísérletei során két normális és két thymusirtott állat mellő lábát eltörte. A gyógyulási folyamatban érdemi különbséget nem észlelt a thymusirtott és kontroll állatok között.

A műtéti nehézségek miatt a szerző a kecskék operálásával felhagyott, s a további vizsgálatához 1-2 hónapos 1-1,5 kg-os kutyaokat használt. 15 kutyaából 6 thymusirtott és 2 kontroll maradt é-

letben. Az egyik thymusirtott kutya mellső lábát eltörte. A 8 naponkénti Röntgen vizsgálat szerint a műtét után egy hónappal a gyógyulási folyamat a kontrolléhos viszonyítva különbséget nem mutatott.

A további kísérleteihez Fischl negyven 3-6 hetes nyulat használt, melyek száma a műtéti beavatkozás, valamint a megbetegedések miatt 25-re csökkent. A csontrendszeri vonatkozások vizsgálatára nyolc thymusirtott nyul lábát törte el 4-5 héttel a thymus kiirtása után. A gyógyulási folyamatokat illetően nem észlelt különbséget az operált és a kontroll állatok között.

Kísérleteinek eredményeként megállapította, hogy a thymus nem szükséges az élethez, sem a növekedésre, sem a csonttörések gyógyulására befolyást nem gyakorol, s a mirigy eltávolítása -- egyes korábbi vizsgálók észlelésével ellentétben -- rachitises csontfolyamatok kialakulását nem eredményezi.

Fischl /23/ a kísérleteit a későbbiek folyamán szárnyasokon is elvégezte, kóros elváltozást nem észlelt.

Az elkövetkező időszakban a prágai német egyetem élettani intézetéből Basch cikksoro -

zatban /3, 4, 5, 6, 7/ ismerteti a thymus működés és a skeletalis növekedés, valamint a csontosodás közötti összefüggés tanulmányozásával kapcsolatos kísérleteit. E kérdés tanulmányozása érdekében Besch vizsgálataival vette kezdetét.

Mindenekelőtt a thymus eltávolítására dolgozott ki megfelelő műtéti eljárást, ami eddig egyáltalán nem volt. Kísérleteit előtanulmányokkal kezdte és igyekezett a megfelelő kísérleti állatot megválasztani. Végzett kísérleteket nyulakon, békákon, galambon, tengerimalacon, macskán, kutyán. Vizsgálatainak céljára a legalkalmasabbnak a kutyát találta, azok közül is a fiatalabbakat, kontrollként minden esetben az alomtéstvért használta. A műtéteket rendszerint az élet harmadik-negyedik hetében végezte el.

Következőleg törekedett arra, hogy meggyőzően észlelje a thymust az eltávolítás előtt, hogy minden kétséget kizáróan eltávolíthassa. Ezért műtéteit minden esetben sternum resectioval végezte. Ezen beavatkozás során gyakran keletkezett pneumothorax is.

Besch 20 kölyökkutyán és testvérein, 3-4 hetes korukban végzett műtétet és 17 esetben sikert 1 operált és 1 alomtéstvér kontroll kutyát a

műtét után legalább 1 hónapig életben tartani. A 17 operált kutya közül 14-ben tudott a csontokban kóros elváltozást kimutatni. Ezek a kóros csontelváltozások klinikailag, röntgenológiaiilag és a sectioval egyaránt kimutatható eltérések voltak. Csapán három állatban nem észlelt kóros jelenséget.

A thymusirtás után 2-3 héttel a végtag-csontok elgörbültek, deformitások alakultak ki, amelyek kóros testtartást eredményeztek. Az állatok aktivitása csökkentebb volt, gubbasattak, beteg állat benyomását keltve. A thymusirtott állat növekedése a kontrollhoz viszonyítva elmaradt mind a testsúly, mind a magasság tekintetében.

A thymus functio és a csontcsodás közötti kapcsolat közelebbi demonstrálására és a reparatív folyamatok összehasonlítása céljából a thymusirtott és a kontroll alantestvér állatok tibiáját eltérte. Megfigyelte, hogy az operált állatok tibiáján a törést könnyebben tudta létrehozni, mint a kontroll állatokon. Különbség nyilvánult meg a callus képződésben, ami a kontroll állatban már az ötödik napon bővegebb és vastagabb volt, mint a thymusirtott állatban. A tibiában furt lyuk is előbb záródott a kontroll állatban. A diarthrosaban szenvedő törött tibiájú thymusirtott kutyaiban élisület ala-

kult ki. Ezen elváltozásokat Röntgen felvételeken demonstrálta.

A leült állatok csontjainak makroszkópos vizsgálata azt mutatta, hogy az operált állatok csontjai rövidebbek, karcsúbbak, a compacta, illetve a corticalis egyenletesen elvékonyodott, a trabecularis szerkezet finom, gyér, gyenge. A thymusirtott állatok növekedése, fejlődése visszamaradt, különösen a calcificatio tekintetében.

A szövettani vizsgálat céljára a térdízület alkotásában résztvevő csontok egyik epiphysisét, valamint a bordavégeket használták. A vizsgálatok eredménye lényegében összhangban volt a makroszkópos képpel. A thymusirtott állatokban az epi-diaphysealis határon a praeformált csont porcos persisztálása figyelhető meg. A pars compacta a thymusirtott állatokban keskenyebb és nésszegényebb, a gerendázat igen gyenge, sűrű porcos. Az epiphysis porcborította a thymusirtott állatokban vastagabb, tömegesebb, az ossificálódó csontos rész kevesebb, mint a kontroll állatokban. Az epiphysis porca a thymusirtott állatokban erősebb, gyakran hullámos lefutású, míg a kontroll állatokban keskenyebb, élesebben határoltnak látszik.

A kontroll és operált állatok közötti

különbséget jól mutatja a thymusirtott állatokban észlelt lassú calcificatio folyamat, a porcos stagnatio, a növekedés visszamaradása, a csontok lágy-puha sajátossága, a csekély periostealis callus képződés a töréseknél.

Basch kiegészítő kísérleteket is végzett thymusirtott galambokon és napos csibéken. Ezek a kísérletek negatív eredménnyel záródtak. A thymus kiirtása ugyanis a szárnyesokban a szerv localisatioja miatt technikai nehézségekkel jár. Ez magyarázhatja Fischl /23/ vizsgálatainak negatív eredményét is.

A thymus -- Basch szerint -- nem feltétlenül szükséges az élethez, de működésének kiesése hatással van a vizsgált időszakban a növekedésre. Munkája során a thymus functioját elsősorban a csontok növekedése, fejlődése, valamint a calcificatio folyamatokkal való szoros kapcsolat tekintetében veszi számításba. A csonttöréssel vizsgálatok eredményei alapján úgy vélekedik, hogy a thymusirtott állat "osteogeneticus energiája" meggyengült.

Soli /92, 93/ a századeleji class kutatók egyike, több közleményben számolt be nyulakon és szárnyasokon végzett kísérleteiről. Az egyik thymusirtott nyul 1 hónapos volt, a másik pedig

2 hónapos. Mindkét állat növekedése visszamaradt, és a műtét után hét hónappal végzett sectio során rövidebbnek találta a tibiákat, s a bordákon helyenként töréseket észlelt. A szárnyasokon végzett thymusirtást követően a csirkék tojásai meszes burok nélküliek, illetve nagyon vékony héjúak voltak.

Mac Lennan /51/ fiatal nyulakon és macskákon végzett thymusirtásos kísérleteket. Kettő operált és kettő kontroll állatban azonos fokú rachitis kialakulását észlelte. Kísérleteiben a thymus eltávolítását meglepő módon kedvező hatásúnak ítélte meg, mivel az állatok testeulya, étvágya, továbbá ellenállása a fertőzésekkel szemben növekedett.

Sommer és Flörcken /94, 95/ kutyák és fiatal macskákon végezték thymusirtásos kísérleteiket. 4 esetben thymectomiát és 2 esetben thymus auto-transplantációt végeztek az elileső hasfal bőre alá. Két hónappal a műtét után az állatok Ugyetlen testtartásúak és járásúak voltak, szőrük durva, száraz lett. Ekkor a Röntgen vizsgálat semmi kórosat nem mutatott a csontrendszeren. Majd hat hónap elteltével valamennyi állatát leölték, a transplantátumnak nyomát sem találták. A thymusirtott állatok csontrendszerén azt észlelte, hogy a

csőves csontok rövidebbek, vastagabbak lettek, mint a kontroll állatoké. A thymus transzplantatummal bíró állatok csőves csontjai viszont hosszabbak és karcsúbbak voltak.

Véleményük szerint a thymus nem szükséges az élethez sem kutyában, sem macskában, azonban a postfoetalis életben a növekedést stimulálja.

Ranzi és Fandler /79/ a bécsi orvos társaság egyik ülésén előadásban számoltak be 1909-ben kutyákon, tengerimalacokon és birkákon végzett thymusirtások kísérleteikről. A thymus-irtást hat hetes kutyákon végezték. A műtétet követően 6-8 héttel az állatok átmenetileg növekedésükben, fejlődésükben visszamaradtak, testsúlyuk kevesebb volt, mint a kontroll állatoké. Az alkalmazott thymus kivonat és thymus transzplantatum hatástalan volt.

A századelején az egyik legjelentősebb thymuskutató Klose, a frankfurti experimentális sebészeti osztály laboratóriumának vezetője és sebésze volt. Legfontosabb munkáját Vogt-tal, a frankfurti neurológiai intézet vezetőjével együtt, 1910-ben kösülte /46, 47, 48/. Munkásságuk jelentősen befolyásolta a thymuskutatással kapcsolatos

korabeli tudományos véleményt.

Thymusirtóes kísérleteiket többfajta emlősn: kutyán, kecskén, disznón, patkányon végezték. A thymectomiát Basch módszerével főleg kölyökkutyákon végezték, elsőként alkalmazva az intratrachealis narcosist. Kontrollként mindig az alomtstvéreket használták. Ezeket rendszerint úgy válogatták össze, hogy a nagyobbhoz a nagyobbat, kisebbhez a kisebbet párosították. A monographiájukban szereplő kísérleti állatcsoportokat fajtisza terrier és pinsi kutyák alkották.

A szersők hatvannégy esetben végezték műtétet, ami ötvennégy esetben volt sikeres.

Az állatokat különböző ideig figyelték meg. A megfigyelési időt a megnyilvánult klinikai tünetek alapján periódusokra osztották és egy ún. álló, de Unkényes terminológiával jelölték meg. Az első 2-3 hetes, néha hónapos időszakot latens stadiumnak nevezték, amikor érdemi tünetek, jellegzetességek még nem alakultak ki. Ezt követően az operált állatok bőr alatt kötőszövetük kissé megfogyatkozott. Aktivitásuk, környezet iránti érdeklődésük csökkent. Gondozójukat alig ismerték fel, az állatok tekintete réveteg lett, melancholicus benyomást keltett. Ha az állatok ezen periódus fo -

lyamán pusztultak el és a sectio folyamán tekintélyes mennyiségű zsírszövetet találtak a kötőszövet helyén, akkor ezt az időszakot tünetegyüttessel stadium adipositatis-nek nevezték, amelynek időtartama általában másfél-hat hónap volt. Ezt követően a fokozódó étvágy ellenére testsúlycsökkenés, gyengeség, végtag elgömbülés, szélesalapú járás, iszomeremegés, spontán végtag törés, a fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság, szopornyica, pneumonia, cornea fekélyek alakultak ki. Az állatok szőrzete egyre szárazabbá vált és kihullott, senilis kíllem alakult ki. Végül az állatok mozogni is alig tudtak és elpusztultak. A szerzők ezt a progresszív cachecticus, comatosus állapotot "coma thymicum"-nak nevezték el, melynek időtartama a műtétet követően 3-14 hónap.

Klose és Vogt úgy vélik, hogy a thymusir-tást legkésőbb a születés utáni 3-4. héten kell elvégezni, hogy várható legyen az említett tünetek kialakulása.

A szerzők által feltárt pathológiai elváltozások közül figyelemre méltóak azok, amelyek a csontrendszeren észlelhetők és a növekedéssel kapcsolatosak.

Ezeket az elváltozásokat a makroszkópos

és a szövettani vizsgálatok alapján a következőkben lehet összegezni. Általában valamennyi thymusirtott állat növekedése és fejlődése elmaradt a kontroll alontestvérhez viszonyítva. Az állatok kisebbek maradtak, csöves csontjaik rövidebbek voltak, mint a kontroll állatoké. A lapos csontok is vékonyabbak voltak, mint a kontroll állat azonos csontjai.

Az ossificatio a thymusirtott állatokban nem volt olyan előrehaladott, mint a kontrollekben. A bordák porcos állapotban maradtak, a perichondralis ossificationnak még a jeleit sem lehetett észlelni. A corticalis kifejezetten elvékonyodott, a spongiosus állomány kiszélesedett. A sternumban az ossificatio centrumok elszórtan, elkülönülten helyezkedtek el, míg a kontroll állatokban egymással szinte érintkeztek.

A csontok törékényebbek voltak, mint a kontroll állatokban. A sternumon, bordákon és a végtagok csontjain többszörös törés volt észlelhető. E csontokat és a csigolyákat ollóval könnyen lehetett vágni. Amikor az operált állatok csöves csontjait hosszában felvágták, számos cystát találtak a törések közelében. A növekedési porc nem volt egyenletes vastagságu és halványabban festődött, mint a kontrolloké. A kéregállomány elvékonyodott és a csont-

velő elzsírosodott. Az izfelszinek vastagsága nem volt egyforma.

A mikroszkópos vizsgálat során a növekedési porc vacuolisált és szélesebb volt, mint a kontrolloké. A széli oszlopok sejtjeit nagyobbak találták, mint a centrális oszlopok sejtjeit és az oszlopsorokba rendeződés is kevésbé volt kifejezett. A calcificatio praeparativ zónája keskenyebb volt és nem volt mélyreterjedő. Az osteoblastokat kisebbnek látták és számuk is jelentősen csökkent. A trabeculák kifejezetten elvékonyodtak. A periostealis osteoblasticus aktivitás is kifejezetten csökkent. Végül Klose és Vogt megállapították, hogy az osteoid mennyisége nem növekedett, hanem ellenkezőleg, annak szélessége kifejezetten csökkent.

A szerzők a thymusirtott állatok csontjaiban észlelt elváltozásokat atrophianak tartották. A csontban Ca tartalma a kontroll állatokban kétszer annyi volt, mint a thymectomizáltakban /65% illetve 32%.

Végül is a szerzők arra a végkövetkeztetésre jutottak, hogy a kialakult elváltozás egyaránt összefügghet mind a rachitissal, mind az osteomaláciával és ezt a képet a thymus functio hiánya komplikálja.

A thymus kutatással foglalkozó, ezen jelentős monographiát egy másik igen fontos kísérletes monographia megjelenése, Matti /53, 54/ munkája követte. A szerző a berni egyetem sebészeti klinikájának megántonára volt, aki kísérleti eredményeit 1912-ben ismertette.

A thymus kiirtását 36, különböző fajta kutyán végezte, kontrollok az almentestvérek voltak. A thymectomiát 4 nyulon is elvégezte.

A thymectomia 3-5 hetes kölyökkutyákon történt. A megfigyelési idő 2-10 hónapig tartott. A műtétet követően az állatok aktivitása csökkent, sokkal fáradékonyabbak lettek és jóval renyhébben reagáltak mindenre, mint a kontroll állatok. A végtagok megrövidültek, sűrűkké váltak és elgörbültek. Az állatok növekedésükben általában visszamaradtak a kontrollhoz viszonyítva. A csüves csontok hajlékonyá váltak, gyakran infractiok és spontán törések is előfordultak.

Ezt az állapotot az izmok gyengesége kísérte olyannyira, hogy az állatok a testsúlyukat is alig tudták hordani. A végtag deformitás mellett a bordákon rachitises olvasó kialakulását is észlelték.

Az állatok testsúlya a kezdeti csökkenés

után a kontrollal párhuzamosan haladt, majd a gyorsulás után lelassult. Ezután a testsúly megállapodott, majd progresszíven csökkent. Az izomgyengeség e szakaszban oly kifejezetté vált, hogy az állatok segítség nélkül sem megállni, sem felkelni nem tudtak. A szőrzet száraz, durva lett, decubitusok fejlődtek ki, majd az állatok elpusztultak.

A csontelváltozások, amelyeket a makroszkópos és a mikroszkópos vizsgálatok során észlelt, a szerző véleménye szerint részben rachitisek, részben osteomalaciának feleltek meg.

A növekedési porc a normálisnak négy-ötöszöröseire szélesedett, amit a Röntgen felvétel is jól demonstrált. Jóllehet a diaphysis minden csőves csonton megvastagodott, szélesebbé vált, a csikszervi, egészen keskeny compactára vastkos osteoid réteg rakódott. Ez az osteoid a nagy csőves csontokon az 1 cm vastagságot is elérte. A beszűkült velőűrt is osteoid töltötte ki. Az ízületek porcborítéka kissélesedett. Ezen jelenség mindkét végtag hosszú csőves csontjain igen kifejezett volt. A lapos csontok is könnyen hajlíthatók és igen vékonyak voltak. A csigolyákat késsel lehetett vágni.

Ezen osteoid túlproductio mellett foko-

között resorptiót a csöves csontok diaphysiseinek csak körülírt területein lehetett észlelni, ahol igen nagyszámu osteoklastot találtak.

Ezen körös osteoid képződés mellett az enchondralis ossificatio zavara volt eszembejövő. Es a fiatal állatokban az epiphysis porc kissélekedésében nyilvánult meg. A praeparatorikus mineralisatio hiányzott, illetve késott, aminek következtében az újonnan képződött csontgerendák megjelenése szörványos volt. Helyenként a képződött csont között elszórtan és körülírtan, degenerálódott porcsajt szigeteket találtak. Máshol a porc és az újonnan képződött csont határán számol tízeste osteoid gerendákat lehetett látni, melyeknek helyenként keskeny keszes centrális zónájuk volt.

Matti az általa észlelt és leírt csontelváltozásokat meglehetősen gyakran találta. A kialakult elváltozások tekintetében finomabb, részletesebb értelmezést nem nyújtott.

Hart és Hordmann /36/ kőlyökkutyákon végzett thymusirtást követően a skeletalis rendszeren körös elváltozást nem észlelt. Hordmann /67/ kísérleteit megismételte és az előzővel azonos megállapításra jutott.

Az említett irodalmi adatok az európai

kontinensről származnak. 1914-ben számol be Pappenheimer /68, 69, 70/ a new-yorki egyetem Élettani és Pathológiai Intézetéből nagyobb kísérleti anyagon tett megfigyeléseiről.

A szerző a kísérleteit fehér patkányokon végezte. A leválasztás körüli időben, 2-3 hetes kora állatokon, 82 esetben végzett thymusirtást. A műtét után a 32., 131., 182. napon vizsgált állatokban csontelváltozás kialakulását nem észlelte. Hangsúlyozza, hogy Klose és Vogt kísérleteiben azért alakult ki csontelváltozás, mivel a szerzők kísérleteik során a pajzsmirigyet is kiirtották és ennek következtében alakult ki a "thymopriv"-nek nevezett cachexia.

Renton és Robertson /80/ kőlyökkutyán végzett thymusirtást a születés utáni 13-25 nap között. Négy állat a műtét után röviddel, öt pedig nem sokkal később pusztult el. Az életben maradt nyolc állat képezte a tanulmány tárgyát.

Valamennyi állatnak a kontrollja az elemtestvére volt. A megfigyelési idő 87-182 nap volt a műtét után, ekkor az állatokat megölték.

Az operált állataikon a műtétől számított 7-8 hét elteltével enyhe bágyadság, gyengeség jelei mutatkoztak, aktivitásuk csökkent, vég-

teg deformitások jelentkeztek, a csöves csontok elgörbültek, az állatok nehezen jártak, szőrzetük durva lett. Ezen időszak folyamán több állat elpusztult, némelyik állat erőnléti állapota viszont javult.

Mind az operált, mind pedig a kontroll állatok csontjaiból szövettani vizsgálatot végeztek a radius és az ulna distalis végéből, valamint az esetek egy részében a bordák porcos-csontos határáról.

A boncolás alkalmával a makroszkópos vizsgálat során azt észlelték, hogy az állatok csontjai puhák, ollóval könnyen vághatók. A mikroszkópos vizsgálat azt mutatta, hogy a növekedési porc kiszélesedett és a diaphysis felső oldalán szabálytalan volt, bár a porcszövetek szabályosan oszlopokban rendeződtek el. A növekedési porc szélein szabálytalan elhelyezkedéssel osteoidot találtak, amelyek között porc-szigeteket is észleltek. A súlyosabb esetekben az intermedier zóna eltűnt a növekedési porcból, míg az enyhébb esetekben az intermedier rétegben szigetszerű osteoidot láttak. Nem ritkán az osteoid mennyisége kifejezetten pathológiás mértékű volt. Több esetben cysta-szerű ürüket találtak mind a dia-, mind az

epiphysisban, a velősr kifejezetten kiszélesedett. Más esetekben azt is megfigyelték, hogy a keletkezett osteoid a velőst beszűkíti.

Az elváltozások kialakulásában bizonyos fokú következetlenséget észleltek, mivel a leírt jelenségeket egyaránt megfigyelték az operált és a kontroll állatokban. Ugyanakkor, pl. operált viseléken alig észleltek csontelváltozást, míg a kontroll állatokon kifejezett rachitises jelek alakultak ki.

Renton és Robertson lényegében ezzel összegezték kísérleteiket, hogy a különböző súlyossági fokú "rachitis" egyaránt előfordult a kontroll és az operált állatokban hasonló megnyilvánulási formában, ahogyan azt Basch, Klose és Vogt, valamint Matti észlelték. Véleményük szerint a thymectomia nem teszi érzékenyebbé az állatokat a rachitises elváltozások kialakulására, még akkor sem, ha a rachitis spontán fejlődne ki.

Park és McClure /71/ közösen számoltak be monográfiájukban a csecsemőmirigy kiirtásának következményeiről, különös tekintettel a csontrendszeri vonatkozásokra. A szerzők kísérleteik céljára klyükkutyákat használtak.

Végkövetkeztetésükben megállapítják,

hogy a thymus hiánya nincs befolyással az állatok skeletális növekedésére.

Az irodalmi adatok értékelése

As irodalmi közlések meglehetősen nagy száma azt mutatja, hogy a századforduló tájékán aktívan kutatták a thymushidnyos állapot és a csontrendezési elváltozások közötti kapcsolatot.

As idézett kísérleti eredmények összege - sonlítását és értékelését azonban számos körülmény megnehezíti. Ebből a szempontból döntő jelentőségnek tartjuk, hogy a kutatók különböző fajú kísérleti állatokat /szárnyasok, rágcsálók, nagyobb emlősök/ használtak és hogy a thymusirtást különböző koru állatokon végezték.

Kétes és vitatható a különböző tenyésztési és fajtájú, megfelelő kontrollal nem rendelkező, kísérletszámú csoportokon végzett állatkísérletek eredménye. A kísérleti eredmények értékelésekor figyelembe kell venni továbbá az állattartás körülményeit, az ezzel kapcsolatos és a megfigyelés

ideje alatt spontán is előforduló, retardatiot eredményező, illetve a növekedést befolyásoló megbetegedések jelentkezését, fertőzések fellépésének lehetőségét is. Több kísérlet sikertelenségét a thymus kiirtásával kapcsolatos műtéti nehézségek /a rejtve maradt, eltávolítatlan járulékos és nyaki thymus-mirigyek/ és szövődmények /infectiók, pneumothorax, empyema, ér- és idegsérülések/ okozták.

Ezen körülmények figyelembevételével beszegezzük és értékeljük az idézett irodalmi adatokat.

Az 1845-1905 között végzett kísérletekre a módszertani próbálkozások és makromorphologiai megfigyelések jellemzőek, a thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások közötti kapcsolat mélyebbre hatoló elemzése nélkül.

Restelli érdeme az ötlet volt, hogy megpróbálkozott -- igaz eredménytelenül -- a thymus kiirtásával. Friedleben sikeresen thymectomizált állatainak csontrendszerén makroszkóposan a csőves csontok növekedésének visszamaradását tapasztalta a compacta és a spongiosa ásványi anyag tartalmának csökkenésével. Ennek alapján hangsúlyozta, hogy a thymectomia növekedést befolyásoló hatása

a csontfejlődés stádiumától és a thymusirtás időpontjától függ!

Teruli és Monaco az állatok növekedését a thymus kiirtása után visszamaradottnak találta. Ők figyeltek fel az állatok "koravén" küllemére, szőrzetük durvaságára, megritkulására és fényvesztettségére.

Cazzolino első kísérlet sorozatában nem talált kórosat a vizsgált csontokon, míg a második kísérletben végtagdeformitást és porcos proliferációt észlelt.

Sinnhuber nem talált skeletalis eltérést a thymectomiát követően, Fischl kísérletei is negatív eredményt adtak. Ő volt az első, aki a thymusirtott kutyák csontjáról Röntgen felvételt készített.

Az elkövetkező időszak folyamán a korábbi kísérletek sikertelenségei arra indították a kutatókat, hogy a kérdés tisztázására jól begyakorolt műtési technika alkalmazásával, gondosan megtervezett, sok részletre kiterjedő kísérletet végezzenek.

Basch, Klose és Vort, valamint Matti a fiatal kutyákon végzett thymusirtást követően részletesen megfigyelték és leírták a postope-

ratív idősorok jelenségeit, a kialakult csontelváltozások sajátosságait. A megfigyelt csontelváltozásokat osteoporosisnak, rachitiseknek, osteomalatiának, osteotrophiának tartották.

Más kutatók Soli, McLennan, Sommer és Flückeren, Ranzi és Tandler, Renton és Robertson kutyákon, macskákon és nyulakon végzett thymusir-tásos kísérleteket, amelyeknek eredménye alig értékelhető.

Hart és Nordmann nem talált csontelváltozásokat, Pappenheimer, valamint Park és McClure negatív eredményű kísérleteik alapján kifejezetten tagadták a thymus kiirtása és a csontrendszeri elváltozások közötti bármilyen kapcsolat létezését.

Feltűnő, hogy az 1920-as évek után évtizedeken át nem jelent meg a thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások kapcsolatával foglalkozó kísérletes vizsgálat.

Az áttanulmányozott kísérletek és azok eredményeinek mérlegelése alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások közötti kapcsolat a bizonytalan, nem értékelhető, valamint az egymásnak ellentmondó eredmények miatt tisztázatlan maradt.

A kérdésre vonatkozó ismereteink a legutóbbi kísérletek óta eltelt évtizedek folyamán sem bővültek új megismerésekkel.

ÉRTÉKELÉS

ÖSSZEFOGÁS

A tárgy tanulmányának megkezdése előtt szükséges volt tisztázni a feladatot, amelyre a tanulmány készítésére került sor. A feladat az volt, hogy a tárgy tanulmányának megkezdése előtt tisztázni kell a feladatot, amelyre a tanulmány készítésére került sor. A feladat az volt, hogy a tárgy tanulmányának megkezdése előtt tisztázni kell a feladatot, amelyre a tanulmány készítésére került sor.

K I S É R L E T I M U N K A

UJSZÜLÖTKORBAN THYMUSIRTOTT EGEREK CSONTRENDSZERÉNEK VIZSGÁLATA

Bevezetés

A thymus functiojának megismerésében döntő fordulatot jelentett Hiller-nek egereken tett azon megfigyelése, hogy ha a thymust a születés után 24 órán belül irtják ki, jellemző sorvadásos állapot alakul ki és csökkent immunológiai reaktivitás észlelhető. /57, 58/. Megállapította, hogy újszülöttkori thymusirtás után az egerek egy ideig normálisan fejlődnek, azonban a leválasztás után kb. 6-8 hetes korban az állatok egy részén sajátos sorvadásos állapot, az ún. wasting syndrome jelei mutatkoznak. Az állatok fejlődésében elmaradnak, szőrük borzassá válik, dermatitis alakul ki, púpos, gubbasztó testtartásúak, lethargia mutatkozik, diarrhoeássá válnak és néhány hét alatt elpusztulnak. Az elpusztult állatokat felboncolva az egész nyirokapparátus sorvadt állapo-

ta észlelhető, mikroszkóposan a lépben, a nyirokcsomókban inactív folliculusok, kevés germinativ centrum, a lymphocyták számának csökkenése látható. Az újszülöttkorban thymusirtott állatokban lymphopenia és az immunválaszok csökkenése mutatható ki /57, 58/.

A thymusirtás időpontja a beavatkozás következményeinek kialakulása szempontjából döntő fontosságú. Azonos törzsből származó, a születéskor, illetve egy napos korban thymusirtott egerek 75-100 %-a, a 3. napon műtött egerek 50 %-a, a 7. napon thymectomizált egerek 20 %-a hullott el wasting syndrome következtében. A 2-3 hetes korban elvégzett thymusirtás után az egerek életben maradtak /60/. Az első 24 órában végzett thymectomia után a wasting syndrome kialakulásának időpontja és előfordulásának aránya a kísérletekben használt egértörzstől függően változó. A sorvevés bizonyos beltényezestett törzseknél már 4 hetes korban jelentkezik, hybridáknál és nem inbredáknál 4 hónapos koruk után is előfordul /60, 62/.

Ezen vizsgálatok megismarását követően merült fel a thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások közötti tisztázatlan kap-

csolat felülvizsgálatának időszerűsége. Feltételeztük, hogy ha a thymuseirtást ujeszülttkorban és megfelelően kiválasztott kísérleti állaton végezzük el, értékelhető adatokat nyerhetünk a thymushányos állapot és a skeletalis növekedés közötti kapcsolatra vonatkozóan.

Kísérleti állatok és vizsgálati módszerek

1. Kísérleti állatok

A vizsgálatok céljára C3H törzsből származó boltenyésztett egereket használtunk. Az állatok a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében testvérpároztatás - sal fenntartott tenyészetből származtak. A törzsrre vonatkozó korábbi tapasztalataink -- a C3H törzsrre vonatkozó irodalmi adatokkal megegyezően -- azt mutatták, hogy az ujszülöttkorban végzett thymusirtás következményeként az egerek 80 %-a pusztul el a wasting syndrome tüneteit mutatva a műtét utáni 4.-17. héten.

2. Thymusirtás

A thymus eltávolítása Miller módszere szerint /63/, a születést követő 24 órán belül történt. Az ujszülött egér bőrének és sternumának felmetszése és a thymus feltérzése után szívással, viz- légszivattyúra szerelt kapilláris segítségével történt a thymus eltávolítása. Ez-

után a mellkast egy keresztöltéssel szántuk.

A kontroll állatok a thymusirtott egerek ál-thymectomizált alantestvérei voltak. Az ál-műtét során elvégeztük a mellkas felmetzését és a sebzárást.

A kísérletekben csak olyan állatok adatai szerepelnek, amelyek esetében a thymus teljes kiirtását a boncoléskor igazoltuk.

3. A s u j s z ű l ű t t k o r i t h y m u s - i r t á s i s m e r t k ö v e t k e z m é - n y e i n e k v i z s g á l a t a

a./ A wasting syndroma tüneteinak /borzas szőrzet, púpos testtartás, dermatitis, hasmonés, lép - atrophia/ makroszkópos megfigyelése.

b./ Testsúlymérés.

A fejlődésben való lemaradást az állatok rendszeres testsúlymérésével ellenőriztük.

c./ A keringő lymphocyták számának meghatározása.

Farokvénából nyert vérből standardizált körülmények között fehérvérsejtszám meghatározást végeztünk, vérkenetet készítettünk és kiszámítottuk az abszolút lymphocytá számot.

4. Csontrendszeri vizsgálatok

a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata.

As újszülöttkori thymusirtást követő harmadik és hetedik héten a thymusirtott és kontroll állatokról párosával dorsoventralis irányú Röntgen felvételt készítettünk, azonos technikai feltételek mellett. Így az állatok csontelváltozásainak megítélésében a Röntgen foto-technikai feltételek mindig azonosak voltak.

A csontelváltozások megítélésékor a vizuális értékelés esetleges subjectiv tényezőjének kiküszöbölése céljából arra törekedtünk, hogy az elváltozásokat quantitativ módon fejezzük ki. Ezért a humán Röntgen diagnosztikában kidolgozott módszerekhez /2, 66, 103/ hasonló, olyan mérési módszert alkalmaztunk, amelynek segít -

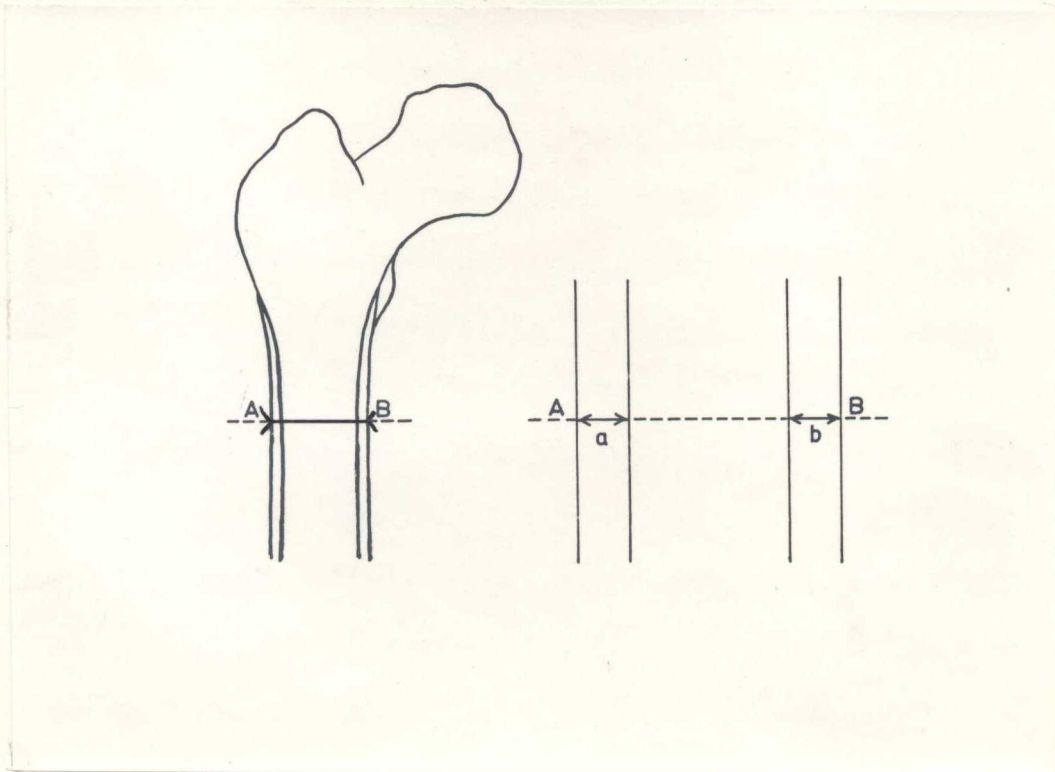
ségével az elváltozások mennyiségileg fejezhető ki. Ezt a mérési módot radiomicrometria-nak neveztük el /9, 10/. A mérés radiológiai alapon, metricus rendszerben, mikron nagyságrendben történik. E mértékrendben az egerek csontrendszeréről készült Röntgen felvételen a skeletalis mérések mikroszkóp és ocular-microméter segítségével történtek. Az alkalmazott mikroszkópos mérések során a nagyítás mértéke 24x-es volt.

A vizsgálatok céljára Ferrania IC 2 ipari Röntgen filmet használtunk, minden esetben erősítő ernyő nélkül. Az erősítő ernyő /folia/ mellőzésével a kinetikai energia okozta életlenséget sikerült kiküszöbölni.

A Röntgen felvételeken végzett mérések során előnyösen jelentkeztek az ipari Röntgen filmekre jellemző sajátosságok: a kicsi szemcsés nagyság és a film vékony fényérzékeny rétegével összefüggő mélységélesség, a jó gradatio, az optimalis feketedés, továbbá a szivaró alapfátyol hiánya.

A mérésre az egerek combcsontjait választottuk. A Röntgen felvételeken megmérjük mindkét combcsont hosszát és a mérési eredmények átlagát vettük. A combcsont felső és középső harmadának határán megmérjük a diaphysis átmérőjét /átmérő=AB,

lásd: 2. ábra/. Ismeretes, hogy a diaphysis corticalis e magasságban a legvastagabb. Ezért az átmérő meghatározással ezenos magassági szintben megmértük a "medialis" és a "lateralis" corticalis vetületének vastagságát, ezeket összeadva megkaptuk a corticalis vetületek vastagságának összegét $a+b =$ corticalis vastagság, lásd: 2. ábra/.



2. ábra

A combcsontokon végzett radiomicrometrias mérések
sématiszus rajza.

A méréseket mindkét combcsonton elvégeztük és a két mérési eredmény átlagát vettük. A thymusirtott állatok femurjának átlagos hosszát, átmérőjét és corticalisanak vastagságát a kontroll-ok femurjának átlagértékeihez viszonyítottuk és a különbség kifejezésére a longitudinalis, diametricus és corticalis retardatio kifejezést használtuk. Kiszámítottuk, hogy a thymusirtott csoport átlagértékei a kontroll csoport átlagértékeinek hány százaléka, ezt a számot levontuk 100-ból és a különbség adta a %-ban kifejezett retardációt.

A radionuclides mérések kidolgozásakor sorozatos méréseket végeztünk a kontroll és az újszülöttkorban thymusirtott egerek combcsontjainak felső és középső harmada határán. E területen 100 mikron távolságokban ellenőrizve a corticalis vetületek vastagságát, az egyes egerek esetében a mért értékek 1000 mikronos sondaiban szignifikáns eltérést nem mutattak. Ezen tapasztalatunk alapján kísérleteink során a méréseket minden esetben a combcsontok ezen 1000 mikronos sónáján belül végeztük.

Előfordult, hogy az állat filmre helyesítésekor, a végtagok gondos elrendezése ellenére a femur a hossz tengelye körül előre vagy hátrafelé kissé elfordult. Ennek eredményeként a comb -

csont hátsó felszínén, a felső harmadban lévő "érdes teréj", a *linea aspera*, a mikroszkópos nagyítás alkalmával szélképsővé vált, azonban ennek elkülönítése a *diaphysis corticalis*től egy alkalommal sem jelentett nehézséget.

b./ Szövetteni vizsgálatok.

A csont szövettani vizsgálatára a növekedés leggyorsabb helyét, a femur distalis végét választottuk. A kísérlet befejezésekor a leült állatok kipreparált csontjait 10 %-os phosphatpufferes neutralis formalinban rögzítettük. A decalcinálás EDTA /ethylen-diamin-tetra-acetát/ oldatban történt. A paraffinba ágyazott készítményből 5-8 mikron vastagságú haematoxylin eosinnal festett metszetek készültek.

Kiegészítésként qualitativ histochemiai vizsgálatot is végeztünk: a femur növekedési porcában, az intercelluláris állomány képződés alakulásának vizsgálatára alciankék PAS festéket alkalmaztunk /19, 82/.

A vizsgálatok eredményei és értékelése

As ujszülöttkorban thymusirtott egerek ceentrendszerének vizsgálatát két kísérletben végeztük el. Az első kísérletben az ujszülöttkorban thymusirtott hat hetes egerek közül 10 darab wasting syndromában szenvedő és 10 darab kontroll egeret vizsgáltunk meg. - A második kísérletben 10 darab ujszülöttkorban thymusirtott három hetes és 10 darab kontroll egér került vizsgálatra.

1. Az ujszülöttkori thymusirtás ismert következményei

Mindkét esetben megfigyeltük az ujszülöttkori thymusirtás ismert következményeinek kialakulását.

a./ A wasting syndrome kifejezett makroszkópos tünetei a kísérletben szereplő ujszülöttkorban thymusirtott hat hetes egerek mindegyikén jelen voltak.

As ujszülöttkorban thymusirtott három hetes ege-

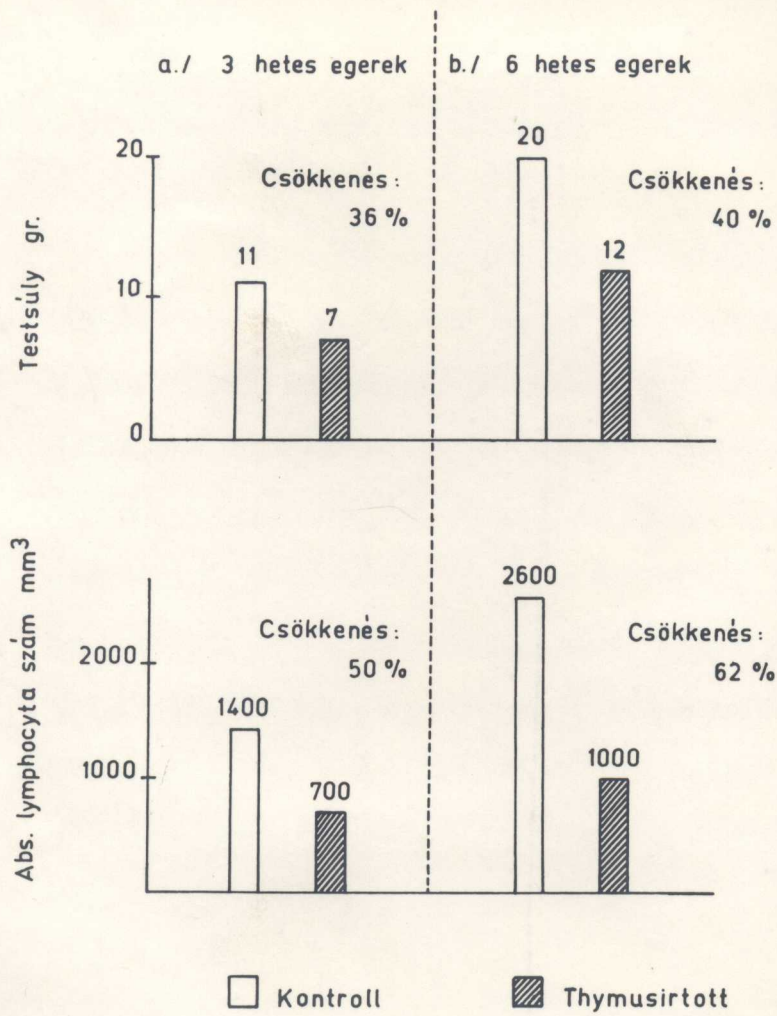
rekben a wasting syndrome súlyos makroszkópos jelei még nem jelentkeztek.

A kísérletek befejezésekor az állatokat leöltük. Boncoláskor a nyirokszervek sorvedtségát mind a három hetes, mind a hat hetes thymusirtott egerekben észleltük.

b./ Mind a hat, mind a három hetes újszülöttkorban thymusirtott egerek testsúlya alacsonyabb a kontrollokéhoz viszonyítva, azokénak kb. kétharmada.

c./ Az abszolút lymphocyta számok átlaga a három hetes thymusirtott egerekben a kontrollok átlagának fele, a hat hetes egerekben a kontrollok átlagának egyharmada.

A testsúlymérés és az abszolút lymphocyta szám meghatározások eredményét a 3. ábra mutatja.



3. ábra

A három hetes és hat hetes újszülöttkorban thymus-irtott és kontroll egerek testsúly és abszolút lymphocyták szám átlagai.

2. Csontrendszeri vizsgálá- latok.

a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata.

A radiomicrometrias mérések eredményei.

Az első kísérleti sorozatban a radio-
micrometrias méréseket a hatodik postoperatív
héten vizsgálatra került 10 darab wasting
syndromában szenvedő és kontroll egéren vé-
geztük el. A Röntgen felvételeken megállá-
pítható a thymusirtott és a kontroll állatok
közötti kifejezett nagyságbeli különbség, a-
mely különösen a csüves csontokon szembetűnő.
Feltűnő az operált állatokban a csontok méssz-
szegénysége, valamint az, hogy a diaphysis
corticalisa vékonyabb /4. ábra/.



4. ábra

Hat hetes kontroll és ujszülöttkorban thymus -
irtott egér skeletalis Röntgen felvétele.

A radiomicrometrias mérések eredményét az 1. sz. táblázat foglalja össze.

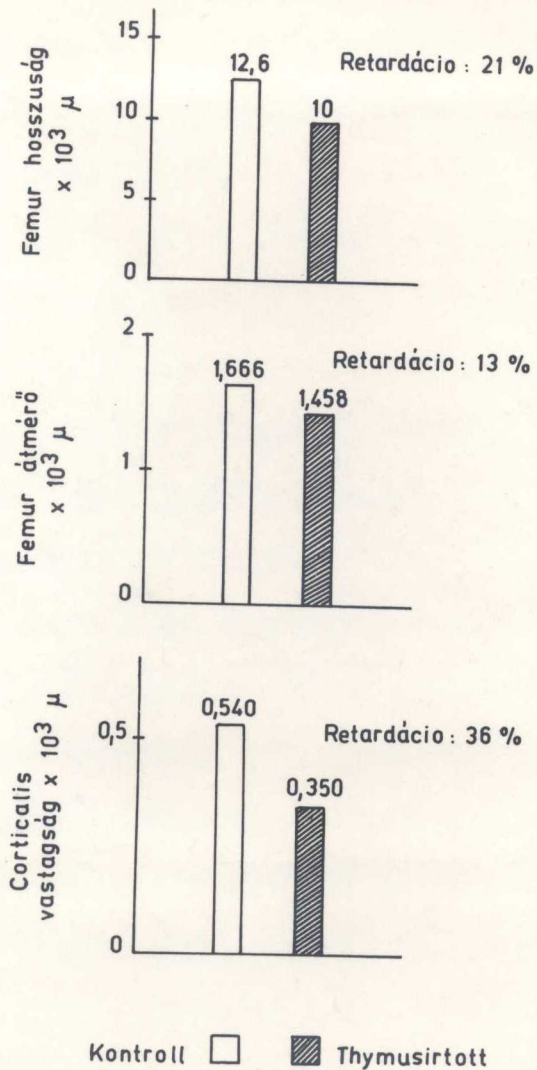
Egér Csoportok	A combcsontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	12,6 ± 0,8	1,666 ± 0,16	0,540 ± 0,12
Thymusirtott	10 ± 0,5	1,458 ± 0,12	0,350 ± 0,07
Statistikai szignifikancia	p < 0,001	p = 0,01	p < 0,001

1. sz. táblázat

Radiomicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei az újszülöttkorban thymusirtott hat hetes és kontroll egerek esetében.

A hat hetes thymusirtott állatok femurjának átlagos hossza, átmérője és corticalisának vastagsága a kontrollok átlagértékeihez viszonyítva kisebb. A wasting szindrómában szenvedő hat hetes egerek femurja

átlagosan 21 %-os longitudinalis, 13 %-os dia -
metricus és 36 %-os corticalis retardatíot ma -
tat a kontrollokéhoz viszonyítva /5. ébre/.



5. ábra

As ujesülöttkorban thymusirtott hat hetes és kontroll egereken végzett radiocrometriás mérések eredményeinek átlagértékei.

Különös figyelmet érdemel a corticalis vastagság üszegének csökkenése, ami lényegében a csontok ásványi anyag tartalmának lényeges csökkenésére utal és legjobban a "nagy" csüves csontokon észlelhető.

Felmerült a kérdés, vajon a progresszív sorvadásos állapot, a wasting és a skeletalis jelek egymás mellett időben párhuzamosan fejlődnek, vagy feltételezhető, hogy a növekedés visszamaradása megelőzi a wasting teljes tünetegyüttesének kialakulását?

A második kísérleti sorozatban ennek a kérdésnek a vizsgálatára a radiomicrometria méréseket a harmadik postoperatív héten is elvégeztük az újszülöttkorban thymusirtott egereken, amikor a wasting esembetűnő jelei -- a testsúlycsökkenés kivételével -- még nem alakultak ki.

Az újszülöttkorban thymusirtott három hetes egerek Röntgen felvételein látható elvált -- tozások lényegében azonosak azokkal, amelyek a hat hetes thymusirtott egerek Röntgen felvételein láthatók: a thymusirtott állatok kisebbek, mint a kontroll almentestvéreik, a csüves csontok rövidebbek és mászszegényebbek.



6. ábra

Három hetes kontroll és újszülöttkorban thymus-
irtott egér skeletalis Röntgen felvétele.

A radionuclides mérés eredményét a 2. táblázat és a 7. ábra mutatja.

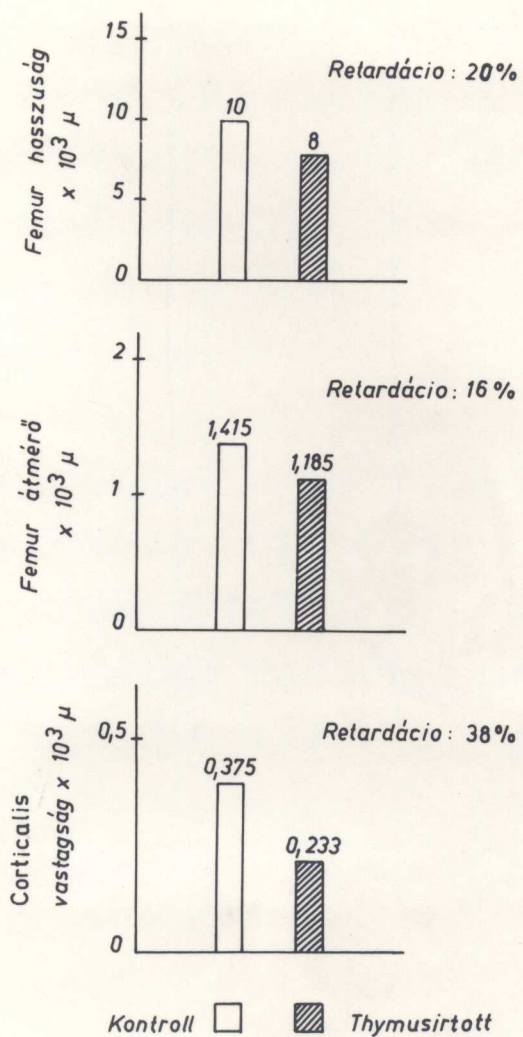
Egér csoportok	A combesontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	$10 \pm 1,32$	$1,415 \pm 0,29$	$0,375 \pm 0,06$
Thymusirtott	$8 \pm 0,82$	$1,185 \pm 0,13$	$0,233 \pm 0,04$
Statistikai szignifikancia	$p = 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

2. sz. táblázat

Radionuclides mérés eredményeinek átlagértékei az ujszülöttkorban thymusirtott három hetes és kontroll egerek esetében.

A mérések eredménye alapján megállapítható, hogy a skeletalis retardatio már a harmadik héten kifejezett. A longitudinális retardatio 20 %-os, a diametricus 16 %-os, a corticalis retardatio pedig 38 %-os /7. ábra/.

Ha összehasonlítjuk a harmadik és hatodik postoperatív héten végzett radionometriás mérések eredményeit, megállapíthatjuk, hogy a ekletalis retardatio e két időpontban lényegében eszenciánál mértékül.



7. ábra

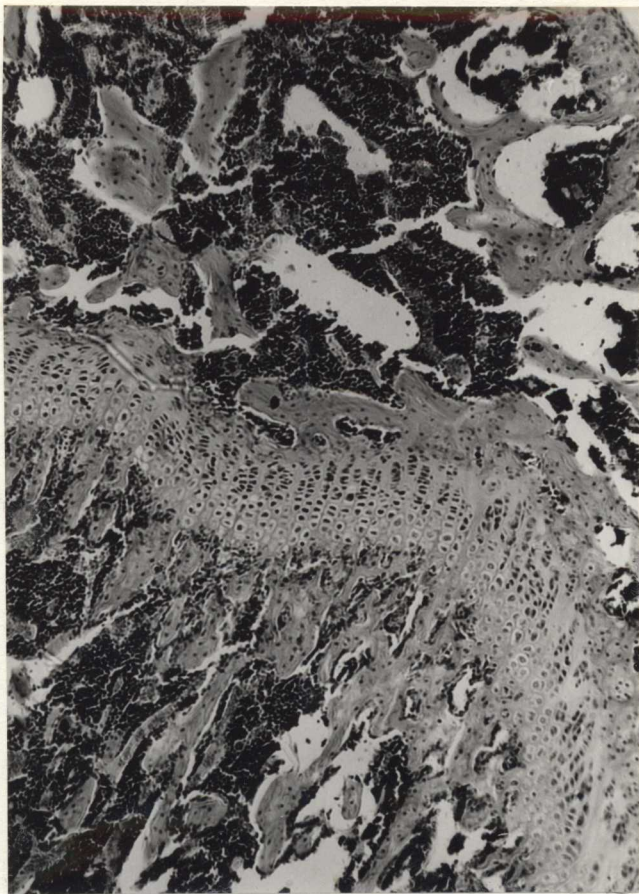
Az újesülétkorban thymusirtott három hetes és kontroll egereken végzett radionicrometriás mérések eredményeinek átlagértékei.

b./ Szövetteni vizsgálatok.

A thymusirtott és a kontroll állatok csontjának szövettani vizsgálatára mindkét kísérletben a növekedés leggyorsabb helyét, a femur distalis végét választottuk.

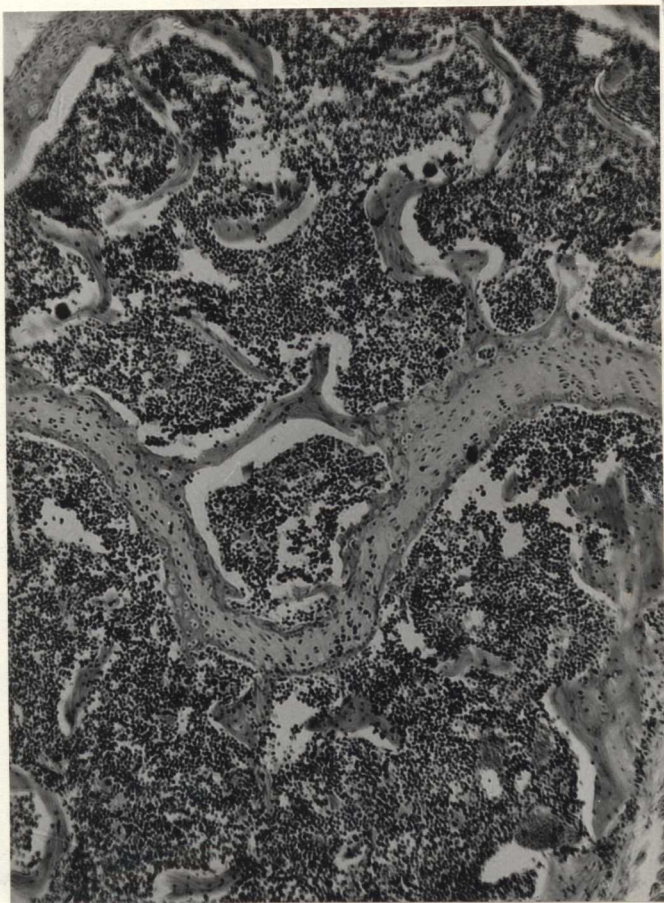
A distalis femoralis epiphysisekből készült, haematoxylin eosinnal festett készítményekben a hat hetes kontroll állatok epiphysisének szerkezete szabályos. Az epiphysist sűrű, vastkos, jól mineralizálódó és ossificálódó masszív csontgerendák hálózata tölti ki. Az ízületi porc szerkezete és vastagsága megtartott. A növekedési porckorong a folyamatos enchondralis ossificatio /hossznövekedés/ jelenségeit mutatja, továbbá élénk endo- és periostealis osteoblasticus aktivitás látható /8. ábra/.

A hat hetes thymusirtott állatok femurjának distalis epiphysiséből készített szövettani praeparatumon a kontrollokétól eltérő jelenségek figyelhetők meg /9. ábra/.



8. ábra

Hat hetes kontroll egér combcsontjának növekedési
porca. - H. E. 60x



9. ábra

Ujzülöttkorban thymusirtott hat hetes egér comb-
csontjának distalis növekedési porca. - H. E. 60x

As epiphysisben csupán 2-3, szabálytalan alakú és szerkesztű, kifejezetten elvékonyodott csontgerenda részlet helyezkedik el. Az ízületi porc megkeskenyedett, felrostozódott, szerkezete szabálytalan. A növekedési porckorong csontosodási jelenségeket nem, vagy csak igen csekély mértékben mutat. Az egyes sejtrétegekben a sejtek száma jelentősen csökkent a kontrollokhoz viszonyítva. A csontgerendák kifejezetten elvékonyodtak és azok száma nagymértékben csökkent a metaphysisben is. Az irányító gerendák rendszerint porcos állapotban stagnálnak, széleiken kevés vagy semmiféle osteoblasticus aktivitás nem látható. A diaphysisek corticalisai esembetűnően elvékonyodtak, az endo- és periostealis osteoblasticus aktivitás igen kismértékű, osteoclast tevékenység nem figyelhető meg.

Ezek a szövettani jelenségek jelzik a növekedés visszamaradását, ami a növekedési porc minden sejtrétegére vonatkozik. A szövettanilag kimutatható elváltozások összhangban vannak a radiomicrometria mérések eredményeivel.

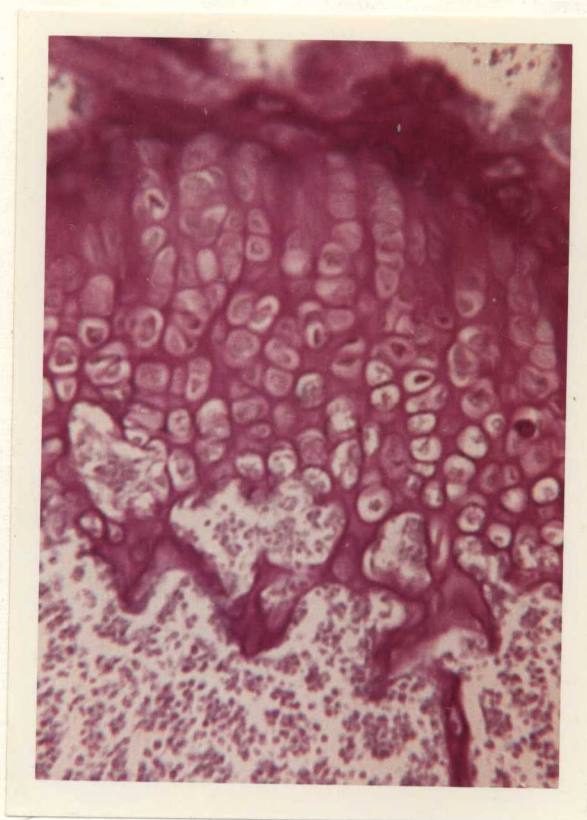
Kísérleteinkben a kontroll egerek növekedési porcának intercelluláris állományában alcianophilia volt megfigyelhető /10. ábra/.



10. ábra

Hat hetes kontroll egér combcsontjának distalis
növekedési porca. - Ritter - Gieson festés 130x

Az újszülöttkorban thymusirtott, wasting
syndromában szenvedő egerek növekedési porcának
matrixában PAS pozitivitás látható /11. ábra/, ami
az intercelluláris állomány képződésének megválto-
zását jelzi.



11. ábra

Ujesülöttkorban thymusirtott hat hetes egér comb-
csontjának distalis növekedési porca. - Ritter -
Olesen festés 180x

A radiomicrometrias mérések az ujesül -
öttkorban thymusirtott három hetes wasting syndro-
mában szenvedő egerek csontrendszerén is olyan mér-
téki csontelváltozásokat derítettek fel, amelyek

lényegében azonosak ezzel, amit a hat hetes állatokon mértünk.

Ezért ezeken a három hetes állatokon is elvégeztük a csontok szövettani vizsgálatát.

A hematoxylin eosinnal festett kontroll készítményekben a normális enchondralis csontosodás képe látható /12. ábra/.



12. ábra

Három hetes kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x

A thymusirtott három hetes egerek femurjának distalis epiphysiséből készített és haema - toxylin ecsonnal festett készítményekben az lát - ható, hogy az epiphysisben a spongiosus trabecu - laris szerkezet jelentősen megritkult, a gerendá - sat karcsu. A tágabb intertrabecularis teret sejt - dus velő tölti ki. A növekedési vonal a kontrollo - kéhoz viszonyítva lényegesen keskenyebb, az egyes sejtrétegek száma kevesebb. A növekedés zónájában a porcsejtek az átalakuló sejtek rétegében észlel - hető degenerálódó porcsejtekhez hasonlóak. Az írd - nyítógerendák átalakulóban vannak, bár azok száma kifejezetten gyér, az osteoblasticus aktivitás is kifejezetten csökkent. A metaphysis gerendáinak száma is csökkent. A diaphysis corticalisai véko - nyabbak. Ez a szövettani kép az enchondralis csön - tocodás retardatiojának felel meg /13. ábra/.

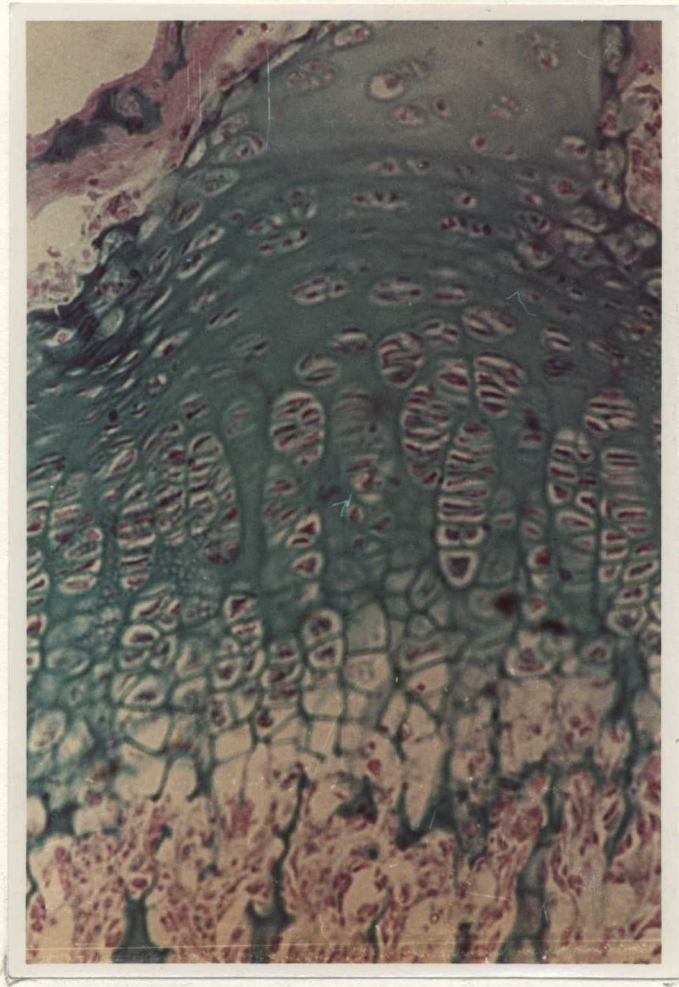


13. ábra

Újszülöttkorban thymuseirtott három hetes egér
combcsontjának distalis növekedési porca. -

H. E. 60x

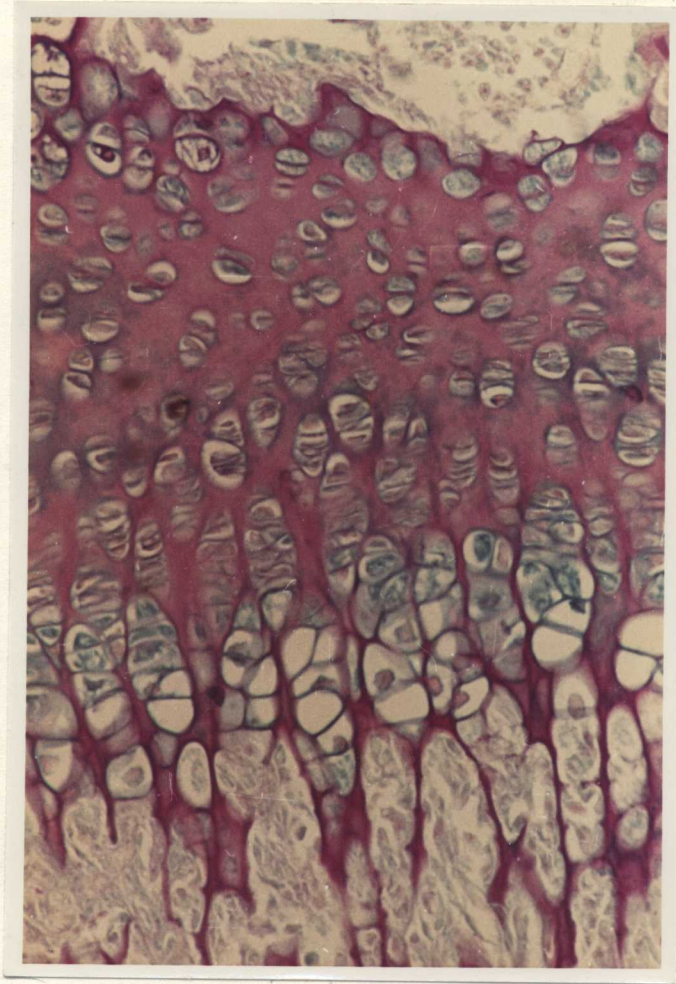
A három hetes kontroll állatok combcsontjainak distalis növekedési porcában az alciánkék PAS festés alcianophyllát mutat /14. ábra/.



14. ábra

Három hetes kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankék PAS festés . - 180x

Az újszülöttkorban thymuscirtott három hetes egerek distalis femoralis növekedési porcában a sejtek közötti állomány festődése nem egy - séges. A sejtek közötti állományban egyaránt észlel - hető alcianophylia és PAS pozitivitás, és az utób - bi túlsúlya figyelhető meg. Ez a jelenség a matrix képződés megváltozására utal /15. ábra/.



15. ábra

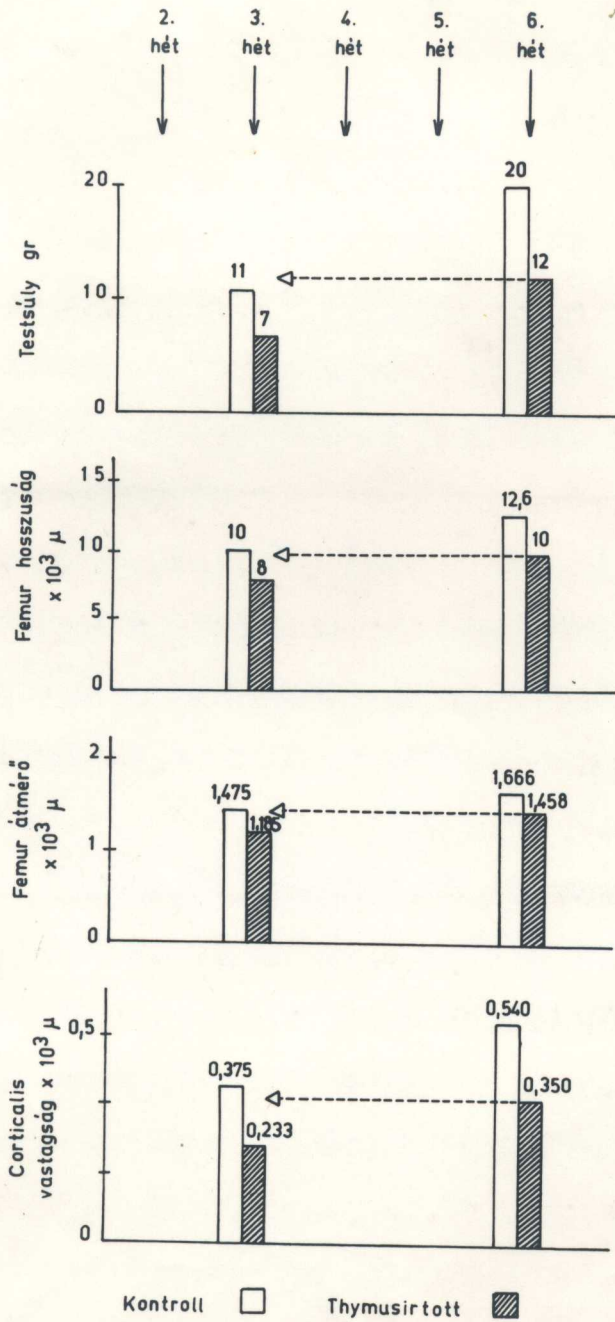
Újszülöttkorban thymuscirtott három hetes egér combcsontjának distalis növekedési porca. -
Alciánkék PAS festés - 180x

As ujeszülttkori thymusirtást követő harmadik héten a combcsontokon végzett radionometriai mérések és ugyanezen csontok szövettani vizsgálata a növekedés jelentős visszamaradását, az enchondralis csontosodási folyamat retardációját tárta fel. Ezen állatok femurjának distalis végében a növekedési porc intercelluláris állományának histochemiai vizsgálata a neutralis mucopolysaccharidák megjelenését jelezte.

Ezek a jelenségek azért érdemelnek figyelmet, mert a wasting disease tünetei ebben a korban még nem teljesek, a testsúly és az abszolút lymphocyta szám csökkenése mellett még nem alakult ki a wastingre jellemző tünetegyüttes / borzas szőrzet, pupos testtartás, diarrhoea/.

A három és hat hetes egerek vizsgálati adatainak összehasonlítása alapján tehát megállapítható, hogy a csontelváltozások kialakulása a sorvedéses állapot teljes kifejlődését megelőzi.

A különböző kora egereken végzett testsúly és radionometriai mérések adatainak párhuzamba állítása azt mutatja, hogy a hat hetes wasting disease-ben szenvedő egerek testsúly és radionometriai mérési eredményei a három hetes normál állatok átlag értékeihez hasonlóak /16. ábra/.



16. ábra

Az újszülöttkorban thymusirtott három hetes és hat hetes egerek testisúly és radiomicrometrias mérési eredményeinek összehasonlító értékelése.

Az eredmények Összefoglalása.

Vizsgálataink eredménye azt mutatja, hogy az újszülöttkorban thymusirtott egerekben a nyirokszervek sorvadé állapotba és a keringő lymphocyták számának csökkenése mellett csontelváltozások is kimutathatók.

A csontelváltozások a vizsgálatainkban szereplő egerek mindegyikében kimutathatók voltak, mértékét a skeletalis Röntgen vizsgálat, minőségét pedig a csont szövettani vizsgálata tárta fel.

A skeletalis növekedés zavara már az újszülöttkori thymusirtást követő 3. héten kimutatható, amikor a testsúly és az abszolút lymphocyta szám csökkenése mellett még nem alakult ki a wastingre jellemző teljes tünetegyüttes.

FIATAL CSIRAMENTES EGEREK CSONTRENDSZERÉNEK
VIZSGÁLATA.

Beszédes.

Ismeretes, hogy környezeti hatások a nyirokszervek működését nagymértékben befolyásolják. Csiramentes körülmények között felnevelt állatokban, a centralis és perifériás nyirokszervek fejlődése elmaradt, immunológiai funkciója csökkent mértékű, a keringő lymphocyták száma alacsony /8, 29, 30, 31, 40, 59, 64, 104/. Ennek oka az, hogy a csiramentes állapotban a külső környezetből származó -- elsősorban mikrobiális eredetű -- antigén ingerek a szervezetet egyáltalán nem, vagy alig érik /101/.

A következőkben ismertetjük azokat a vizsgálatokat, amelyeket fiatal, csiramentes körülmények között felnevelt egerek csontrendszerén végeztünk. Ezekben az állatokban tehát minden károsító beavatkozástól mentesen fennálló, csökkent fejlettségű és működésű lymphoid rendszer mellett figyelhetjük meg a csontrendszert.

A kísérleti állatok és vizsgálati módszerek.

1. K i s é r l e t i á l l a t o k .

A vizsgálatokra 19 darab CD-1 törzsből származó csirementes /germ-free/, valamint kontrollként ugyanezen törzsből származó 15 darab egerpathogen kórokozótól mentes COBS /Caesarean Originated Barrier Sustained/ him fehér egeret használtunk. A vizsgálatok elvégzésekor és az állatok leülésekor mind a kontroll, mind a csirementes állatok életkora 28 nap volt. A csirementes és a COBS állapot az egerek leüléséig folyamatosan fennállt.

Az egerek a Charles River Breeding Laboratories Inc. Wilmington, Mass. USA állattenyésztő cég telepéről származtak. A germ-free és a COBS egerek tartási körülményei -- a csirementességet kivéve -- minden tekintetben azonosak voltak.

2. A n y i r o k s s e r v e k v i z s g á l a t a .

a./ Abszolút lymphocyta szám meghatározást standardizált körülmények között a sinus orbitalisból vett vérből végeztünk.

b./ Relatív thymus súly és relatív lép súly meghatározás céljából megmérjük az egerek testsúlyát, valamint a lép és thymus súlyokat. A kapott értékek alapján megállapítottuk a relatív nyirokcserv súlyokat.

$$\text{/Relatív szervsúly} = \frac{\text{szervsúly mg}}{\text{testsúly g}}$$

3. A csontrendszert Röntgen vizsgálata

A kontroll és germ-free állatokról párosával, azonos feltételek mellett Röntgen felvételt készítettünk és radionuclides méréseket végeztünk. A vizsgálati eljárást a 43 - 47. oldalon ismertettük.

4. Szövetteni vizsgálatok.

A csont szövettani vizsgálatát a kontroll COBS és germ-free egerekben egyaránt a femur distalis végéből készített praeparatumokon végeztük el. A formalinban rögzített, decalcinált és paraffinba ágyazott anyagból készített metszeteket haematoxylin eosinnal és alciankék PAS eljárás alkalmazásával festettük.

Az állatok thymusát és lépét formalinban rögzítettük, paraffinba ágyasztuk és a metszeteket haematoxylin eosinnal festettük.

A vizsgálatok eredményei és értékelése.

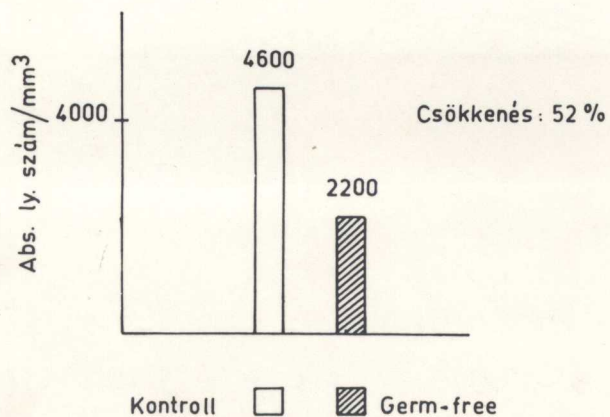
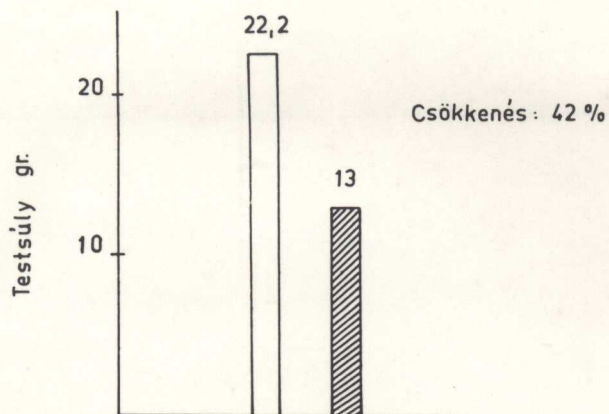
As állatok megtekintésekor feltűnő, hogy a csírementes állatok kisebbek, mint az azonos koru és nemű nem csírementes állatok. Testtartásuk kissé gubbasztó jellegű, pupos, szárszetük mérsékelten borzas /17. ábra/.

A csírementes állatok testsúlyainak átlaga 42 %-al alacsonyabb, mint a kontroll állatoké /18. ábra/.



17. ábra

Kontroll és castramentos egerek képe.



Kontroll  Germ-free 

18. ábra

A germ-free és kontroll egerek testsúly és abszolút lymphocytaszám átlagai.

1. A nyirokcszervek vizsgálata.

a./ A csirementes állatokban az abszolút lymphocytaszámok átlaga 52 %-al alacsonyabb, mint a kontroll állatoké /18. ábra/.

b./ A relatív nyirokcszerv súlyok értéke a germ-free állatokban lényegesen kisebb, mint a kontrolloké /3. táblázat/.

Állatcsoportok	Germ-free	Kontroll
Relatív lép súly	1,1	4,6
Relatív thymus súly	1,0	3,1

3. táblázat

Germ-free és kontroll egerek relatív nyirokcszerv súlyai.

A szövettani vizsgálat azt mutatta, hogy a csirementes egerek thymusainak a kéregállománya elkeskenyedett és mind a kéreg, mind a velőálló - mány igen sejtszegény. Sejtszegénység volt látható a lépekben is, a Malpighi tüszők majdnem teljesen hiányoztak, a centrális arterioldák körül a

kis lymphocyták száma jelentősen csökkent.

2. Csontrendszeri vizsgálatok.

a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata.

A radionometriás mérések eredményei.

As állatokról készült Röntgen felvételeken megállapítható, hogy a ceirementes egerek lényegesen kisebbek, mint a kontrollok. A germ-free egerek csőves csontjai rövidebbek, valamennyi corticális vékonyabb, a csontok mésztartalma a kontrollokéhoz képest csökkent /19. ábra/.



19. ábra

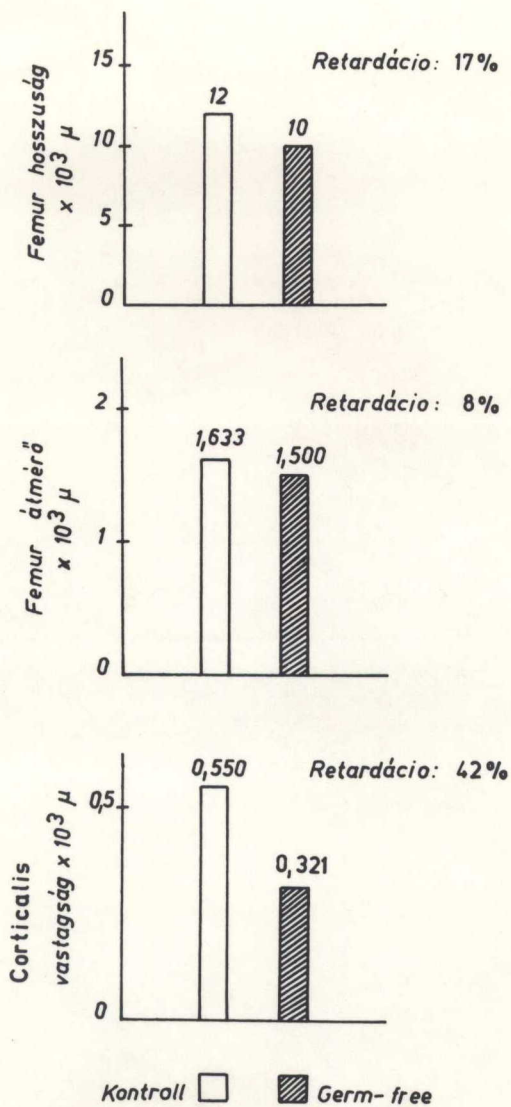
Kontrolli és csirementes egér skeletalis Röntgen felvétele.

A radiomicrometrias mérési eredmények alapján a csirementes egerek combcsontjain 17 %-os longitudinális, 8 %-os diametrikus retardatio figyelhető meg. A legfeltűnőbb elváltozás a combcsontok corticalis vastagságának csökkenésében észlelhető, a csökkenés 42 %-os a kontrollok átlagaihoz képest /4. táblázat és 20. ábra/.

Egér csoportok	A combesontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	$12 \pm 0,6$	$1,633 \pm 0,2$	$0,550 \pm 0,06$
Germ-free	$10 \pm 1,0$	$1,500 \pm 0,1$	$0,321 \pm 0,02$
Statistikai szignifikancia	$p < 0,001$	$p = 0,5$	$p < 0,001$

4. táblázat

Radionometriás mérések eredményeinek átlagértékei a germ-free és kontroll egerek esetében.



20. ábra

A germ-free és kontroll egereken végzett radiomicro-
metric mérések eredményeinek átlagértékei.

b./ A csont szövettani vizsgálata.

A csont szövettani vizsgálatára mind a germ-free, mint a kontroll egerek esetében a femur distalis epiphysisét választottuk.

A kontroll egerekben a normális enchondralis csontocodás képét figyelhetjük meg /21. ábra/.



21. ábra

**Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési
porca. - H. E. 60x**

A csiramentes egerek combcsontjának distalis epiphysiséből készített praeparatumsokon a kontrollekétől eltérő kép észlelhető. A distalis femoralis epiphysisben a trabeculák elvékonyodtak, ezáltal az intertrabecularis tér kiszélesedett. A növekedési porc vékonyabb, keskenyebb, valamennyi sejtrétegben a sejtek száma lényegesen kevesebb a kontrollekhoz viszonyítva. Az irányítógerendák gyérek, széleiken kismértékű osteoblasticus aktivitás figyelhető csak meg. Egészében a kép az enchondralis ossificatio kifejezett retardatiojának felel meg. A diaphysisek corticalisai elvékonyodtak /22. ábra/.



22. ábra

Csirkés egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x -

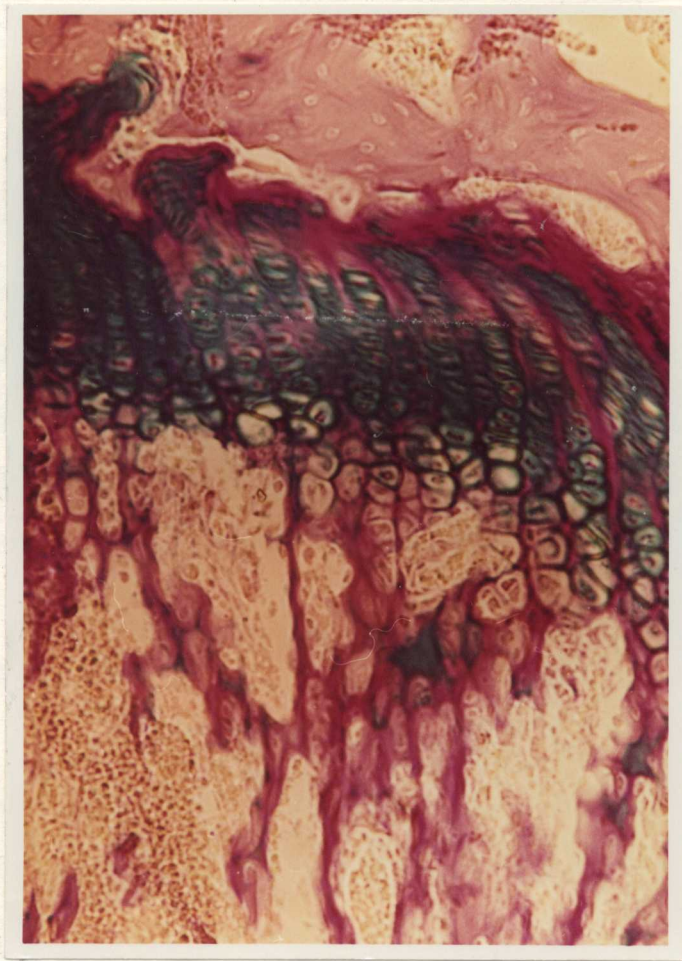
A kontroll állatok distalis femoralis
növekedési porcában az alciánkék PAS festés al-
cianophylliát mutat /23. ábra/.



23. ábra

Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési
porca. - Alciánkék PAS festés 180x -

A csirmentes állatok esetében a növekedési porcok matrixában a festődés nem egyenletes. A praedomináns alcianophylia mellett PAS pozitivitás is megfigyelhető /24. ábra/.



24. ábra

Csirmentes egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankék PAS festés - 180x