

As eredmények összefoglalása.

Fiatál csiramentes egereken a kontrollokhoz képest a növekedés visszamaradást, az enchondralis ossificatio retardatioját figyeltük meg.

A csiramentes egerekben és az ujszínlétkorban thyzusirtott egerekben azonos vizsgáló módszerekkel észlelt csontelváltozásokat összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy az elváltozások mindkét állapotban hasonló jellegűek: az enchondralis ossificatio retardált, a csontok mézstartalma csökkent, a növekedési porcban a matrix megváltozására utaló PAS pozitivitás mutatkozik.

A csontelváltozásokat mindkét állapotban a nyirokcservék csökkent fejlettsége és a keringő lymphocyták számának csökkent volta mellett észleltük.

KÁROSÍTOTT LYMPHOID RENDSZERŰ FIATAL EGEREK

CSONTRENDSZERÉNEK VIZSGÁLATA

Bevezetés

E fejezetben ismertetésre kerülő kísérleteinkben arra kívántunk választ kapni, hogy kimutathatók-e csontelváltozások olyan növekedésben lévő egerekben, amelyekben különböző beavatkozásokkal a már kifejlődött lymphoid rendszert károsítottuk.

A lymphoid rendszer károsítása többféle módon lehetséges. Ismert, hogy egerekben a graft versus host reakció következményeként /69/, valamint antilymphocytá, illetve antithymocytá savó kezelés után /42/, továbbá Röntgen besugárzás, cortison kezelés, cytostaticumok adagolása következtében /75/ csökkent a keringő lymphocyták száma, a nyirokszervek atrophijája, illetve regressziója következik be és az immunválaszok is csökkennek.

Csontrendszeri vizsgálatokat graft versus host /GVH/ reakcióban szenvedő, antithymo-

cyta savó /ATS/ kezelésben részesült, valamint egy hazai előállítású, lymphotroph hatású cytotaticum, Dibromdulcitol /DEB/ kezelést kapott ege-
reken végeztünk.

A vizsgálatok során a betegek általános állapotát, a
visszatérő tüneteket /ATS/ F₂ típusú gyógyszert alkalmaztuk.
Az elvégzett a Biológiai és Gyógyászati Intézetben
Dibromdulcitol /DEB/ kezelést kapott betegek általános
állapotát megfigyelés alatt tartjuk.

B. Újabb Vizsgálatok és Kezelések Eredményeiről

A vizsgálatok során a betegek általános állapotát,
a visszatérő tüneteket /ATS/ F₂ típusú gyógyszert
alkalmaztuk. A vizsgálatok során a betegek általános
állapotát megfigyelés alatt tartjuk. A vizsgálatok
eredményeiről a következőkben számolunk be. A vizsgálatok
során a betegek általános állapotát, a visszatérő
tüneteket /ATS/ F₂ típusú gyógyszert alkalmaztuk.
Az elvégzett a Biológiai és Gyógyászati Intézetben
Dibromdulcitol /DEB/ kezelést kapott betegek általános
állapotát megfigyelés alatt tartjuk.

Kísérleti állatok és vizsgálati módszerek.

1. Kísérleti állatok.

A vizsgálatokhoz beltenyésztett C3H, valamint /C57BlxA/ F₁ hybrid egereket használtunk. Az állatok a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében testvérvérpároztatással fenntartott tenyészetekből származtak.

2. Graft Versus Host reakció kialakítása.

A GVH reakciót genetikai uton hostok létre. Három hetes /C57BlxA/ F₁ hybrid egereknek 150×10^6 mennyiségű szülői /C57Bl/ törzsből származó lépsejtet adtunk intraperitoneálisan / GVH csoport /. A kontroll csoportba a kísérleti F₁ hybrid egerek alantestvérei tartoztak, amelyek a GVH csoport egereinek adott szülői lépsejtek mennyiségével azonos mennyiségű izológ /C57BlxA/F₁ lépsejtet kaptak intraperitoneálisan.

3. Antithymocyte savó /ATS/ kezelés.

a./ Antithymocyte savó előállítása.

Fiatál C3H egerek thymusából készített sejtszuszpenzióval nyulakat immunizáltunk. A sejtszuszpenzió készítése, az immunizálás és a savó egér vörösvérsejtekkel való kimerítése Gray /33/ leírása szerint történt. A nyulak immunizálását minden alkalommal frissen készített sejtszuszpenzióval, állatonként $80-100 \times 10^6$ sejttel végeztük.

Az anti-egér-thymocyta nyulcsavót 56 C° -on 30 percig inaktiváltuk, C3H egér vörösvérsejtekkel kimerítettük és felhasználásig -20 C° -on fagyaszatva tároltuk.

b./ Az antithymocyte savó hatásának in vitro és in vivo vizsgálata.

Az antithymocyte savó in vitro hatásának vizsgálatára leukoagglutinációt végeztünk. Antigénként C3H egerek thymusából készített sejtszuszpenziót használtunk. Az ATS agglu-

tinin titerének meghatározását mikromódszerrel, Takátsy eljárással végeztük /99/. A kísérletben felhasznált savó agglutinina titerét 1:512-nek határoztuk meg.

Az antithymocita savó in vivo hatását fiatal C3H egereken vizsgáltuk. A fiziológias NaCl oldattal 1:1 arányban hígított savó 0,5 ml-ének egyszeri intraperitoneális injectioja után 4 óra múlva a peripherias vérben az abszolút lymphocita számok átlaga 3000-ról 500-ra csökkent, a következő napon 900-ra emelkedett és még 14 nap múlva sem érte el a kontroll értékek átlagát.

c./ A kísérleti állatok kezelése.

Az antithymocita savó kezeléshez 4 hetes C3H egereket használtunk. Az ATS csoport egereinek fiziológias NaCl oldattal 1:1 arányban hígított savóból 0,5 ml-t adtunk másodnaponként intraperitoneálisan hét alkalommal.

A kontroll csoportba a kísérleti állatok almentestvérei tartoztak, amelyeket fiziológias NaCl oldattal kezeltünk a kísérleti állatok ATS kezeléséhez hasonló módon.

4. Dibromdulcít /DBD/ kezelés.

A Dibromdulcít /DBD/ elnevezésű cytostaticumot a Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára bocsátotta rendelkezésünkre.

a./ A Dibromdulcít /DBD/ 1,6 -dibrom - 1,6-dideoxydulcít az alkilenzék csoportjába tartozó cytostaticum. A substantiát steril fisiológiai NaCl oldatban suspendáltuk 5 térfogat % Tween 80 hozzáadásával. A hígítások mértéke minden esetben 0,01 ml / 1 g testsúly dózis volt. Az egerek kezelése esetenként testsúly g x 0,01 ml suspensióval intraperitoneálisan /i.p./ történt. A kísérletekben használt egerekre vonatkozó LD 50/21 nap értékét egyszeri i.p. kezelés után 600 mg/kg-nak határoztuk meg.

b./ A kísérleti állatok kezelése.

4 hetes C3H egereket kezeltünk naponta a DBD 1/10 LD50 dózisaival 11 alkalommal intraperitoneálisan. A kontroll csoportba az előbbi állatok kezeletlen alantestvérei tartoztak.

5. A nyirokcservék vizsgálata.

Mind egyik kísérletben megvizsgáltuk az alkalmazott kezelés nyirokcservékre gyakorolt hatását.

a./ Abszolút lymphocyta szám meghatározást standardizált körülmények között farokvénsből végeztünk.

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

6. A csontrendszér Röntgen vizsgálata.

Mind a kontroll, mind a kezelésben részesült állatokról, mind egyik kísérletben párosával, azonos technikai feltételek mellett Röntgen felvé-

telt készítettünk és radionuclides méréseket végeztünk. A vizsgáló eljárást a 43-47. oldalon ismertettük.

7. Szövetteni vizsgálatok.

A csont szövettani vizsgálatát, mindegyik kísérletben a kontroll és kezelésben részesült egerek femurjának distalis végéből készített praeparátumokon végeztük el. A kísérlet befejezésekor a leült állatok kipreparált csontjait formalinban rögzítettük, a decalcinált és paraffinba ágyasztott vizsgálati anyagból készített metszeteket haematoxylin eosinnal és alcianókék PAS eljárás alkalmazásával festettük.

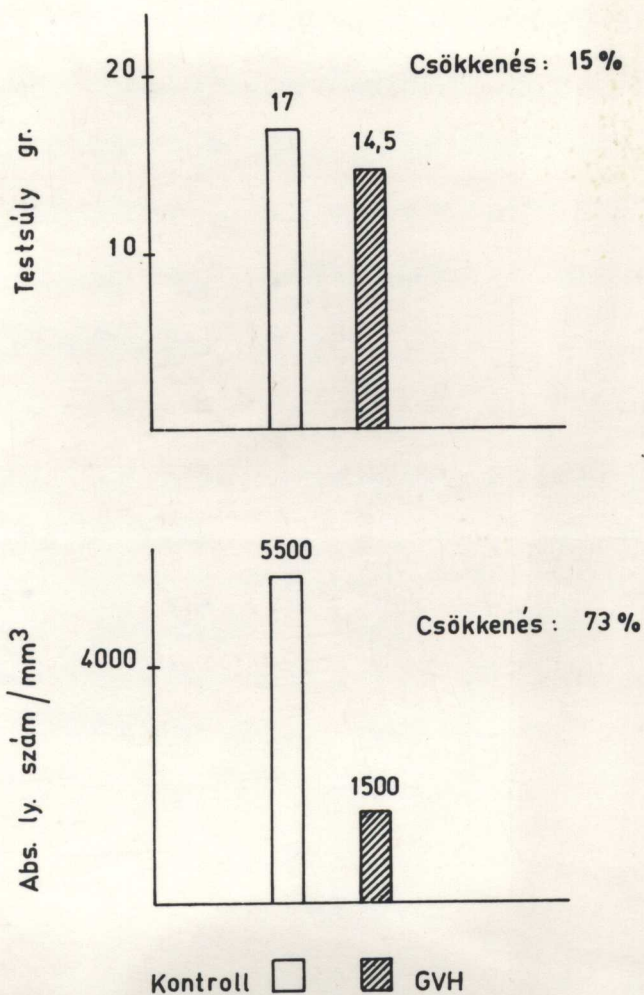
A vizsgálatok eredményei és értékelése.

1. A GVH reakcióban szenvedő egerek vizsgálatainak eredményei.

A kísérlethez 15 darab GVH reakcióban szenvedő és 15 darab kontroll egeret használtunk. A vizsgálatok elvégzése és az egerek leölése a lépsejt suspensióval történő kezelés után 3 héttel, az egerek 6 hetes korában történt.

a./ A nyirokszervek vizsgálata.

A GVH reakció kialakulására az egerek testsúlyának és a keringő lymphocyták számának csökkenéséből következtettünk. A sojtbevitel után 3 héttel a GVH csoport állatainak abszolút lymphocytá szám és testsúly átlagai lényegesen csökkentek a kontrollok átlagaihoz viszonyítva /25. ábra/.



25. ábra

A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egerek testsúly és abszolút lymphocytaszám átlagai.

A GVH csoport egerében a boncoláskor a GVH reakció korai stádiumára jellemző splenomegáliát, valamint a peripherias nyirokcsomók duzzanatát észleltük, a thymusok pedig kisebbek voltak a kontrollokénál. Ennek megfelelően a GVH csoport relatív lép súlya lényegesen nagyobb, a relatív thymus súly pedig kisebb a kontrollokénál /5. táblázat/.

Állatcsoportok	GVH	Kontroll
Relatív lép súly	19,6	6,0
Relatív thymus súly	2,6	4,0

5. táblázat

A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egerek relatív nyirokcsomósúlyai.

b./ A csontrendszér Röntgen vizsgálata.

A radiomicrometrias mérések eredményei.

A sejtbeadást követően három héttel készített Röntgen felvételeken megállapítható a Kontroll és a GVH reakcióban szenvedő állatok közötti kifejezett nagyságbeli különbség, ami főleg a csüves csontokon szembetűnő. A GVH reakcióban szenvedő egerekben feltűnő a csontok másszagénysége is /26. ábra/.



26. ábra

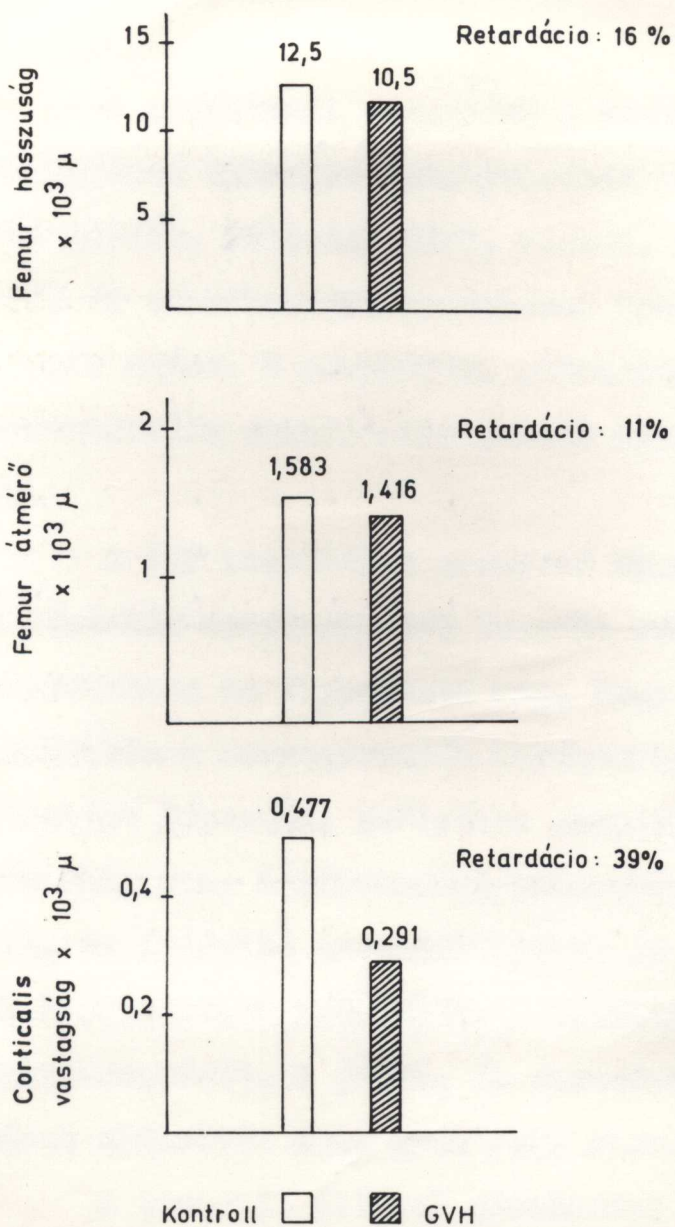
Kontroll és GVH reakcióban szenvedő egér Röntgen felvétele.

A GVH reakcióban szenvedő egerek Röntgen felvételein elvégzett radiomicrometrias mérési eredmények alapján 16 %-os longitudinális és 11 %-os diametrikus retardáció figyelhető meg a kontrollokhoz képest. A legsúlyosabb és legesembetűnőbb elváltozást a combcsontokban a corticalis vastagságának csökkenése mutatta, ez 39 % volt a kontrollok átlagához viszonyítva /6. táblázat és 27. ábra/.

Egér csoportok	A combcsontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	12,5 ± 0,81	1,583 ± 0,09	0,477 ± 0,08
GVH	10,5 ± 0,86	1,416 ± 0,12	0,291 ± 0,06
Statistikai szignifikancia	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

6. táblázat

Radiomicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei a GVH reakcióban szenvedő egerek esetében.



27. ábra

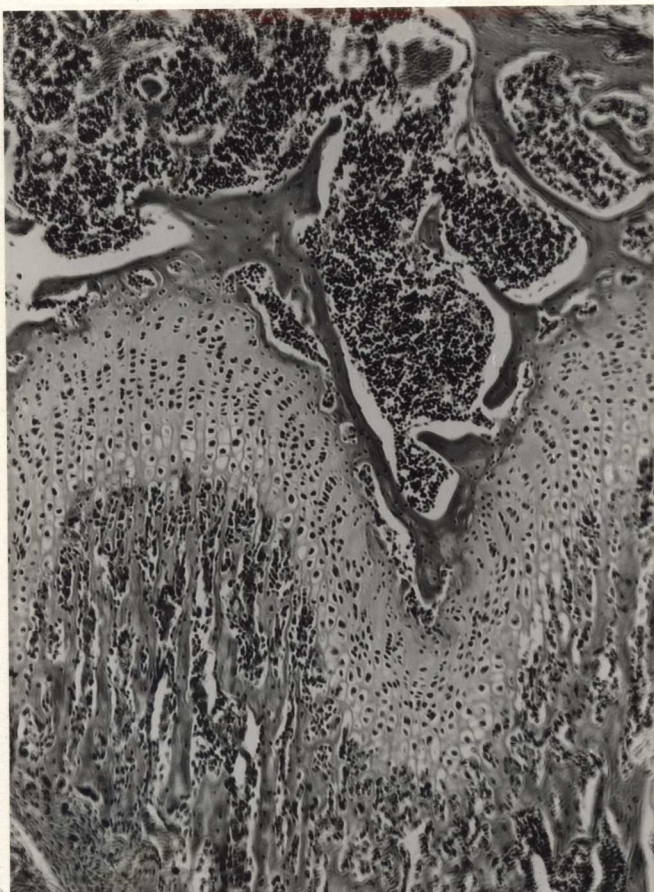
A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egereken végzett radionuclides mérés eredményeinek átlagértékei.

c./ A csont szövettani vizsgálata.

A szövettani vizsgálat a kontroll állatok femurjának distalis epiphysisében szabályos ízületi porcot, valamint sűrű, vastag, jól mineralizálódó és ossificálódó spongiosus trabecularis strukturát mutat. A növekedési porckorong a normális enchondralis ossificatio jeleit mutatja /28. ábra/.

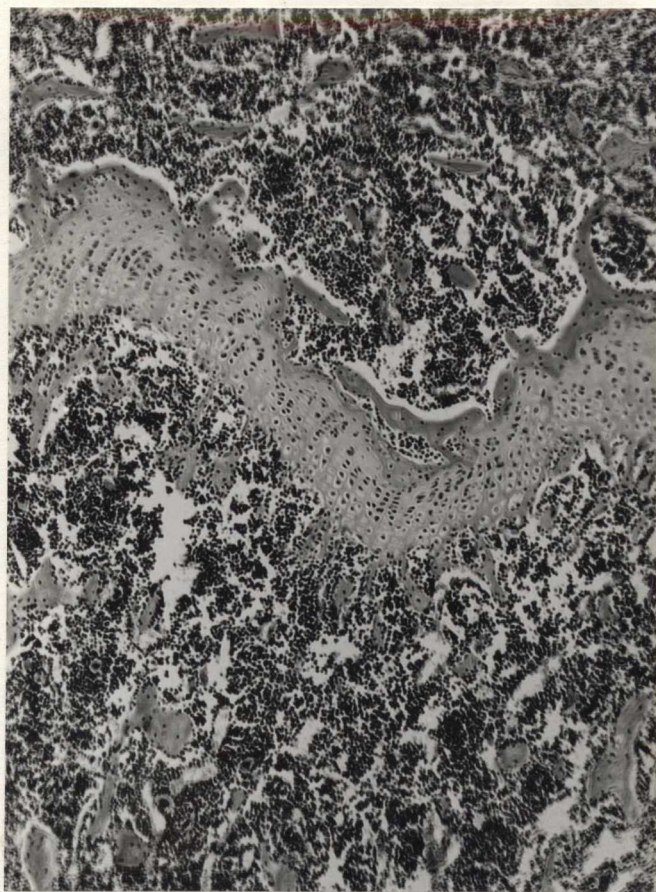
A GVH reakcióban szenvedő állatok femurjának distalis epiphysiséből készült szövettani preparátumokon az figyelhető meg, hogy az epiphyse- és metaphysisben a csontgerendék elvékonyodtak és ritka hálózatot képeznek, széleiken osteoblasticus aktivitás alig van. A növekedési porckorongok keskenyebbek, az irányító gerendák ritkák és ossificatiojuk kifejezetten retardált. A corticalis feltűnően elvékonyodott, a peri-, és endostealis osteoblasticus aktivitás igen gyér /29. ábra/.

A kontroll állatok növekedési porcában a kvalitatív histochemiai vizsgálat alcianophylidát mutat az intercelluláris állományban /30. ábra/.



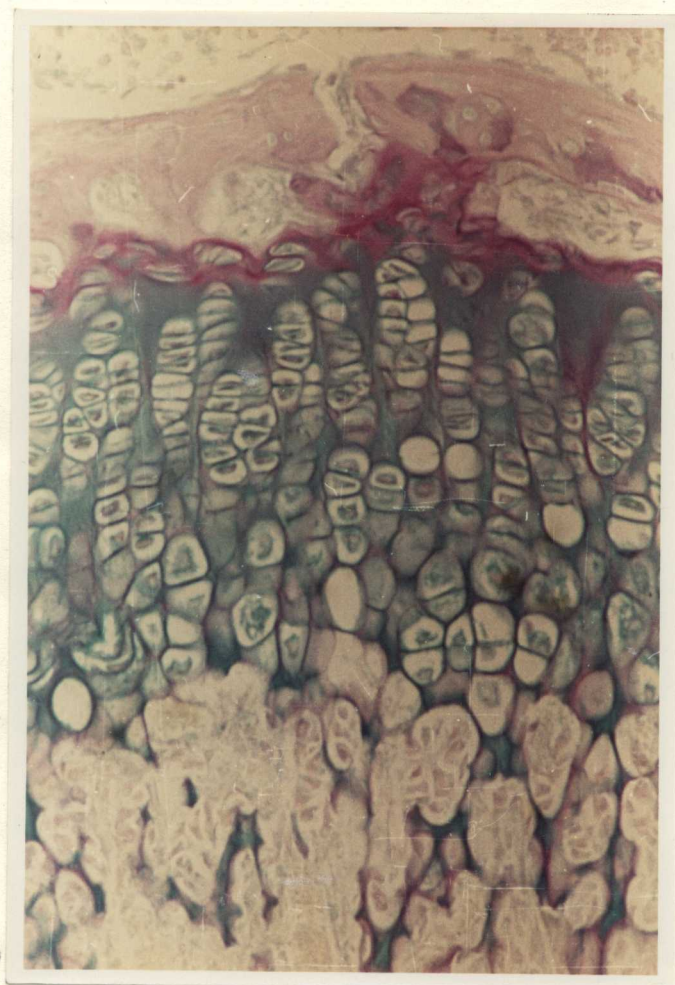
28. ábra

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



29. ábra

GVH reakcióban szenvedő egér combcsontjának distalis
növekedési porca. - H.E. 60x

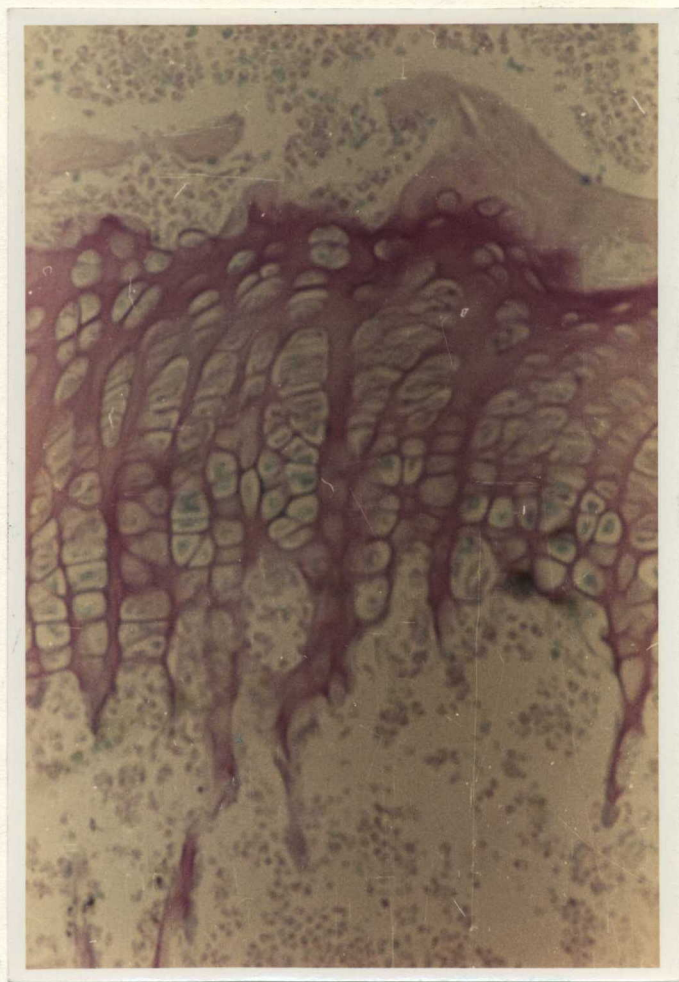


30. ábra

Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési
porca.

Alciánkék PAS festés. 180x

A GVH reakcióban szenvedő egerek növekedési porcának intercelluláris állománya PAS pozitívítást mutat, ami a matrix képződés megváltozására utal /31. ábra/.



31. ábra

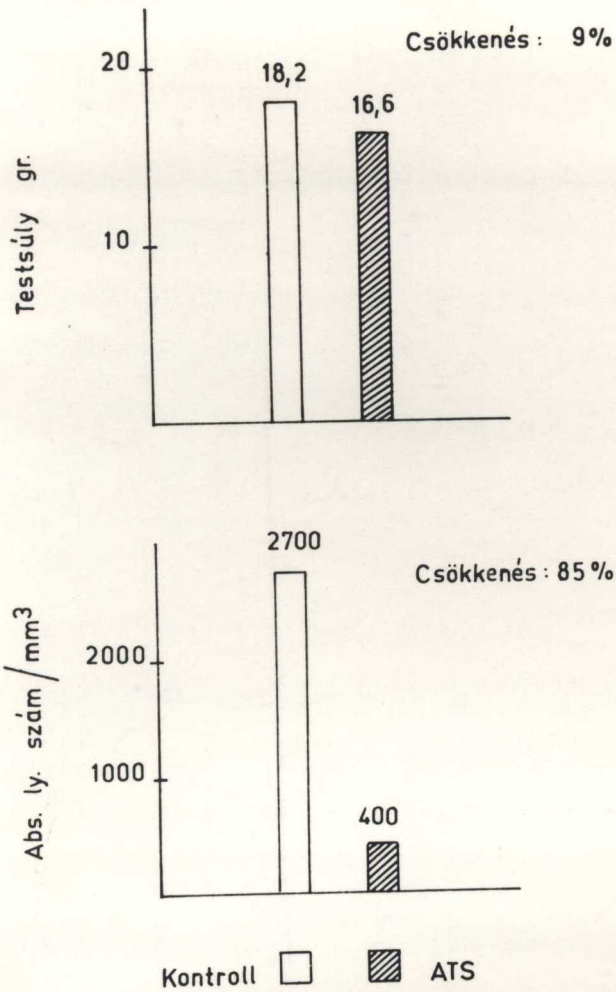
GVH reakcióban szenvedő egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankék PAS festés 180x

2. Antithymocytasavó /ATS/
kezelésben részesült
egerek vizsgálatainak
eredményei.

A kísérlethez 12 darab ATS-val kezelt és
12 darab kontroll egeret használtunk. A vizsgálatok
és az egerek leölése a kezelés befejezése után 5
nappal, az egerek hat hetes korában történt.

a./ A nyirokszervek vizsgálata.

A kísérletünkben alkalmazott ATS ke-
zelés következtében az állatokban a keringő
lymphocyták száma kifejezetten csökkent. A ke-
zelés befejezését követő ötödik napon, a csont-
rendszeri vizsgálatok végzésekor, a kontrollhoz
viszonyítva az átlagos csökkenés 85 % volt. Az
ATS csoport egereiben 9 % átlagos testsúly
csökkenést is észleltünk /32. ábra/.



32. ábra

Az ATS-val kezelt és kontroll egerek testsúly és abszolút lymphocytaszám átlagai.

A relativ thymus súly az ATS csoportban alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban /7. táblázat/.

Állatcsoportok	ATS	Kontroll
Relatív lép súly	7,4	7,0
Relatív thymus súly	2,5	3,5

7. táblázat

ATS-val kezelt és kontroll egerek relatív nyirokcserv-súlyai.

a./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata.

A radionuclometria mérések eredményei.

Az ATS kezelés befejezését követő ötödik napon készített Röntgen felvételeken a kontroll és az ATS kezelésben részesült állatok között méréselt nagyságbeli különbség észlelhető. Az ATS-val kezelt állatokban a csőves csontok kissé rövidebbek, a csontok nézetartalma csökkent /33. ábra/.



33. ábra

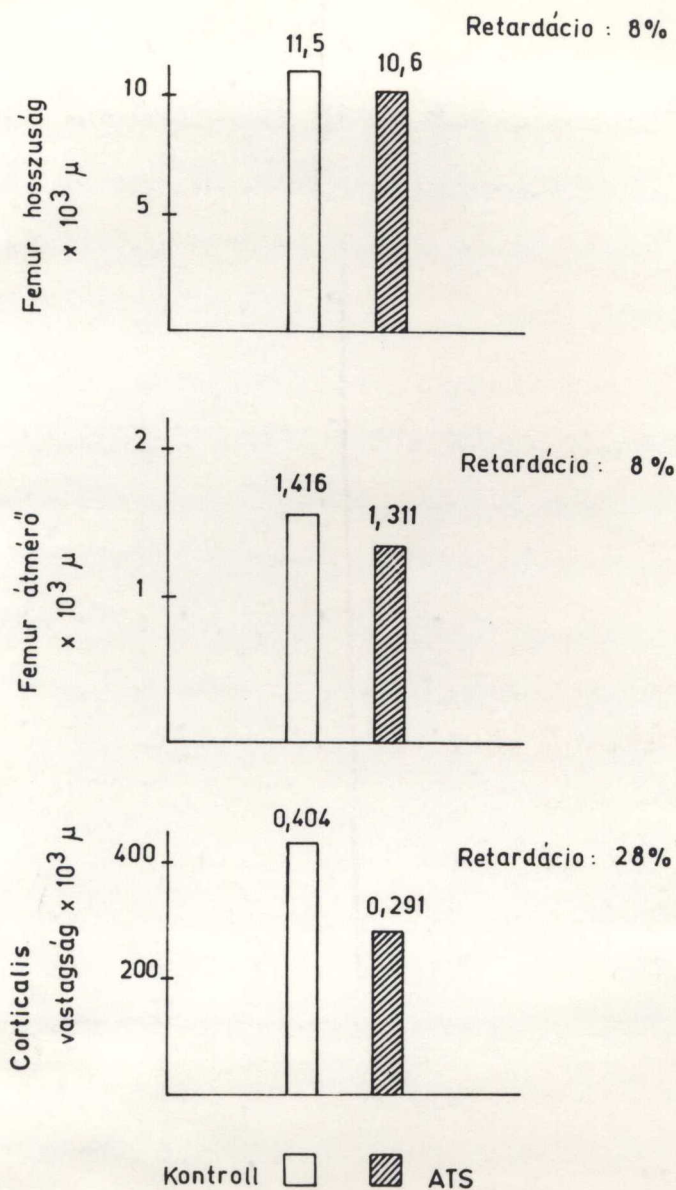
Kontroll és ATB-val kezelt egér skeletalis
Röntgen felvétele.

Az ATS kezelésben részesült egerek esetében a radionomicrometrias mérések eredménye alapján 8 %-os longitudinális, 8 %-os diametrikus retardatio állapítható meg a kontrollokhoz képest, a corticalis vastagság csökkenése jelentősebb: 28 % /8. táblázat, 34. ábra/.

Egér csoportok	A combcsontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	11,5 ± 0,67	1,416 ± 0,11	0,404 ± 0,06
ATS	10,6 ± 0,66	1,311 ± 0,05	0,291 ± 0,07
Statistikai szignifikancia	p = 0,01	p = 0,02	p = 0,01

8. táblázat

Radionomicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei az ATS kezelésben részesült és kontroll egerek esetében.



34. ábra

Az ATS-val kezelt és kontroll egereken végzett radio-
micrometria mérések eredményeinek átlagértékei.

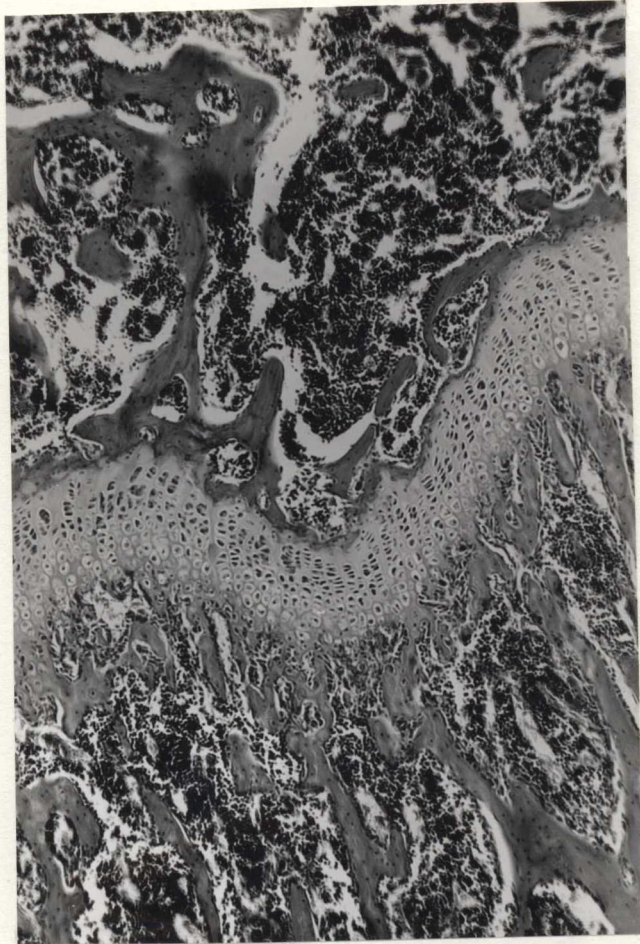
c./ A csont szövettani vizsgálata.

A kontroll állat distalis femoralis epiphysiséből készített metaszetekben a normális csontszerkezet látható. A növekedési porcban a szabályos zónális tagozódást mutató enchondralis ossificatio képe észlelhető /35. ábra/.

Az ATS kezelésben részesült egerek femurjának distalis végéből készített praeparátumokban megfigyelhető, hogy az epiphysisben a spongiosus trabeculák száma kevesebb és olvékonyodtak. A növekedési porc keskenyebb. A sejtek száma valamennyi sejtrétegben kevesebb. Az irányító gerendák közül a porcos állapotban vannak, széleiken az osteoblasticus aktivitás jelentősen csökkent. Egészében a kép az enchondralis ossificatio retardatioját jelzi. A diaphysisek corticalisa olvékonyodott /36. ábra/.

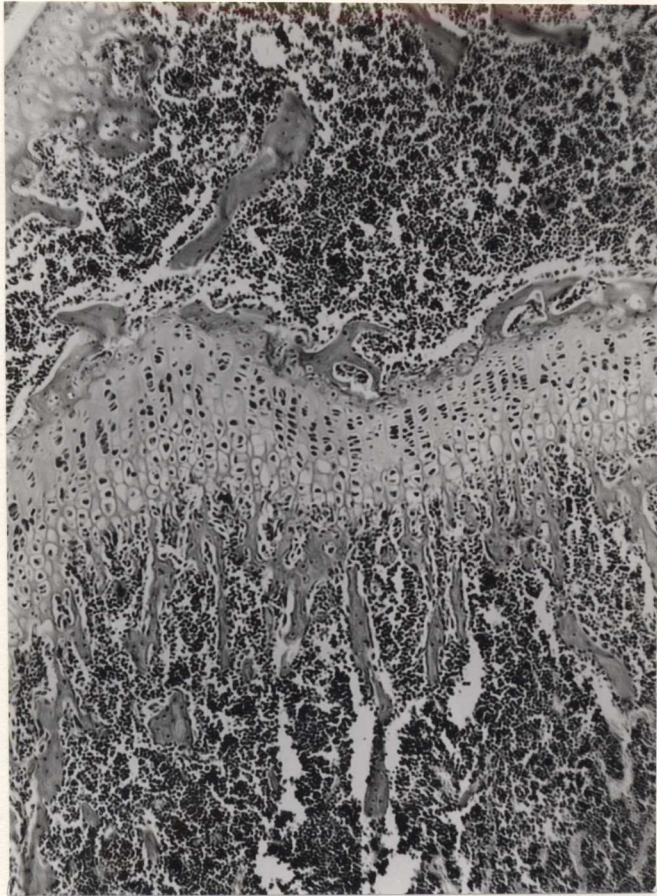
A kontroll állatok növekedési porcában alcianokék PAS festéssel az intercelluláris állomány alcianophyllát mutat /37. ábra/.

Az ATS kezelésben részesült egerek növekedési porcának intercelluláris állománya PAS pozitívítást mutat, ami a matrix képződés megváltozására utal /38. ábra/.



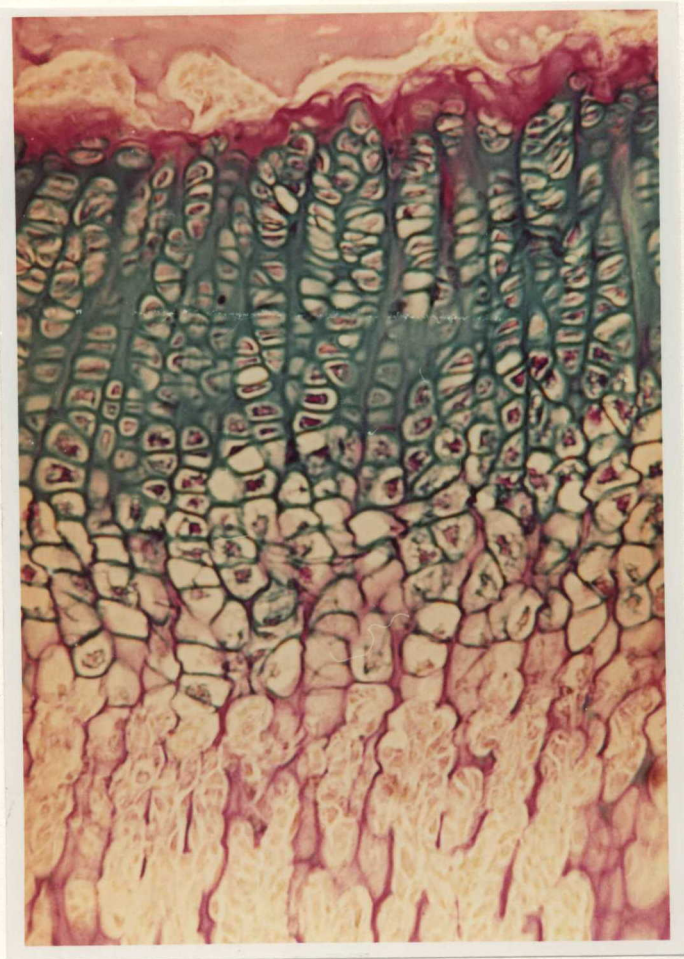
35. ábra

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



36. ábra

ATS kezelésben részesült egér combcsontjának
distalis növekedési porca. - H.E., 60x -



37. ábra

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



38. ábra

ATS kezelésben részesült egér combcsontjának
distalis növekedési porca. - Alciánok PAS
festés 180x -

3. Dibromulcit /DBD/ kezelés- ben részesült egerek vizs- gálatainak eredményei

A kísérlethez 14 darab DBD-vel kezelt és 12 darab kontroll egeret használtunk. A vizsgálatok és az egerek leölése a kezelés befejezése után 5 nappal, az egerek hat hetes korában történt.

a./ A nyirokszervek vizsgálata.

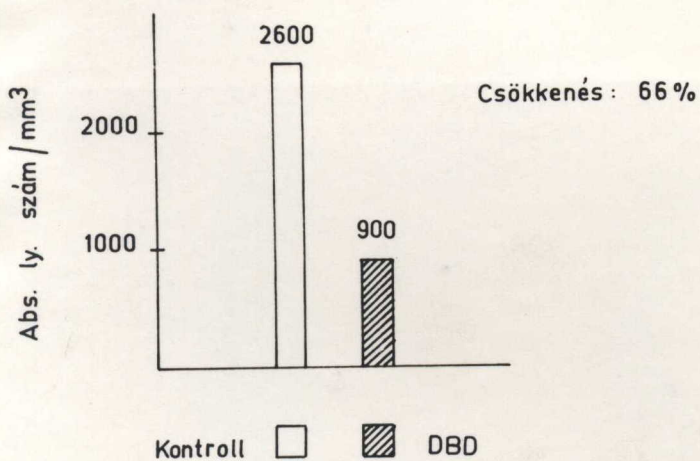
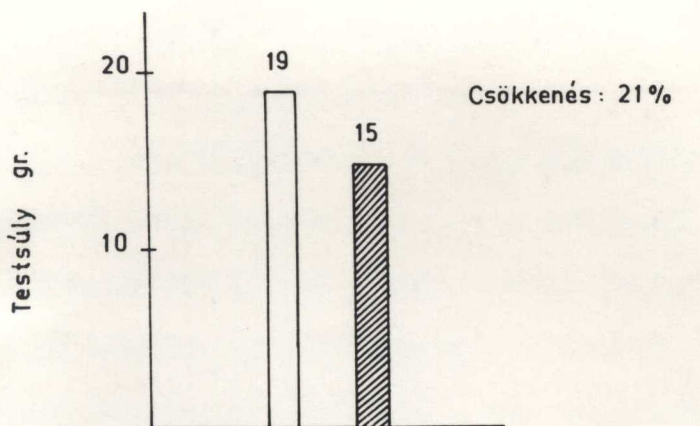
A DBD-vel kezelt egerekben a keringő lymphocyták száma jelentősen csökkent. A kezelés befejezését követő 5. napon, a csontrendszeri vizsgálatok elvégzésekor az abszolút lymphocytá szám csökkenés a kontrollokéhoz viszonyítva 66% volt. Az állatok testsúlya 21%-al csökkent a kontrollokéhoz viszonyítva /39. ábra/.



A relatív thymus súly a DBD csoportban kisebb volt, mint a kontroll csoportban / 9. táblázat/.

Állatcsoportok	DBD	Kontroll
Relatív lép súly	6,0	6,8
Relatív thymus súly	1,5	2,7

9. táblázat

A DBD kezelésben részesült és kontroll egerek
relatív nyirokszervsúlyai.



Kontroll   DBD

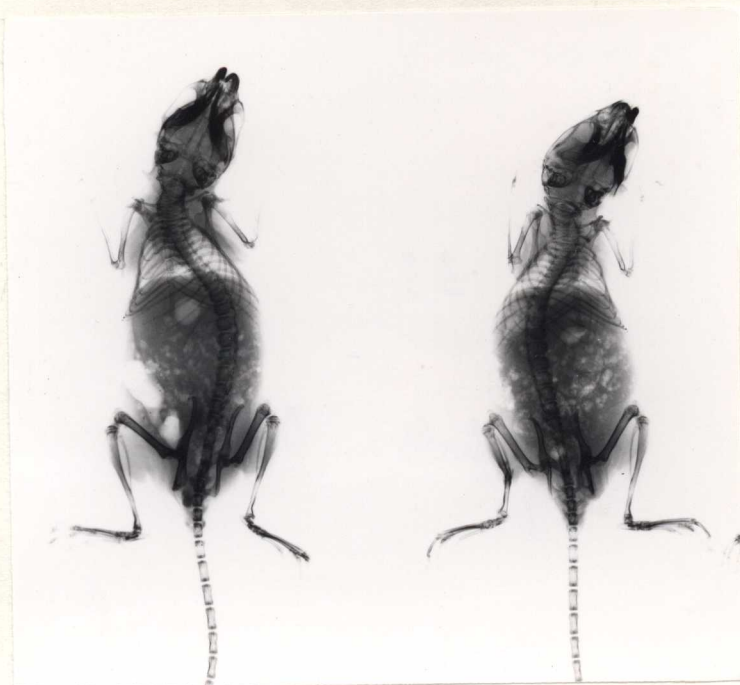
39. ábra

A DBD-vel kezelt és kontroll egerek testsúly és abszolút lymphocita szám átlagai.

b./ A csontrendszer Röntgen vizsgálata.

A radiometriai mérések eredményei.

A DDD kezelés befejezését követő 5. napon készített Röntgen felvételen a kontroll és DDD kezelésben részesült állatok között méréselt nagyságbeli különbség észlelhető. A csúves csontok a DDD-vel kezelt állatokban kissé rövidebbek és a csontok másstartalma is csökkent /40. ábra/.



40. ábra

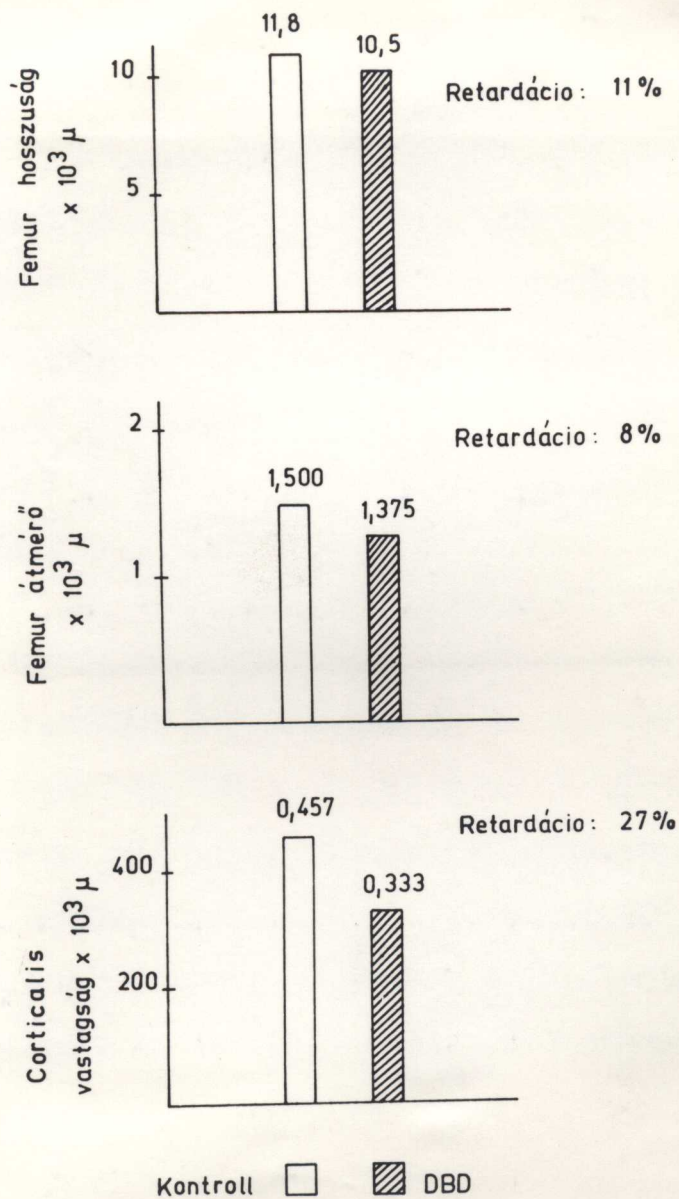
Kontroll és DDD-vel kezelt egér skeletalis Röntgen felvétele.

Az egerek skeletalis Röntgen felvételein elvégzett radionometriás mérések alapján a DBD kezelésben részesült egerekben 11%-os longitudinális és 8%-os diametrikus retardatio állapítható meg a kontrollokhoz képest. A corticalis vastagság csökkenése jelentősebb: 27%-os /10. táblázat, 41. ábra/.

Egér csoportok	A combcsontok		
	hossza /mm/	átmérője /mm/	corticalis vastagsága /mm/
Kontroll	11,8 ± 0,93	1,500 ± 0,12	0,457 ± 0,10
DBD	10,5 ± 0,97	1,375 ± 0,11	0,333 ± 0,08
Statistikai szignifikancia	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

10. táblázat

Radionometriás mérések eredményeinek átlagértékei a DBD kezelésben részesült és kontroll egerek esetében.



41. ábra

A DBD-vel kezelt és kontroll egereken végzett radionuclides mérés eredményeinek átlagértékei.

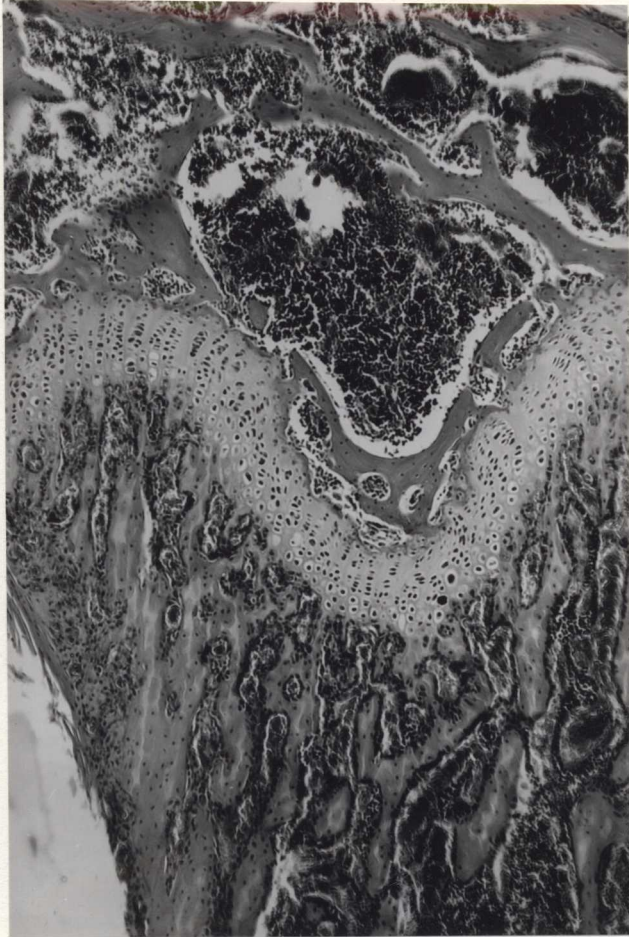
c./ A csont szövettani vizsgálata.

A kontroll állatok distalis femoralis epiphysiséből készített metszetben normális csontszerkezet látható. Az epiphysisben sűrű, vastag, jól mineralizálódó és ossificálódó spongiosus trabecularis struktúra látható. A növekedési porcban a normális enchondralis ossificatio jelenségei figyelhetők meg /42. ábra/.

A DBD kezelésben részesült egerek distalis femoralis epiphysisében a gerendázat lényegesen karcsubb, azok rövidebbek és megritkultak. A növekedési porcban az egyes sejtrétegek zónális tagozódása jól elkülöníthető. Az ossificatio rétegben a primer spongiosus csontgerendék száma a kontrollokhoz viszonyítva kifejezetten kevesebb és azok vékonyabbak. Széleiken az osteoblasticus aktivitás mérsékelten csökkent. A diaphysisek corticalise vékonyabb /43. ábra/.

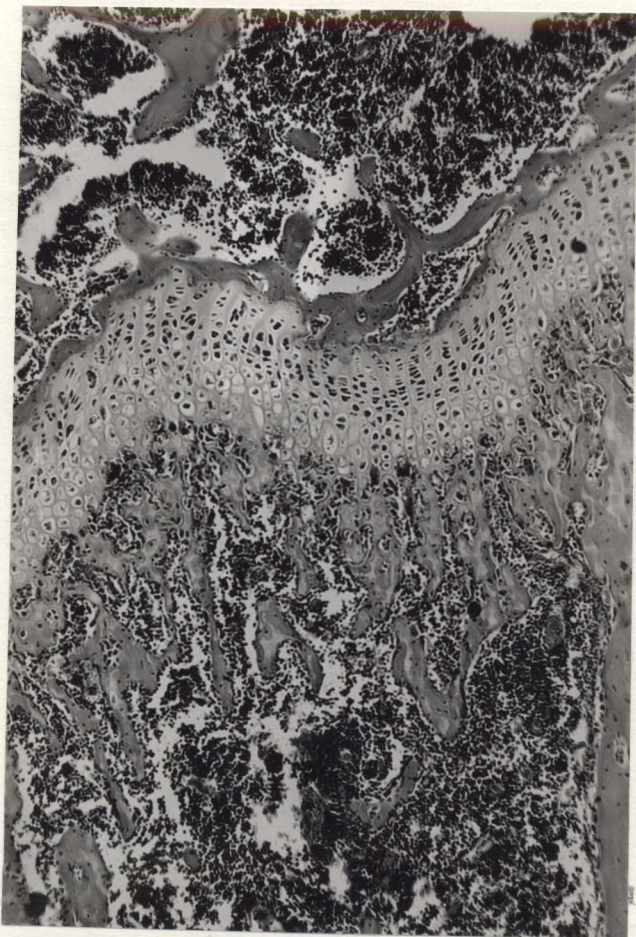
A kontroll állatok növekedési porcában a sejtköszötti állományban alcianophylia látható /44. ábra/.

A DBD kezelésben részesült egerek növekedési porcának az intercellularis állományában PAS pozitivitás látható, ami a matrix képződés megváltozására utal /45. ábra/.



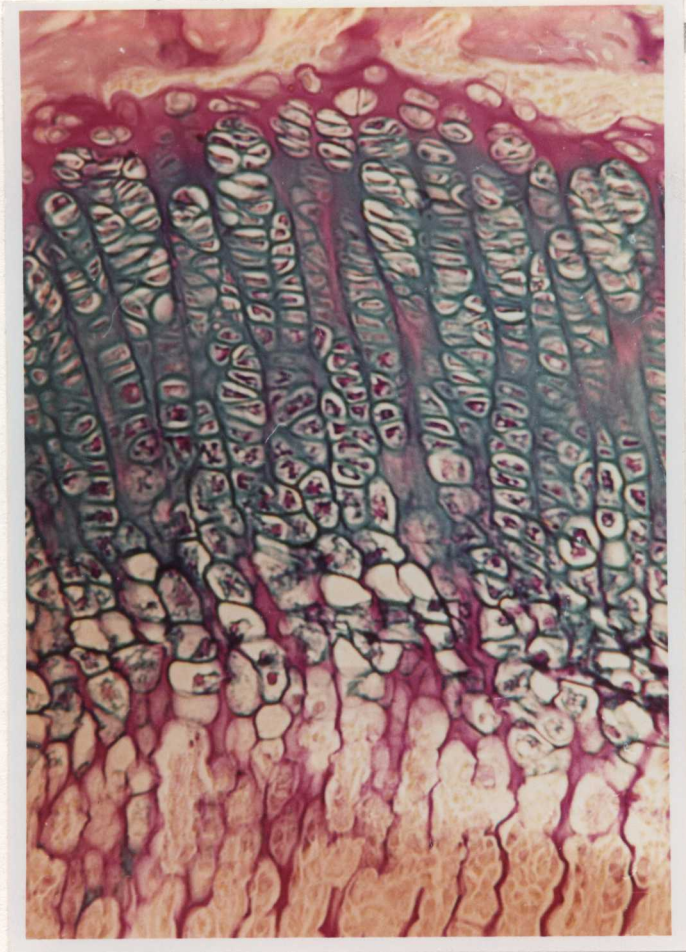
42. ábra

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



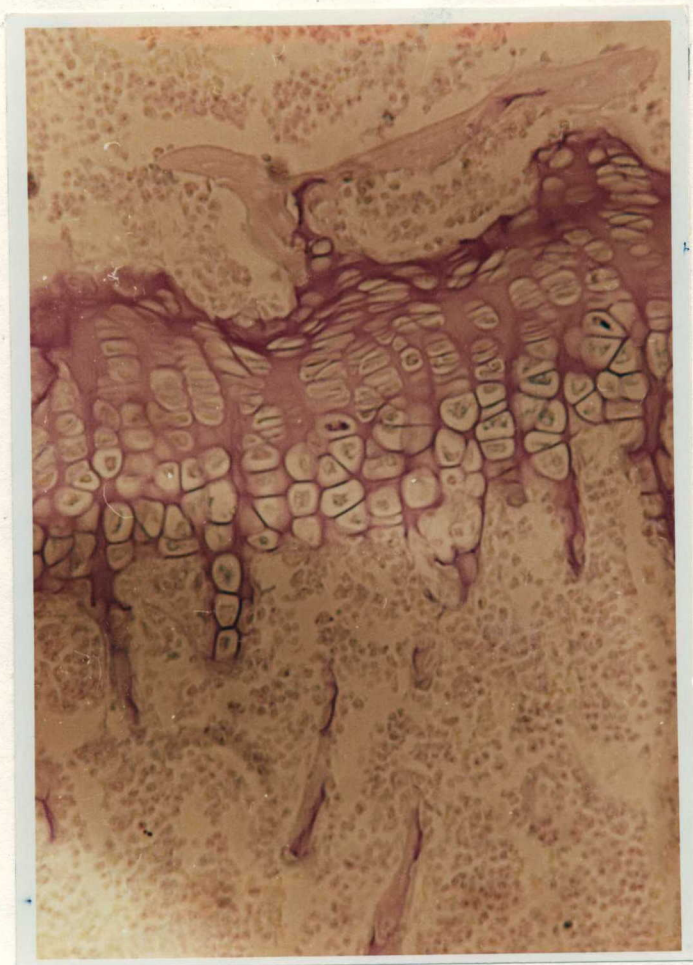
43. ábra

DBD kezelésben részesült egér combcsontjának
distalis növekedési porca. - H.E. 60x



44. ábra

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



45. ábra

DBD kezelésben részesült egér combcsontjának
distalis növekedési porca. - Alciankék PAS
festés - 180x

Az eredmények Összefoglalása.

Vizsgálataink eredményei azt mutatják, hogy azokban a fiatal egerekben, amelyekben a lymphoid rendszert különböző károsító behatások érték /graft versus host reakció, ATS kezelés vagy DBD kezelés/, a skeletalis növekedés zavara észlelhető. Ez megnyilvánul az enchondralis ossificatio retardatiojában, a combcsontokon a corticalis vetületek vastagság-összegének csökkenésében. A növekedési porc intercelluláris állományában PAS pozitivitás mutatkozik, ami a matrix képződés megváltozására utal.

Az elváltozások mértéke különböző, legkifejezettebb a GVH reakcióban szenvedő egerekben. Az ALS vagy DBD kezelésben részesült fiatal egerekben a lymphoid rendszer átmeneti károsodása mellett, a röntgenológiai és hisztológiai módszerekkel kimutatható elváltozások mértéke kisebb.

Ha a károsított lymphoid rendszerű egereken észlelt csontelváltozásokat az újszülöttkorban thymusirtott egerekben azonos vizsgáló módszerekkel észlelt csontelváltozásokkal párhuzamba állít-

juk, megállapítható, hogy az elváltozások mind -
egyik állapotban hasonló jellegűek, de különböző
mértékűek, a thymuscirtott állatokban a legkifeje-
zettebbek.

A KISÉRLETI EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE ÉS MEGBESZÉLÉSE.

As ujszülttkorban thymusirtott egere -
ken végzett csontrendszeri vizsgálateink eredmé -
nyének összehasonlítása a thymusfunctio és a ske -
letalis növekedés kapcsolatára vonatkozó irodalmi
adatokkal meglehetősen nehéz.

As irodalmi áttekintés során ismertetett
kísérletek leírásából kiderül, hogy egereken egy -
általán nem végeztek csontrendszeri vizsgálatokat
és az ujszülttkorban végzett thymusirtásról sem
tesznek említést.

Érdemesnek tartjuk kiemelni Beach, Klose
és Vogt, valamint Matti /3, 4, 5, 6, 7, 46, 47, 48,
53, 54/ vizsgálatait, akik a thymusirtás követke -
zményeit néhány hetes korban operált kutyákon fi -
gyelték meg és jellemző kóros állapot kialakulá -
sáról számoltak be.

As állatokon a thymusirtás után kiala -
kult progresszív tünetegyüttest, amelyet fél év -
százzal ezelőtt írt le Klose és Vogt, hasonló -
nak találjuk a Miller és mások által újabban le -
írt, az ujszülttkori thymusirtás következménye -

képpen egereken, patkányokon, hörcsögökön észlelt wasting syndromához /43, 58, 72, 73, 83, 86/.

Matti is lényegében hasonlóan jellemezte a post-thymectomiás időszakot és jelenségeit. Klose és Vogt, valamint Matti az állatok boncolása alkalmával megfigyelték a lép atrophiaját és leírták a lymphocyták számának csökkenését a vérben.

Az idézett szerzők által a thymusirtott kutyák csontrendszeri vizsgálatának eredményeként leírt elváltozások meglepő módon hasonlóak az általunk egereken észlelt és leírt elváltozásokhoz.

Az idézett szerzők által végzett skeletalis vizsgálatok egy része a csontok makroszkópos megfigyelésén alapult. A kipreparált csüves csontok hosszát megmérték, amit a thymusirtott állatokban kisebbnek találtak. A csontokat hosszában kettéfűrészelve megállapították, hogy a velőir a thymusirtott állatban tágabb, szélesebb, a corticalis, illetve a compacta keckenyebb. A gerendázat megritkult és elvékonyodott, a csontok négyesegények.

Saját kísérleteinkben mindazeket az elváltozásokat észleltük az újszülöttkorban thymusirtott egerek csontrendszeréről készített Röntgen felvételeken és radiomicrometrias módszerrel az

elváltozások mértékét is meghatároztuk.

Az említett kutatók a csontok mikroszkópos vizsgálata alkalmával megfigyelték a csőves csontok növekedésének csökkenését és a növekedési porc jellegzetes képének megváltozását, az enchondralis ossificatio zavarát.

Kísérleteinkben az újszülöttkori thy - musirtás következtében csökkent fejlettségű egerek csontrendszerének hisztológiai vizsgálata az enchondralis ossificatio igen kifejezett zavarát mutatta ki. Ezeket a csontelváltozásokat össze - hasonlítva azokkal az eltérésekkel, amelyeket Basch, Klose és Vogt, valamint Matti talált, megállapíthatjuk, hogy a thymusirtott kutyákon és zellert növekedési zavar nagyon hasonló az újszülöttkorban thymusirtott egerek növekedési zavarához.

A közelmúltban magyar szerzők számoltak be arról, hogy újszülöttkorban thymusirtott patkányokban az enchondralis ossificatio zavara figyelhető meg. Az elváltozás az újszülöttkori thymus - irtás utáni 2. héten már kimutatható /52/.

Ismeretes, hogy a thymus kiirtása a lymphopoenis zavarát, a lymphocyta populatio csökkenését eredményezi. Ezt a jelenséget számos ál -

latfajon /egér, patkány, tengerimalac, hűrcsüg, nyul, oposzum, csirke, kutya/ leírták. Ha a thymus eltávolítása újszülöttkorban történik, a lymphocyták hiánya igen jelentős és már az élet korai szakaszában megnyilvánul, elmarad a lymphocyták számának a születés utáni emelkedése. A későbbi életkorban végzett thymusirtás után a lymphocyták száma fokozatosan csökken, és a legacsonyabb szintet néhány hónap alatt éri el /61/.

A thymushiányos állapot és a csontrendszert növekedésével kapcsolatos saját eredményeink és az irodalmi adatok összevetése alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a thymusirtás időpontja és a kísérleti állat faja döntő jelentőségű a thymusirtás csontrendszert érintő következményeinek kialakulása szempontjából. Thymushiányos állapotban akkor alakulnak ki csontelváltozások is, ha a thymusirtás azokon az állatfajokon és abban az életkorban történik, amelyekben és amikor elvégezve a peripherias lymphoid rendszer kifejlődésének elmaradását eredményezi.

Ezen az alapon értelmezhetők az irodalomból ismert korábbi thymusirtásos kísérletek elmontmondó eredményei. Azokban a negatív eredményű kísérletekben, amelyek alapján több kutató is azon

a véleményen volt, hogy a thymus kiirtása nem jár együtt esontrendszeri elváltozásokkal, a thymusirtás nem a megfelelő korai időpontban és kísérleti állaton történt. Azokban a kísérletekben, amelyekben a thymusirtott kutyákon a nyirokrendszer sorvedt állapota mellett észlelték esontelváltozások kialakulását, a leirt esontelváltozások a thymus kiirtásának következményeként értékelhetők.

A thymushányos állapotban észlelt esontelváltozások lehetséges pathomechanizmusára vonatkozóan az irodalomban csak feltevéseket találhatunk. A kérdésre, hogy a thymus functiojának hiánya milyen úton eredményes esontelváltozásokat, saját vizsgálataink és az irodalmi adatok alapján kíséreltünk meg feleletet adni.

Az utóbbi évek vizsgálatai tisztázták a thymus, mint primer nyirokcszerv szerepét az immunrendszer fejlődésében és működésében /61/. Ezeket az ismereteket a következőkben foglalhatjuk össze:

1./ A thymus alapvető szerepet játszik a lymphopoiesisben. A thymusban a csontvelő eredetű, antigénre nem érzékeny lymphoid precursor sejtek antigén érzékeny immunkompetens sejtekké alakulnak. Ez a folyamat biztosítja az egyedfej-

lődés folyamán a perinatális kortól kezdődően a thymus jelenlététől függő antigén érzékeny kis lymphocyta populáció megjelenését és folyamatos utánpótlását a peripherian.

2./ A thymus jelenlététől függő antigén érzékeny kis lymphocyta populációból származó sejtek jelentős functiókat töltenek be a szervezet immunológiai válaszaiban: felelősek a celluláris immunválaszokért és az immunológiai memoriáért, valamint szerepet játszanak a humorális immunválaszokban is.

A lymphocyta hiány a celluláris és humorális immunválaszok csökkenésével jár és ennek következtében a thymusirtott állatok fertőzések iránti fogékonysága fokozott. A wasting syndrome keletkezésében nagy jelentőséget tulajdonítanak a mikrobiális fertőzéseknek /61/, elsősorban annak a megfigyelésnek az alapján, hogy germ-free körülmények között tartott állatokon a wasting syndrome nem alakul ki /41, 105/.

Az elmondottak alapján az újszülöttkorban thymusirtott egereken megfigyelt csontrendszeri elváltozások kialakulása összefüggésben lehet a thy-

mus lymphopoeticus functiojának kiesése következtében fennálló thymustól függő lymphocyta populatio hiányával, de feltételezhető az is, hogy az észlelt csontrendszeri elváltozás a wasting syndromát eredményező komplex folyamat következménye, vagyis a wasting syndrome egyik tünete, esetleg az egyik tünetnek a következménye.

Ezen utóbbi feltevés ellen szól egyrészt az a megfigyelésünk, hogy a skeletalis növekedés zavarát, az abszolút lymphocyta szám csökkenése mellett, már a wasting disease klinikai tünetei - nek kialakulása előtt, a 3 hetes thymusirtott állatban észleltük, másrészt az a tény, hogy a csontelváltozások a csirementesen felnevelt egerekben, működőképes immunrendszer mellett, mikrobamentes környezetben is kimutathatók.

Az újszülöttkori thymectomia után a lymphoid rendszer thymustól függő részének hiánya áll fenn /61/. Az újszülöttkori thymusirtás ezen ismert következménye mellett, ezzel párhuzamosan kialakulva, újszülöttkorban thymusirtott egereken végzett vizsgálataink szerint csontfejlődési zavar is észlelhető. Hasonló jellegű csontelváltozást, a skeletalis növekedés zavarát észleltük csirementes körülmények között felnevelt fiatal egereken is.

Csirementes állapotban a thymus és a peripherias nyirokszervek jelen vannak, de fejlődésük elmaradott. A peripherias nyirokszervek thymustól függő területei sejtszegények és nyugalmi állapotban vannak /20/. Ilyen hisztológiai képet mutattak a kísérletünkben vizsgált germ-free egerek nyirok szervei is.

Ismeretes, hogy a normál állatokban a keringő lymphocyták nagy részét a thymustól függő kis lymphocyták képezik /77/. Az a tény, hogy a germ-free állatok vérében igen kis számú lymphocytá található, ez a thymustól függő kis lymphocyták nagymértékű hiányára utal.

Megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált thymushíányos, illetve csirementes állapotokban a lymphoid rendszer elváltozásai lényegében azonosak voltak: a lymphoid rendszer thymustól függő területeinek és azok aktív működésének hiánya, illetve csökkenése, a keringésben pedig a thymustól függő lymphocyták hiánya, illetve számának nagyfokú csökkenése.

A csirementesen felnevelt, valamint az újszülöttkorban thymusirtott egerek csontrendeserén végzett megfigyelések eredménye alapján, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a thymushí-

nyos, valamint a csirementes állapotban észlelt hasonló elváltozások háttere is hasonló; a skeletalis növekedés zavara a thymus és a thymustól függő lymphocyták hiányával, illetve csökkent működésével jár együtt.

Amennyiben a thymus és a thymustól függő lymphocyták hiányos, illetve csökkent működése és a csontelváltozások kialakulása között valóban összefüggés van, akkor a skeletalis növekedés zavarának jeleit meg kell találni olyan állapotokban is, amikor a thymustól függő lymphoid rendszer működése a növekedés időszakában tartósen károsított.

Vizsgálatainkban a thymusirtott, valamint a germ-free egereken észlelt csontelváltozásokhoz hasonló elváltozásokat a károsított lymphoid rendszerű, graft versus host reakcióban szenvedő, ATS-val, illetve DBD-vel kezelt fiatal egerekben is észleltük.

Ismertetes, hogy az antilymphocyte savó kezelés selectiven károsítja a thymustól függő lymphocytákat és ennek következménye az antilymphocyte savó immunosuppressív hatása /50/.

A thymustól függő lymphoid rendszer károsodása és működésének csökkenése fennáll DBD

kezelés után és GVH reakcióban egyaránt. Erre utal a lymphocyták számának nagyfokú csökkenése a vérben és a nyirokszervekben, továbbá a celluláris immunválaszok csökkenése /39, 49, 75, 89, 98/.

Kísérleti állatainkban a skeletalis növekedés zavarát a thymus súlyának csökkenése és a keringő lymphocyták számának tartósan fennálló, nagyfokú csökkenése mellett észleltük.

Bár az ATS kezelés, DBD kezelés, illetve a GVH reakcióban lezajló folyamatok következtében nemcsak a thymus és a thymustól függő lymphocyták károsodhatnak, hanem a lymphoid rendszer és a szervezet egyéb sejtjei és functioi is, a károsított lymphoid rendszerű kísérleti állatok csontrendszeri vizsgálatának eredményei az előbbieken ismertetett feltételezésünk alátámasztásaként értékelhető.

Az értékezésben ismertetett vizsgálatok eredményei alapján megállapíthatjuk, hogy a thymus hiányos állapotban, valamint a károsított lymphoid rendszerű, továbbá csökkent fejlettségű és működésű lymphoid rendszerrel bíró egereken észlelt hasonló jellegű csontelváltozások háttere is hasonló: a skeletalis növekedés zavara mindegyik állapotban a thymustól függő lymphocyták teljes vagy

részleges hiányával, illetve azok károsodásával jár együtt.

Ha összehasonlítjuk a thymushíányos állapotban, valamint a károsított lymphoid rendszerű, továbbá csökkent fejlettségi és működési lymphoid rendszerrel bíró egereken észlelt csontelváltozásokat, azt találjuk, hogy a hisztológiai és röntgenológiai módszerekkel kimutatható elváltozások jellege hasonló, de mértéke különböző /11. táblázat/.

Egér csoportok	A combcsontok		
	longitudinalis retardatioja	diametricus retardatioja	corticalis vastagságának retardatioja
Thymusirtott 3 hetes	20%	16%	38%
Thymusirtott 6 hetes	21%	13%	36%
Csirementes	17%	8%	42%
GVH	16%	11%	39%
ATS	8%	8%	28%
DED	11%	8%	27%

11. táblázat

Az ujezülttkorban thymusirtott, a csirementesen felnevelt, és a károsított lymphoid rendszerű egerek csontelváltozásainak összehasonlítása.

Az állatok csontrendszeréről készült radiomicrometrias mérések eredményei szerint a femurokon mért retardatio az ATS-val, illetve a DBD-vel kezelt állatokban kisebb mértékű, mint az ujszülettkorban thymusirtott, vagy GVH reakcióban szenvedő, vagy csiramentes egerekben. Az elváltozások mértékében fennálló különbség a csontokról készült szövettani felvételeken is megfigyelhető /9., 14., 22., 29., 36., 43. ábra/.

Az ATS, illetve DBD kezelés következtében az állatok négy hetes korában erőlyes, de csak két hétig tartó, reversibilis jellegű károsodás érte a lymphoid rendszert. A GVH reakció, a kísérlethez alkalmazott feltételek mellett /fiatal kor, magas sejtszám/, a lymphoid rendszer gyorsan kialakuló, nagymértékű, irreversibilis károsodásával jár. A csiramentes körülmények között felnevelt egerekben a thymustól függő lymphocytá rendszer fejlődése és működése az antigén inger hiánya következtében a születéstől kezdve tartóan elmaradt. Az ujszülettkorban thymusirtott egerekben, amelyekben a csont-elváltozások a legsúlyosabbak, az ujszülettkori thymusirtás következtében a thymustól függő peripherias lymphoid rendszer fejlődése nem követ-

kezik be, functioja a születéstől fogva irreverzibilisen hiányzik.

A thymustól függő lymphoid rendszer működési zavara tehát mind egyik általunk vizsgált állapotban fennállt, de mértéke különböző volt. Megállapíthatjuk, hogy a thymushidányos állapotban, valamint a károsított lymphoid rendszerrel, továbbá a csúskent felettségi és működési lymphoid rendszerrel bíró esetekben észlelt esontelváltozások mértéke az egyes állapotokban a thymustól függő lymphoid rendszer működési zavarának mértékével egyenes összefüggést mutat.

Az értekezésben ismertetett vizsgálatok eredményei megengedik azt a következtetést, hogy a thymus és a thymustól függő lymphoid rendszer épsége és normális működése az immunológiai adaptatio mellett, a skeletalis növekedés zavartalanságához is szükséges.

Az állatkísérletekben kapott eredmények alapján feltételezhető, hogy humán vonatkozásban azokban az esetekben, amikor a thymustól függő nyirokrendszer működése hiányos vagy tartósan károsodott, esontrendszeri elváltozások is kialakulhatnak.

Állatkísérleteink eredményeinek ismerete-

tét megelőzően Geffert 1956-ban végzett vizsgálatai során megállapította, hogy a sorvadás a csöcsesmők csontrendszerében egyszerű Röntgen felvétellel kimutatható elváltozásokat okoz /26/. Ez a sorvadó csöcsesmők skeletalis növekedésének visszamaradásában, a csontszélességi magvak késedelmes megjelenésében és a csontok mésztartalmának csökkenésében nyilvánul meg.

Ismert, hogy atrophias gyermekekben a thymus és a nyirokrendszer sorvadó, a celluláris immunválaszok csökkentek /45, 91/.

Geffert idézett vizsgálati eredményei és saját kísérleti adataink alapján hoztuk össze - függésbe sorvadó csöcsesmők esetében a csontelváltozások kialakulását a thymus és a lymphoid rendszer hiányos, illetve csökkent működésével /12, 13/.

Ismert, hogy ataxia teleangiectasiában, egyéb elváltozások mellett a thymus fejlődésének és a celluláris immunválasz képességnek a zavara is fennáll /74/. Geffert személyes közléséből értünk arról, hogy ataxia teleangiectasiában szenvedő gyermekek csontrendszerén Röntgen vizsgálattal a skeletalis növekedés zavarát és a csontok mésztartalmának csökkenését észlelte /27/.

Korábban már rámutattunk arra /11/, hogy

a kísérleteinkben észlelt skeletalis elváltozások hasonlók az emberi szervátültetések folyamán alkalmazott, immunsuppressív kezelések /Immuran, steroidok, ALS/ során megfigyelt csontelváltozásokhoz /1, 18, 21, 36, 90/. Kísérleti állatokon kapott megfigyelések természetesen nem engednek meg közvetlen általánosítást humán vonatkozásban. A kísérleti adatok és a folyamatban lévő klinikai megfigyelések eddigi eredményeinek ismerete alapján azonban feltétlenül indokoltnak tartjuk a klinikai vizsgálatok kiterjesztését a thymustól függő nyirokrendszer hiányos vagy károsodott működésével járó primer és secundeer immunhiányos állapotokban feltételezhetően jelenlevő csontrendszeri elváltozások feltárására.

ÖSSZEFOGLALÁS

A thymus élettani jelentőségével foglalkozó kísérleti és klinikai adatok a múlt század közepére nyulnak vissza. Ezek az adatok részben thymusirtásos állatkísérletek eredményein, részben pedig gyermekorvosok klinikai megfigyelésein alapultak.

A thymushányos állapot és a csontrendszer növekedése közötti kapcsolattal többen foglalkoztak. Ezen kísérleti eredmények meglehetősen ellentmondóak. A kutatók egy része a thymusirtott állatokban a növekedés visszamaradását észlelte, mások ilyen jelenségek kialakulását nem figyelték meg. A thymushányos állapot és a csontrendszeri elváltozások közötti kapcsolat azonban az egymásnak ellentmondó eredmények miatt tisztázatlan maradt és a legutóbbi időkig a thymusfunctio mibenlétét illetően sem bővültek új eredményekkel ismereteink.

Az elmúlt évtizedben jutottunk közelebb a thymus immunológiai jelentőségét megvilágító kísérleti eredmények alapján a thymus, mint primer virokszerv functiojának megismerés-

réséhez. Ismertté vált az a különböző állatokon tett megfigyelés, hogy ha a thymust ujszülöttkorban irtják ki, jellemző sorvadásos állapot és csökkent immunológiai reaktivitás alakul ki.

Az egerek ujszülöttkori thymusirtását követően fellépő sorvadásos állapot, a wasting szindróma megfigyelése folyamán merült fel bennünk a thymushányvos állapot és a csontrendszeri növekedés közötti tisztázatlan kapcsolat felülvizsgálásának az időszerűsége. Az értekezés ennek a kérdésnek a vizsgálatát tűzte ki célul.

Összehasonlító csontrendszeri vizsgálatokat végeztünk olyan egerekben, amelyek thymus-tól függő lymphoid rendszerének működése a kontrollokéhoz képest:

1. hiányzott,
2. csökkent,
3. károsodott.

Ennek megfelelően a vizsgálatokat

1. ujszülöttkorban thymusirtott beltenyészett egerekben,

2. csiramentes körülmények között felnevelt, mikrobiális antigén ingerek hiánya következtében csökkent fejlettségi és működési lymphoid rendszerrel bíró egereken,
3. a./ GVH reakció következtében, valamint
b./ antithymocyta savó kezelés, továbbá
c./ DED-vel történt kezelés következtében károsított lymphoid rendszerű beltényes - tett egereken végeztük.

A csontrendszeri elváltozások vizsgálatát röntgenológiai és hisztológiai módszerrel végeztük. A skeletalis elváltozások quantitativ vizsgálatára az általunk kidolgozott radionometriás módszert alkalmaztuk.

A kísérleti állatok csontrendszerének vizsgálata a következő új megismerésekhez vezetett:

1. Thymushíányos állapotban, az újszülöttkorban thymusirtott egerekben az újszülöttkori thymusirtás ismert legjellemzőbb következményei mellett csontelváltozásokat:

- a./ az enchondralis ossificatio retardatioját,

- b./ a femurokon a corticalis vastagság csökkenését,
- c./ a növekedési porcban az intercelluláris állományképződés megváltozását mutattuk ki.

A skeletalis növekedés zavarát már az ujeszülettkori thymusirtást követő 3. héten, a sorvadás klinikai tüneteinek kialakulása előtt észleltük.

- 2. Csirementes körülmények között felnövelt fiatal egerekben csökkent fejlettségű és működési lymphoid rendszer mellett csontelváltozásokat, a skeletalis növekedés zavarát észleltük.
- 3. Károsított lymphoid rendszerű fiatal egerekben /GVH reakcióban szenvedő, ATS-val kezelt, DBD kezelésben részesült/ a károsodás fennállásának 2.-3. hetében a skeletalis növekedés zavarát észleltük. Ez megnyilvánul az enchondralis ossificatio retardatiojában, valamint a femurokon a corticalis vastagságának csökkenésében. Az egyes állapotokban észlelt ezen elváltozások mértéke különböző.

4. Az ujesülöttkorban thymusirtott egerekben, valamint a károsított lymphoid rendszerű fiatal egerekben, továbbá a csiramentes körülmények között felnevelt egerekben azonos vizsgáló módszerekkel észlelt csontelváltozásokat összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy az elváltozások mindegyik állapotban hasonló jellegűek, de különböző mértékűek.

A vizsgálatok eredményei alapján a következő megállapításokat tettük:

1. A thymushányos állapotban akkor alakulnak ki csontelváltozások is, ha a thymusirtás azokon az állatfajokon és abban az életkorban történik, amelyekben és amikor elvészve a peripherias lymphoid rendszer kifejlődésének elmaradását eredményezi. Ezen az alapon értelmezhetőek az irodalomból ismert korábbi thymusirtásos kísérletek ellentmondó eredményei.
2. A thymushányos állapotban, valamint a károsított lymphoid rendszerű, továbbá csökkent fejlettségű és működésű lymphoid rendszerrel bíró egereken észlelt, hasonló jellegű csont-

elváltozások háttere is hasonló: a skeletalis növekedés zavara mindegyik állapotban a thymustól függő lymphocyták teljes vagy részleges hiányával, illetve károsodásával jár együtt.

3. A thymushíányos állapotban, valamint a károsított lymphoid rendszerű, továbbá a csökkent fejlettségű és működési lymphoid rendszerrel bíró egerekben észlelt csontelváltozások mértéke az egyes állapotokban a thymustól függő lymphoid rendszer működési zavarának mértékével egyenes összefüggést mutat.

4. A vizsgálatok eredményei megengedik azt a következtetést, hogy a thymus és a thymustól függő lymphoid rendszer épsége és normális működése, a thymus eddig megismert functionai mellett, a skeletalis növekedés zavartalanához is szükséges.

5. Az állatkísérletekben kapott eredmények alapján feltételezhető, hogy humán vonatkozásban, azokban az esetekben, amikor a thymustól függő nyirokrendszer működése tartósan károsodott, csontrendszeri elváltozások is kialakulhatnak.

K Ö S Z Ö N E T N Y I L V Á N I T Á S

Ezúton is köszönetemet nyilvánítom

Dr. G l a u b e r Andor egyetemi tanár urnak,
a Sennelweis Orvostudományi Egyetem Orthopaediai
Klinika igazgatójának, akinek bátorítása és megér-
tő támogatása, továbbá tárgyilagos szakmai kriti-
kája jelentősen elősegítette az értekezés elkészí-
lését.

Köszönetet mondok Dr. A l f ö l d y

Zoltán egyetemi tanár urnak, a Sennelweis Orvostu-
dományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete igazgató -
jának, aki lehetővé tette számomra, hogy intézete
immunológiai munkacsoportjával együttműködve vé-
gezhessem az értekezés alapját képező kísérletes
munkát. Ezen együttműködés során nyújtott szakmai
közreműködésükért és értékes tanácsaikért köszönet-
tel tartozom Dr. S z e r i Ilona kandidátus,
tudományos főmunkatársnak, Dr. B á n o s Zeuzsan-
na egyetemi tanársegédnek és Dr. A n d e r l i k
Piroska egyetemi tanársegédnek.

Külön köszönet Dr. A s z ó d i Károly-
nak, a Sennelweis Orvostudományi Egyetem Orthopae-
dial Klinika tanársegédének a szövettani készítmé -

nyek elkészítésében és értékelésében nyújtott segítségért.

Hálás köszönetem nyilvánitom továbbá
Dr. G e f f e r t h Károly kandidátusnak, a
Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermek-
klinika tudományos tanácsadójának értékes tanácsai-
ért, valamint személyes tudományos közléseiért.

ÁBRÁK JEGYZÉKE

	oldal
1. ábra Az enchondralis csontosodás, a csont hosszúnövekedésének szematikusan rajza	6
2. ábra A combcsontokon végzett radiomicrometriai mérések szematikusan rajza	45
3. ábra A három hetes és hat hetes újszülöttkorban thymusirtott és kontroll egerek testtömeg és abszolút lymphocytaszám átlagai	50
4. ábra Hat hetes kontroll és újszülöttkorban thymusirtott egér skeletalis Röntgen felvétele	52
5. ábra Az újszülöttkorban thymusirtott hat hetes és kontroll egereken végzett radiomicrometriai mérések eredményeinek átlagértékei	55
6. ábra Három hetes kontroll és újszülöttkorban thymusirtott egér skeletalis Röntgen felvétele	57
7. ábra Az újszülöttkorban thymusirtott három hetes és kontroll egereken végzett radiomicrometriai mérések eredményeinek átlagértékei	60
8. ábra Hat hetes kontroll egér combcsontjának növekedési görbeje. - H.E. 60x	62
9. ábra Újszülöttkorban thymusirtott hat hetes egér combcsontjának növekedési görbeje. - H.E. 60x	63

	oldal
10. ábra Hat hetes kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Ritter-Olesen festés 180x	65
11. ábra Újzülöttkorban thymusirtott hat hetes egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Ritter-Olesen festés 180x	66
12. ábra Három hetes kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x	67
13. ábra Újzülöttkorban thymusirtott három hetes egér combcsontjának distalis növekedési porca. H.E. 60x	69
14. ábra Három hetes kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankék PAS festés 180x	70
15. ábra Újzülöttkorban thymusirtott három hetes egér combcsontjának distalis növekedési porca.- Alciankék PAS festés - 180x	71
16. ábra Az újzülöttkorban thymusirtott három hetes és hat hetes egerek testtöly és radionometriás mérései eredményeinek összehasonlító értékelése	73
17. ábra Kontroll és csirementes egerek képe	80
18. ábra A germ-free és kontroll egerek testtöly és abszolút lymphocytaszám átlagai	81
19. ábra Kontroll és csirementes egér skeletális Röntgen felvétele	84
20. ábra A germ-free és kontroll egereken végzett radionometriás mérések eredményeinek átlagértékei	86

	oldal
21. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 87
22. ábra	Csiramentes egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 89
23. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankéék PAS festés - 180x 90
24. ábra	Csiramentes egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankéék PAS festés - 180x 91
25. ábra	A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egerek testszuly és abszolút lymphocyte szám átlagai 102
26. ábra	Kontroll és GVH reakcióban szenvedő egér Röntgen felvétele 104
27. ábra	A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egereken végzett radiomicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei 106
28. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 108
29. ábra	GVH reakcióban szenvedő egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 109
30. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankéék PAS festés - 180x 110
31. ábra	GVH reakcióban szenvedő egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankéék PAS festés - 180x 111

	oldal
32. ábra	As ATS-val kezelt és kontroll egerek testuily és abszolút lymphocyta szám átlagai 113
33. ábra	Kontroll és ATS-val kezelt egér skeletalis Röntgen felvétele 115
34. ábra	As ATS-val kezelt és kontroll egereken végzett radionicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei 117
35. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 119
36. ábra	ATS kezelésben részesült egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 120
37. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankek PAS festés - 180x 121
38. ábra	ATS kezelésben részesült egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciankek PAS festés - 180x 122
39. ábra	A DBD-vel kezelt és kontroll egerek testuily és abszolút lymphocyta szám átlagai..... 125
40. ábra	Kontroll és DBD-vel kezelt egér skeletalis Röntgen felvétele 126
41. ábra	A DBD-vel kezelt és kontroll egereken végzett radionicrometrias mérések eredményeinek átlagértékei 128
42. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - H.E. 60x 130

oldal

43. ábra	DBD kezelésben részesült egér combcsontjának distalis növe- kedési porca. - H.E. 60x	131
44. ábra	Kontroll egér combcsontjának distalis növekedési porca. - Alciánkék PAS festés - 180x	132
45. ábra	DBD kezelésben részesült egér combcsontjának distalis növe- kedési porca. - Alciánkék PAS festés - 180x	133

T Á B L Á Z A T O K J E G Y Z É K E

	oldal
1. táblázat	A radionuclidometrias mérések eredményeinek átlagértékei az ujszülöttkorban thymus - irtott hat hetes és kontroll egerek esetében 53
2. táblázat	A radionuclidometrias mérések eredményeinek átlagértékei az ujszülöttkorban thymus - irtott három hetes és kontroll egerek esetében 58
3. táblázat	Germ-free és kontroll egerek relatív nyirokszerv súlyai 82
4. táblázat	Radionuclidometrias mérések eredményeinek átlagértékei a germ-free és kontroll egerek esetében 85
5. táblázat	A GVH reakcióban szenvedő és kontroll egerek relatív nyirokszerv súlyai 103
6. táblázat	Radionuclidometrias mérések eredményeinek átlagértékei a GVH reakcióban szenvedő egerek esetében 105
7. táblázat	ATS-val kezelt és kontroll egerek relatív nyirokszerv súlyai 114
8. táblázat	Radionuclidometrias mérések eredményeinek átlagértékei az ATS kezelésben részesült és kontroll egerek esetében 116
9. táblázat	A DBD kezelésben részesült és kontroll egerek relatív nyirokszervsúlyai 124

	oldal
10. táblázat Radionuclidmetria mérések eredményeinek átlagértékei a DDD kezelésben részesült és kontroll egerek esetében	127
11. táblázat Az újszülöttkorban thymuszirtott, a csiramentesen felnevelt és a károsított lymphoid rendszerű egerek csontelváltozásainak összehasonlítása	146

I R O D A L O M J E G Y Z É K

1. Aichrot P., Branfoot A.C., Huskisson B.C.,
Loughridge L.W.:
Destructive joint changes following kidney
transplantation
J. Bone and Joint Surgery
53-B/3, 488-494, 1971
2. Barnett E., Nordin B.E.C.:
The radiological diagnosis of osteoporosis.
A new approach.
Clin. Radiol. 11, 166-174, 1960
3. Basch K.:
Über Ausschaltung der Thymusdrüse
Wiener Kl. Wochrft. 26/31, 893-896, 1903
4. Basch K.:
Bemerkungen zu Rudolf Fischl's Beiträge zur
Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation
bei jungen Tieren
Zschrft.f.exp.Path. 2, 195-198, 1905
5. Basch K.:
Beiträge zur Physiologie und Pathologie
der Thymus
Jahrbuch f. Kinderheilk. 64, 285-335, 1906
6. Basch K.:
Zur Exstirpation beim jungen Huhn
Monatschrft.f.Kinderheilk. 7, 541-545, 1908
7. Basch K.:
Zur Physiologie der Thymusdrüse
Lotos 56, 154-162, 1908

8. Bealnear M., Wilson R.:
Histological comparison of the thymus of
germ-free /axenic/ and conventional CFW
mice
Anat.Record. 154, 261-274, 1966
9. Berek L.:
A method for osseal radionuclimetric
measurements in mice experiments
Experientia 25, 633-634, 1969
10. Berek L.:
Osseal radionuclimetric measurements in
experimental immunodepressive state
Book of Abstracts of XIIth International
Congress of Radiology
Tokyo 1969, P.: 294
11. Berek L.:
Immunsuppressiv kezelések során észlelt
csontelváltozások klinikai tapasztalatok
alapján
in: Transplantation Immunologia
Akadémia Kiadó Budapest, 1970. 185. és 193. old.
12. Berek L., Gefferth K., Bános Zs., Anderlik P.,
Bzeri I., Aszódi K.:
A csecsemőkori strophia csontelváltozásainak
immunológiai vonatkozása
Gyermekgyógyászat 20, 460-465, 1969
13. Berek L., Gefferth K., Bános Zs., Anderlik P.,
Bzeri I., Aszódi K.:
Über die immunologischen Beziehungen der
Knochenveränderungen bei der Säuglingsatrophie
Acta Ped.Acad.Sci.Hung. 11/1, 51-57, 1970

14. Caffoy J., di Liberti Ch.:
Acute atrophy of the thymus induced by
adrenocorticosteroids observed
roentgenographically in living human
infants
Am.J.Roent. 82/3, 530-540, 1959
15. Cooper A.F.:
The Anatomy of the Thymus Gland
London. Longman 1832
cit.: Julesz. N° 44.
16. Cozzolino O.:
Interno agli affetti dell' estirpazione
del timo nei giovani conigli
Pediatrics 1, 144-156, 1903
17. Cozzolino O.:
Deformazioni dello scheletro degli arti
nei giovani conigli in seguito all'
ablazione del timo
Pediatrics 1, 620-624, 1903
18. Cruce R.L., Blennerhassett J., Macdonald F.R.,
McClellan L.D., Dossator J.:
Aseptic necrosis following renal transplantation
J.Bone and Joint Surg. 50-A/8, 1577-1589, 1968
19. Drury R.A.B., Wallington E.A., Cameron R.:
Charleton's Histological Technique
IVth Edition
Oxford University Press
New York - Toronto, 1967. P.: 210-213.
20. Duker P., Miller J.F.A.P., Sacquet E.:
The immunological responsiveness of germ-free
mice thymectomized at birth
II. Lymphoid tissue and histopathology
Clin.Exp.Immunol. 3, 191-212, 1968

21. Fischer D.S., Bickel W.H.:
Corticosteroid induced avascular necrosis
J. Bone and Joint. Surg. 53-A/5, 859-873, 1971
22. Fischl R.:
Experimentelle Beiträge zur Frage der
Bedeutung der Thymusexstirpation bei
jungen Tieren
Zschrft. f. exp. Path. u. Ther. 1, 388-407, 1905
23. Fischl R.:
Über die Folgen der Thymusexstirpation
bei jungen Hühnern
Monatschrift f. Kinderheilk. 5, 329, 1907
cit.: Park-McClure N° 75.
24. Friedleben A.:
Die Physiologie der Thymusdrüsen in Gesundheit
und Krankheit vom Standpunkte experimenteller
Forschung und klinischer Erfahrung
Frankfurt am Main Lit. Anstalt 1858. P.: 156-162
25. Galenus.:
Opera omnia. - Lipsiae Cnobloch 1821-23.
cit.: Julessz. N° 44.
26. Geffert K.:
Röntgen vizsgálatok atrophias caecumok
csontjain
in: A caecumkori sorvadás kérdései
Mívelt Nép Kiadó, Budapest. 1956. 140-144 old.
27. Geffert K.:
Személyes közlés 1972.
in press.

28. Glosser G.:
Wilhelm Conrad Röntgen und die Geschichte
der Röntgenstrahlen. - Zweite Auflage. -
Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg
1959. S.: 22 und 29.
29. Glinstedt G.:
Bakterienfreie Meerschweinchen
Aufzucht, Lebensfähigkeit und Wachstum,
nebst Untersuchungen über lymphatische Gewebe
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl. 30, 1-295, 1936
30. Gordon H.A.:
Morphological and physiological characterization
of germ-free life
Ann. N.Y. Acad. Sci. 78, 208-220, 1959
31. Gordon H.A., Voetsman B.S.:
Morphological studies in germ-free albino rats
Anat. Record. 137, 65-70, 1960
32. Graef 1671.:
cit. Jules. N° 44.
33. Gray J.G., Monaco A.F., Wood H.L., Russel P.S.:
Studies on heterologous antilymphocyte serum
in mice
I. In vitro and in vivo properties
J. Immunol. 96, 217-228, 1966
34. Hammer J.A.:
Fünfzig Jahre Thymusforschung
Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte
19, 1-274, 1909
35. Hammer J.A.:
Die Mesenchymthymus in Gesundheit und Krankheit.-
Ergebnissen der numerischen Analyse von mehr als
1000 menschlichen Thymusdrüsen
Fl. 1. Bd. 6. Leipzig 8, 1926
cit. Jules. N° 44.

36. Harrington K.D., Murray W.R., Kouns S.L.,
Heiser F.C.:
Avascular necrosis of bone after renal
transplantation
J. Bone and Joint Surg. 53-A/2, 203-215, 1971
37. Hassel A.H.:
Microscopical Anatomy of Human Body in Health
and Disease. - London. - 1849
cit.: Julesz. N° 44.
38. Hart C., Nordmann O.:
Experimentelle Studien über die Bedeutung
der Thymus für den tierischen Organismus
Berl. Klin. Wschrft. 47, 814-817, 1910
39. Howard J.G., Woodruff H.F.A.:
Effect of the graft versus host reaction on
the immunological responsiveness of the mouse
Proc. Roy. Soc. 154, 532-639, 1961
40. Ijasa S., Yamano T.:
The spleen of germ-free animals.
Adv. in Germ-free Research and Gnotobiology.
Ed. M. Miyakawa., T.D. Luckey 1968.
41. Mc. Intire K.R., Sell S., Miller J.F.A.P.:
Pathogenesis of the postnatal thymectomy
wasting syndrome
Nature 204, 151-153, 1964
42. Jones K.:
Antilymphocytic antibody. A review.
Clin. Exp. Immunol. 2, 615-631, 1967

43. Jankovic B.D., B.H. Wakeman., B.G. Arnason.:
Role of the thymus in immune reactions in rats.
I. The immunologic response to bovin serum albumin /antibody formation, Arthus reactivity, and delayed hypersensitivity/ in rats thymectomized or splenectomized at various times after birth
J.Exptl.Med. 116, 159-176, 1962
44. Julesz H.:
A neuroendocrin betegséggek kórtana és diagnosztikája
Akadémia Kiadó Budapest, 1957. P.: 701.
45. Kercel-Fronius Ü., Varga P.:
A csecsemőkori sorvadás
EM. Kiadó Budapest, 1953.
46. Klose H., Vogt H.:
Klinik und Biologie der Thymusdrüse
Beiträge zur Klin.Chir. 69, 1-200, 1910.
47. Klose H.:
Chirurgie der Thymusdrüse
Ergebn.D.Chir.u.Orthop. 9, 274-423, 1914
48. Klose H.:
Thymusdrüse und Rachitis
Zbl.f.allg.Path.u.path.Anat. 25, 1-5, 1914
49. Koltay M., Virág I., Bános Zs., Anderlik P., Székely I.:
Interaction of graft versus host reaction and lymphocytic choriomeningitis infection in mice
Experientia 24, 63-65, 1968

50. Lance E.H.:
The selective action of antilymphocyte serum
on recirculating lymphocytes:
A review of the evidence and alternatives
Clin.exp.Immunol. 6, 789-802, 1970
51. Mac Lennan A.:
An experimental investigation into the
function of the thymus gland
Glasgow Med. J. 70, 97-106, 1968
52. Mándi B., Hadházy Cs., Mándi A., Glant F.:
Effect of postnatal thymectomy on enchondral
ossification
Acta Morph.Acad.Sci.Hung. 19/3, 259-268, 1971
53. Matti H.:
Untersuchungen über die Wirkung experimenteller
Ausschaltung der Thymusdrüse
Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie
der Thymus
Mitt.a.d.Grenzgeb.d.Med.Chir. 24, 655-821, 1912
54. Matti H.:
Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse
Ergebn.d.inn.Med.u.Kinderheilk. 10, 1-145, 1913
55. Mendel F.:
Thymusdrüse und Rachitis
Munch.Med.Wschrft. 4, 134-136, 1902
56. Nettenheimer H. von.:
Zum Verhalten der Thymusdrüse in Gesundheit
und Krankheit
Jahrbuch f. Kinderheilk. 46, 55-94, 1898
57. Miller J.F.A.P.:
Immunological function of thymus
Lancet 2, 719-749, 1961

58. Miller J.F.A.P.:
Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse
Proc.Roy.Soc.B. 156, 415-428, 1962
59. Miller J.F.A.P., Dukor P., Grant G., Sinclair H.H.St.G., Saccugi E.:
The immunological responsiveness of germ-free mice thymectomized at birth
I. Antibody production and skin homograft rejection
Clin.Exp.Immunol. 2, 531-542, 1967
60. Miller J.F.A.P., Marshall A.H.E., White R.G.:
Immunological significance of the thymus
Adv. in Immunology. Vol.2, 111-162, 1962
61. Miller J.F.A.P., Coombs D.:
Current concepts of the immunological function of the thymus
Physiol.Rev. 47, 437-520, 1967
62. Miller J.F.A.P.:
Effect of thymic ablation and replacement in: The Thymus in Immunology.
Ed. by E.A.Good and A.E.Gabrielsen
New York Hoeber-Harper 1964. P: 436-460.
63. Miller J.F.A.P.:
Studies on mouse leukaemia
The role of thymus in leukemogenesis by cell-free leukaemic filtrates
Br.J.Cancer 14, 93-98, 1960
64. Miyakawa H.:
The lymphatic system of germ-free guinea pigs
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78, 221-236, 1959

65. Nicolseff L.:
Influence de l'inanition sur la morphologie
des organes infantiles
Presse Medicale 2, 1007-1009, 1923
66. Nordin B.B.C., Young H.H., Bently B., Sykes J.:
Progress in Methods of Bone Measurements
Washington D.C. 1970
67. Nordmann O.:
Experimentelles und Klinisches über die Thymusdrüse
Deutsche Med. Wochrft. 40, 1702-1703, 1914
68. Pappenheimer A.M.:
The effects of early extirpation of the thymus
in albino rats
J. Exp. Med. 19, 319-338, 1914
69. Pappenheimer A.M.:
Further experiments upon the effects of
extirpation of the thymus in rats, with special
references to the alleged production of rachitic
lesions
J. of exp. Med. 20, 477-494, 1914
70. Pappenheimer A.M.:
Über Thymusausschaltung bei weissen Ratten
Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 25, 249-250, 1914
71. Park E.A., Mc. Clure R.D.:
The results of thymus extirpation in the dog
Am. J. Dis. Children 18, 317-321, 1919
72. Farrott D.H.V.:
Strain variation in mortality and runt disease
in mice thymectomized at birth
Transplant. Bull. 29, 102-104, 1962

73. Parrott D.H.V., East J.:
Role of the thymus in neonatal life
Nature 195, 347-348, 1962
74. Peterson R.D.A., Kelly W.D., Good R.A.:
Ataxia teleangiectasia: its association with
a defective thymus immunological deficiency
disease and malignancy
Lancet 1, 1189-1193, 1964
75. Petrányi Gy.:
Cytostaticumok immunosuppressív hatásainak
összehasonlító vizsgálata immunológiai mo-
delleken
Kandidátusi értekezés. Budapest, 1968
76. Platter F.:
Observationum in hominis affectibus pleurique
alvi tres
Banilea, L. König 1614.
cit.: Jahresz. N^o 44.
77. Raff M.C.:
T and B lymphocytes in mice studied by using
antiserum against surface antigenic markers
Am.J.Pathology 65, 467-478, 1971
78. Rang M.:
The Growth Plate and its Disorders
E. and S. Livingstone Ltd.
Edinburgh and London 1969. P.: 1,9,23,30.
79. Ranski., Tandler J.:
Über Thymusexstirpation
"Offizielles Protokoll der K.K. Gesellschaft
der Aerzte in Wien"
Sitzung vom 25. Juni 1909.
Wiener Klin.Wschrft. 27, 979-980, 1909.

80. Henton J.H., Robertson H.E.:
Thymectomy and its relationship to rickets
J.Path. and Bacteriol. 21, 1-13, 1916
81. Hestelll D.A.:
De thymo observationes anatomico-physiologico-
pathologicae
Tricini regii ex Typogr. Fusi et soci.
1845. P.: 46.
cit.: Friedleben, N^o 24.
82. Ritter H.B., Oleson J.J.:
Combined histochemical staining of acid
mucopolysaccharides and 1,2 glycol groupings
in paraffin sections of rat tissues
Am.J.Path. 26, 639-644, 1950
83. Roosa R.A., Wilson D.B., Defendi V.:
Effect of thymectomy on hamsters
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 118, 584-590, 1965
84. Röntgen W.C.:
Über eine neue Art von Strahlen
Sitzungsberichte der Physik.
Med.Gesellschaft zu Würzburg. 1895. P.: 132-141.
85. Ruvach F.: 1736
cit.: Julens, N^o 44.
86. Sherman J.D., Adner H.H., Demochok V.:
Effect of thymectomy on the golden hamster
/Mesocricetus auratus/ I. Wasting disease
Blood 22, 252-271, 1963
87. Siffert R.S.:
The growth plate and its affections
J.Bone and Joint Surgery. 48-A/3, 546-563, 1966

88. Silvermann W.A., Day R.L., and Blodi F.C.:
Inhibition of growth and other effects of ACTH
in premature infants
Pediatrics 6, 177-190, 1951
89. Simonsen M.:
Graft Versus Host reactions
Their natural history and applicability
as tool of research
Progr. Allergy 6, 349-467, 1962
90. Singleton E.B., Colquhoun J., Harle T.S.,
Wiley J.E., Leatherman L.L., Rochelle D.S.,
Cooley A.A.:
Radiological evaluation of cardiac transplantation
Am. J. Roent. Rad. Ther. and Nucl. Med.
103/1, 1-11, 1970
91. Smythe P.M., Schonland H., Brereton-Stiles G.G.,
Coccardia H.M., Grace J.H., Loening V.B.H.,
Maroyane A., Parent M.A., Vos G.H.:
Thymolympathic deficiency and depression of
cell-mediated immunity in protein-calorie
malnutrition
Lancet 2, 939-944, 1971
92. Soli U.:
Modifications du developpement des os chez les
animaux prives de thymus
Arch. Ital. de Biol. 52, 217-224, 1909
93. Soli U.:
Sulle modificazioni dello sviluppo delle ossa
negli animali stinazzati
Pathologica 1/12, 283-289, 1909
94. Schmer A., Flürcken H.:
Über die Function der Thymus
*Sitzungsber. d. phys.-med.
Gesellschaft zu Würzburg* 3, 45-48, 1908

95. Sommer A., Flürcken H.:
Über die Funktion der Thymus
Sitzungsber.d.phys.-med.
Gesellschaft zu Würzburg 4, 49-50, 1908
96. Szeri I., Bános Zs., Anderlik P., Balázs M.,
Földes F.:
Pathogenesis of the wasting syndrome
following neonatal thymectomy
Acta microbiol.Acad.Sci.Hung. 13, 255-262, 1966
97. Szeri I., Bános Zs., Anderlik P., Berecz L.:
A thymus szerepe a csöcsenőkori atrophikák
pathogenesisében
Gyermekgyógyászat 20, 466-471, 1969
98. Szeri I., Alföldy Z., Bános Zs., Anderlik P.:
Dianhydroculcit kezelés és lymphocytás choric-
meningitis vírusfertőzés kúrcsúhatása egerekben
Előadás a MFT Immunológiai Sectiojának
XVII. ülésén. Debrecen, 1971
99. Takátsy Gy.:
The use of spiral loops in serological and
virological micromethods
Acta microbiol.Acad.Sci.Hung. 3, 191-197, 1955
100. Farull L., Lo Monaco D.:
Ricerche sperimentali sul timo
Bull.d.r.Accad.Med.di Roma 23, 311-401, 1897
101. Thorbecke G.J.:
Some histological and functional aspects of
lymphoid tissue in germ-free animals
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78, 237-246, 1959
102. Vesalius A.:
De humani corporis fabrica Berlileae
Operini 1543.
cit.: Julez. N^o 44.

103. Virtama P., Helelä T.:
Radiographic measurements of cortical bone
Acta Radiologica Suppl. 293. 1-268, 1969
104. Wilson R., Bealmeas M., Sobonya R.:
Growth and regression of the germ-free
/axenic/ thymus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 97-99, 1965
105. Wilson R., Sjodin K., Bealmeas M.:
Absence of wasting in thymectomized germ-free
/axenic/ mice
Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 117, 237-239, 1964