

Über die immunologischen Beziehungen der Knochenveränderungen bei der Säuglingsatrophie

Von

L. BEREK, K. GEFFERTH, Zsuzsanna BÁNOS, Piroška ANDERLIK, Ilona SZERI und K. ASZÓDI

Orthopädische Klinik, Mikrobiologisches Institut,
und I. Kinderklinik der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 15. September 1969)

Es wurde eine röntgenologische Ähnlichkeit der Knochenveränderungen bei der Säuglingsatrophie, und bei der nach neonataler Thymektomie entstehenden experimentellen Atrophie, die wasting disease festgestellt. Der Zusammenhang zwischen den beobachteten Veränderungen und der Thymusfunktion wird besprochen.

Die Säuglingsatrophie ist ein komplexer Krankheitszustand, in dem zahlreiche bekannte und unbekannt Wechselwirkungen zur Geltung kommen. In der einschlägigen Literatur trifft man diesbezüglich mehrere unentschiedene Fragen an [9]. In vorliegender Arbeit möchten wir uns von den Wechselwirkungen mit jenen Knochenveränderungen und deren experimentellen Beziehungen befassen, die der Atrophie zugeschrieben bzw. mit dieser in Zusammenhang gebracht werden können [1—4, 6, 15].

Im Laufe der experimentellen Beobachtung immunbiologischer Antworten kann man an Mäusen, die neonatal thymektomiert wurden und vom darauffolgenden wasting Syndrom befallen waren, außer der Entwicklungsstörung des Immunmechanismus beachtenswerte makro- und mikromor-

phologische Veränderungen beobachten [1—4, 10—12, 15]. Aufgrund dieser Beobachtung vermuteten wir eine Ähnlichkeit zwischen dem atrophischen Zustand, der sich nach Infektionen bei Früh- und Neugeborenen entwickelt, und dem wasting Syndrom [1, 2, 3, 15, 16]. Es tauchte zugleich der Gedanke auf, daß die beim wasting Syndrom beobachteten [1, 2, 4] und auch bei der Säuglingsatrophie gefundene Knochenveränderungen [6] eine gewisse Parallelität annehmen lassen [1, 2, 3]. Die Erforschung dieser Parallelität kann zugleich den widersprechenden Zusammenhang zwischen Thymus und Knochensystem erklären [7].

Unser Untersuchungsmaterial bildeten 45 an Atrophie leidende Säuglinge, im Alter von 2 bis 20 Monaten, deren Entwicklungsquotient zwischen

50 und 80 war. Die an den Knochen dieser atrophischen Säuglinge vorliegenden bedeutendsten röntgenmorphologischen Veränderungen bezogen sich auf das Längenwachstum der Knochen, die Spongiosastruktur, die Ausdehnung der Kortikalis und der Epiphysenlinie, den Kalziumgehalt der Knochen und schließlich auf den

Struktur und ihre Verdünnung auf. Auch eine periosteale Auflagerung ist mitunter vorhanden. Die Epiphysenlinie erhält einen Eindruck, ist verbreitert, ungleichmäßig und verläuft nicht glatt. Wir konnten auch eine dermaßen verbreiterte Ossifikationslinie beobachten, wie sie bei der C-Hypovitaminose vorkommt, ob-

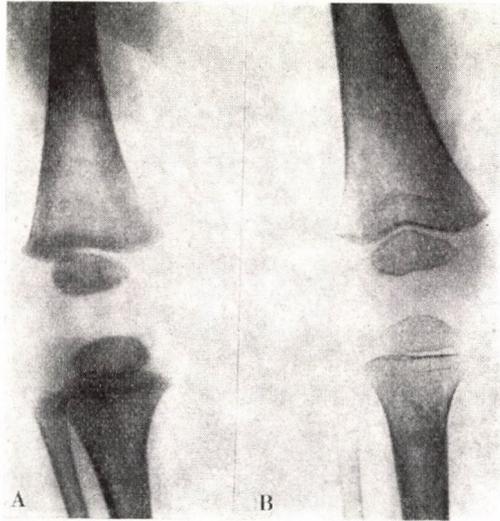


ABB. 1/A. Kniegelenkaufnahme eines gesunden Säuglings. Knochenstruktur und Kortikalis normal; normale Weichteilmasse und Hautfalten

ABB. 1/B. Kniegelenkaufnahme eines atrophischen Säuglings. Atrophische Knochenstruktur, dünnere Kortikalis, verringerte Fettpolstermasse und Muskelschatten, zahlreiche Hautfalten

Erscheinungszeitpunkt der Knochenkerne.

Das Längenwachstum der Röhrenknochen atrophischer Säuglinge war im Vergleich zu den normalen fast immer retardiert, mitunter konnte man sogar einen völligen Stillstand beobachten. Die Spongiosastruktur ist ungeordnet, verschwommen, schwer entnehmbar, besonders in den Knochen der unteren Extremität. Die Kortikalis weist oft eine inhomogene

wohl skorbutähnliche klinische Symptome nicht anwesend waren. Die Verringerung des Kalziumgehaltes konnten wir an sämtlichen Knochen wahrnehmen, während sich in anderen Fällen die Intensitätsverringerng des Kalziumschattens auf Rippen und Wirbel lokalisierte. Die Ossifikationskerne erschienen im allgemeinen später. Diese schweren Veränderungen konstatierten wir hauptsächlich bei atrophischen Säuglingen, die schon

seit langer Zeit in Pflege genommen waren. (Abb. 1/a, 1/b.)

Die Atrophisierung des Thymus während der Säuglingsatrophie, ist wohlbekannt [9]. Laut unseren Beob-

schen Thymusfunktion und Wachstum bzw. Knochensystem ein Zusammenhang bestehen müsse. Diese Frage beschäftigt seit langem die Forscher; die Mitteilung der widersprechenden

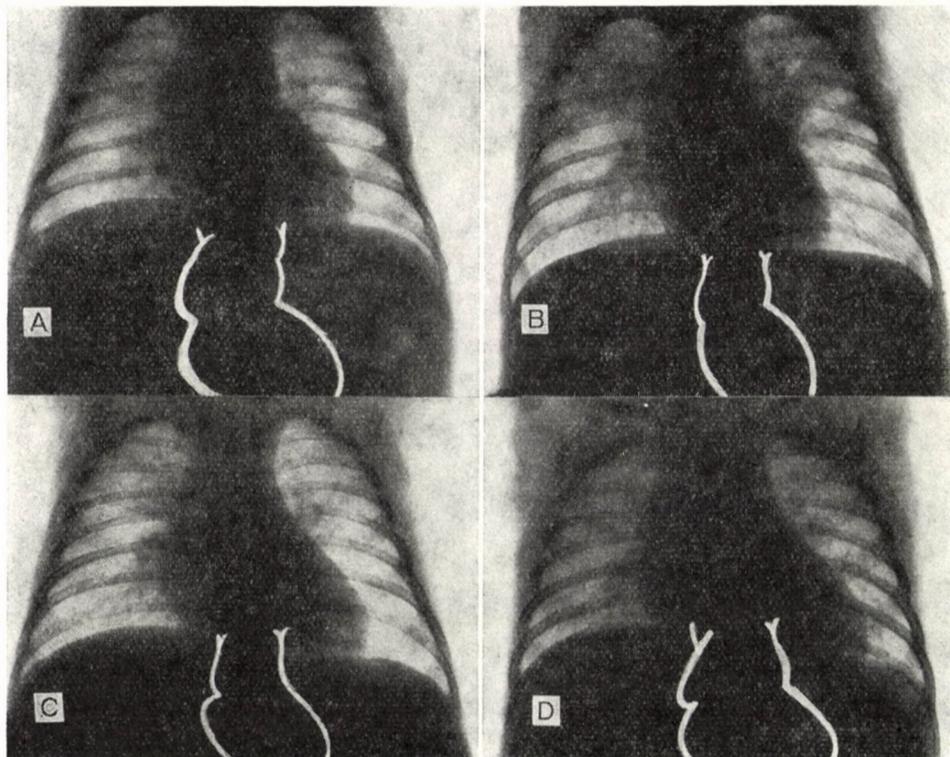


ABB. 2. Thoraxaufnahme eines 4 Monate alten Säuglings. Thymusregression (Atrophie) während der Bronchopneumonie beider Oberlappen (Bild 2/A, 2/B) »Normalisierung« des Thymusschattens während der Rekonvaleszenz (Bild 2/C, 2/D)

achtungen weist der Thymus in Fällen infektiöser Erkrankung eine Regression auf [3] und »normalisiert« sich während der Rekonvaleszenz (Abb. 2).

Die gleichzeitige Beobachtung der beschriebenen Knochenveränderungen und der Thymusatrophie erweckte mit Recht den Gedanken, daß zwi-

chen Daten greift bis zum Anfang unseres Jahrhunderts zurück.

Ebenfalls seit langem wird es vermutet, daß des Thymus in der Entwicklung des Immunmechanismus eine wichtige Rolle spielt. Die Thymektomie verursachte dagegen keine oder nur geringe Veränderungen der Immunantworten [7].

Was den Beweis der immunologischen Funktion des Thymus anbelangt, bedeuteten MILLERS Untersuchungen [11, 12] eine grundlegende Wendung; er fand, daß sich nach neonataler Thymektomie ein immunologischer Areaktivitätszustand einstellt und ein eigenartiger atrophischer Zustand, die »wasting disease« ent-

chondralen bzw. endochondralen Ossifikation beobachtet werden kann [1—4, 15].

Auf den Röntgenaufnahmen thymektomierter und sham-thymektomierter Tiere wurde beobachtet, daß die Röhrenknochen der thymektomierten Tiere auffallend kürzer waren. Die Durchmesser dieser Röhren-

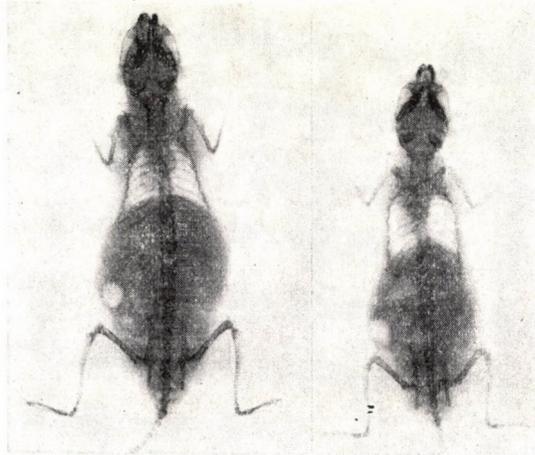


ABB. 3. Röntgenaufnahmen einer 7 Wochen alten pseudo-ektomierten inbred Maus (3/a) und ihrer thymektomierten Brutschwester (3/b)

wickelt. Die Maus bleibt in der Entwicklung zurück, ihr Fell wird struppig, die Haut dermatitisartig, sie nimmt eine charakteristische buckelige Körperhaltung ein, leidet an Diarrhoe und geht innerhalb 2 bis 3 Wochen ein. Bei der Sektion findet man eine Atrophie des Lymphapparates, der Milz und der Lymphknoten, unter dem Mikroskop sieht man keine Follikelzeichnung [11, 12].

Vorgehend berichteten wir darüber, daß im wasting Syndrom, im Zustand der ausgeprägtesten Atrophie eine schwere generalisierte Knochenatrophie mit Retardation der en-

knochen sind kleiner, die Kortikalis auffallend dünner, die Spongiosastruktur ungeordnet und verschwommen, die Kalziumintensität bedeutend verringert (Abb. 3.). Diese Beobachtungen wurden auch mit Radiometrie bestätigt. Es konnte auch festgestellt werden, daß diese Tiere, im Vergleich zu ihren gleichaltrigen sham-thymektomierten Brutschwestern, in der 6. bis 7. postoperativen Woche eine 22%ige longitudinale, eine 16%ige diametrische und eine 45%ige kortikale Retardation aufwiesen. Eine ähnliche osseale Retardation kann man bei Mäusen mit

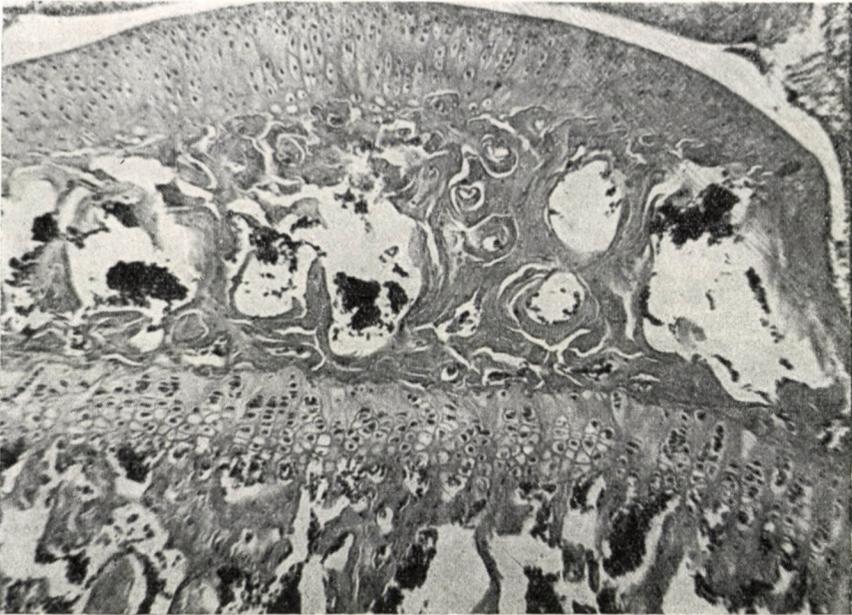


ABB. 4. Mikrophotogramm der distalen Epiphyse des Femurs einer 7 Wochen alten pseudo-ektomierten C3H inbred Maus. — HE, 25 ×

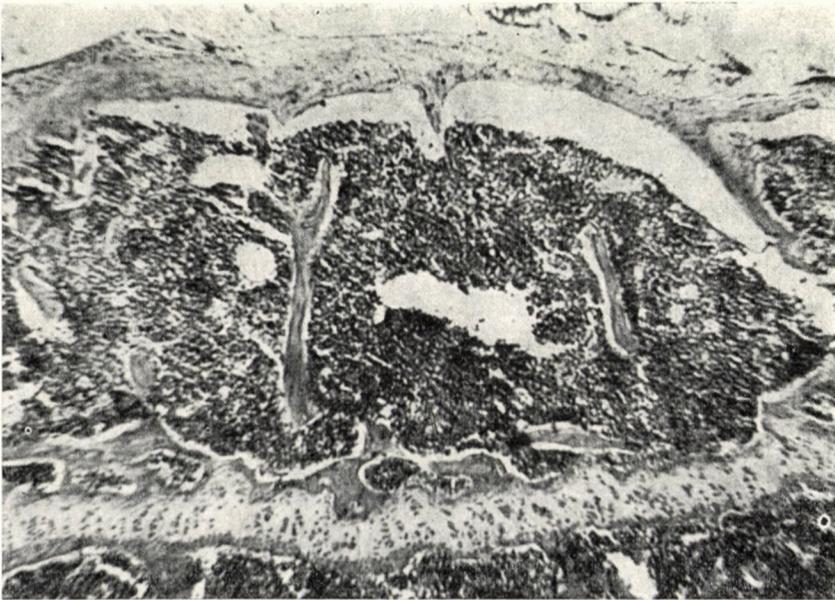


ABB. 5. Histologisches Bild der distalen Epiphyse des Femurs einer 7 Wochen alten, neonatal thymektomierten C3H inbred Maus von derselben Brut. HE, 25 ×

wasting Syndrom schon in der 3. postoperativen Woche beobachten.

In der distalen Epiphyse des Femurs — wo das Wachstum am raschesten vor sich geht — waren bei den Mäusen mit wasting Syndrom in der Epiphyse nur 2 bis 3 unregelmäßige, verdünnte Knochenbalkenfragmente vorhanden. Der Gelenkknorpel war verschmälert, seine Struktur unregelmäßig, an der Wachstumsknorpelscheibe war keine oder nur eine geringe Ossifikation zu beobachten. In der Knochensubstanz der Metaphyse sind die Knochenbalken auch ausdrücklich dünner, mit der extremen Verringerung ihrer Zahl. Die Richtungsbalken verweilen meistens im knorpeligen Zustand, an den Rändern sieht man keine, oder nur eine geringe osteoblastische Aktivität. Die Kortikalis der Diaphysen ist auffallend verdünnt (Abb. 4, 5).

Aufgrund unserer Beobachtungen besteht zwischen den Knochenveränderungen bei Säuglingsatrophie und bei wasting disease eine röntgenologische Ähnlichkeit.

Die Sektions- und experimentellen Beobachtungen ergaben, daß zur Zeit der Atrophie auch in den endokrinen Drüsen Veränderungen vorhanden sind. KAISER und FÜLÖP beobachteten in der Adenohypophyse atrophischer Säuglinge eine verringerte Zahl von Azidophilzellen bei gleichzeitiger Atrophie anderer Endokrinorgane. Gleichzeitig stellten sie die Volumenverringerung dieser Zellkerne fest [8, 5]. LAW und Mitarbeiter fanden bei Mäusen mit wasting Syndrom eine Verringerung des Kern- und

Zytoplasmavolumens der Zellen der Adenohypophyse [10]. PIERPAOLI und SORKIN beobachteten bei neonatal thymektomierten Mäusen eine Degranulation der Azidophilzellen der Hypophyse. Nach Injizierung von Anti-Maus-Hypophysen-Hasenserum in Mäuse sowie nach Verabreichung von ASTH (Antisomatotrophormon) entwickelte sich das wasting Syndrom [13, 14].

Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß für die Störung der verschiedenen hormonalen Einwirkungen das Fehlen der Thymusfunktion verantwortlich gemacht werden kann.

Vergleichen wir unsere klinische und experimentelle Beobachtungen miteinander und mit den Angaben der Literatur, so scheint eine beachtenswerte Ähnlichkeit zwischen dem klinischen Bild der Säuglingsatrophie und den Symptomen des wasting Syndroms, ferner zwischen den Knochenveränderungen beider Zustände zu bestehen. Es dürfte angenommen werden, daß das Fehlen der Thymusfunktion außer den Entwicklungsstörungen des Immunmechanismus auch für die Ossifikationsstörungen verantwortlich ist. Der Thymus spielt wahrscheinlich auch in der Produktion des STH eine Rolle. Aufgrund unserer Beobachtungen können wir noch hinzufügen, daß zur Erforschung des Zusammenhanges zwischen Thymus und Knochensystem die neonatale Thymektomie geeignet ist.

Wir danken Frl. Ádámfia, Frl. M. Barbie und Frau B. Kozma für ihre wertvolle technische Mitwirkung.

LITERATUR

1. BEREK, L., BÁNOS, Zs., SZERI, I., ANDERLIK, P., ASZÓDI, K.: Újszülöttkorban thymusirtott egerek csontelváltozásai. Kísér. Orvostud. **20**, 240 (1968).
2. BEREK, L., BÁNOS, Zs., SZERI, I., ANDERLIK, P., ASZÓDI, K.: Osseal changes in mice following neonatal thymectomy. *Experientia* (Basel) **24**, 721 (1968).
3. BEREK, L., BÁNOS, Zs., ANDERLIK, P., SZERI, I., ASZÓDI, K., GEFFERTH, K.: A csecsemőkori atrophia csontelváltozásainak immunológiai vonatkozása immundepressziós modellkísérletben. *Magy. Pediat. Kongresszusi különszám* 1968, S. 46.
4. BEREK, L.: A method for osseal radiomicrometric measurements in mice experiments. *Experientia* (Basel) **25**, 633 (1969).
5. FÜLÖP, T., KAISER, É.: Magvolumetriás vizsgálatok csecsemőkori sorvadás kapcsán. *Orv. Hetil.* **97**, 658 (1956).
6. GEFFERTH, K.: Röntgen vizsgálatok atrophias csecsemők csontjain. In: *A csecsemőkori sorvadás kérdései*. Művelt Nép. Budapest 1956, S. 140—144.
7. HESS, M. W.: *Experimental Thymectomy: Possibilities and Limitations*. Springer, Berlin 1968.
8. KAISER, É.: Atrophia okozta elváltozások a hypophysisben. *Gyermekgyógyászat* **4**, 1 (1953).
9. KERPEL-FRONIUS, Ö., VARGA, F.: A csecsemőkori sorvadás. *Egészségügyi Kiadó*, Budapest 1953, S. 141—147.
10. LAW, L. W., DUNN, T. B., TRAININ, N., LEVEY, R. H.: Studies of thymic function. In: *The Thymus*, eds. DEFENDI, V. and METCALF, D. Wistar Institute Press, Philadelphia 1964, S. 117.
11. MILLER, J. F. A. P.: Immunological function of the thymus. *Lancet* **2**, 748 (1961).
12. MILLER, J. F. A. P.: Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. *Proc. roy. Soc. B.* **156**, 415 (1962).
13. PIERPAOLI, W., SORKIN, E.: Relationship between thymus and hypophysis. *Nature* (Lond.) **215**, 834 (1967).
14. PIERPAOLI, W., SORKIN, E.: Hormones and immunologic capacity. *J. Immunol.* **101**, 1036 (1968).
15. SZERI, I., BÁNOS, Zs., ANDERLIK, P., BEREK, L.: A thymus szerepe a csecsemőkori atrophiaák pathogenesisében. *Magy. Pediat. Kongresszusi különszám* 1968, S. 47.
16. SZERI, I., BÁNOS, Zs., ANDERLIK, P., BALÁZS, M., FÖLDES, P.: Pathogenesis of the wasting syndrome following neonatal thymectomy. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **13**, 255 (1966).

Dr. L. BEREK

Sallai I. u. 37.

Budapest XIII., Ungarn