

305707

VIL 9
ISSN 0019-1442

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

XXXIX. ÉVFOLYAM
273—320 OLDAL

7

BUDAPEST 1986. JÚLIUS

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A MAGYAR IDEG- ÉS ELMEORVOSOK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR IDEGSEBÉSZEK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR ELEKTROENCEPHALOGRAPHIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR PSZICHIÁTRIAI TÁRSASÁG KOZLÖNYE

Főszerkesztő: Tariska István

Felelős szerkesztő: Tringer László

Szerkesztőségi titkár: Bitter István

Szerkesztőbizottság: Csanda Endre, Horányi Béla, Huszák István, Magyar István,
Méri F. Tibor, Molnár László, Obál Ferenc, Orosz Éva, Pálffy György, Pataky István,
Pásztor Emil, Pollner György, Szilárd János, Szinétár Ernő

Kéziratokat, leveleket kérjük dr. Tringer László, 1082 Budapest, Nap u. 25.
címe küldeni. Telefon: 142-641

TARTALOM

<i>Csorba János dr., Zöld Bálint dr., Ábrahám Ibolya és Uzsocki Borbála: Neurocitizmus vizsgálata gyógytestnevelésre kötelezett serdülőknél</i>	273
<i>Németh György, Hegedűs Katalin és Molnár László: A locked-in syndrome</i>	279
<i>Bagdy György dr., Bitter István dr., Perényi András dr., Szádóczky Érika dr. és Arató Mihály dr.: A prolaktin válasz a szérum dopamin-β-hidroxiláz aktivitás, a mellékhatások, az íráspróba és a gyógyszerkoncentráció alakulásának vizsgálata egyszeri dózis haloperidol után</i>	288
<i>Horváth Éva dr.: Lábrika-hypertrophiával járó Kugelberg—Welandér betegség</i> 294	
<i>Dávid Károly, Gallyas Ferenc, Mérei F. Tibor, Vető Ferenc és Horváth Anna: A gliafibrillaris saví fehérje immunhisztológiai feltűntetésének jelentősége a központi idegrendszer gliá-eredetű daganatainak kórisméjében</i>	299
<i>Hegedűs Katalin dr. és Molnár Péter dr.: Az intracranialis nagy artériák rácsrostjainak és egyéb kötőszövetes elemeinek változásai az életkor előrehaladtával</i> 305	
<i>Méri F. Tibor és Vető Ferenc: A „methcarn” fixáló javítja a gliafibrillaris savanyú fehérje szövetmetseten való feltűntethetőségét</i>	318

CONTENTS

<i>J. Csorba, B. Zöld, Ibolya Ábrahám and Borbála Uzsocki: Study of Neurocity in Odolscents Obljed to Hygienical Gymnastic Department of Psychiatry</i>	273
<i>Gy. Németh, Katalin Hegedűs and L. Molnár: The Locked in Syndrome</i>	279
<i>Gy. Bagdy, I. Bitter, A. Perényi, Erika Szádóczky and M. Arató: Investigation of Prolactin Response, Serum Dopamine-β-hydroxylase Activity, Side Effects, Writing Test and Changes in Drug Concentration after One Single Dose of Haloperidol</i>	288
<i>Éva Horváth Dr.: Kugelberg-Welandér s Disease with Leg-Calf's Hypertrophy</i> 294	
<i>Károly Dávid, Ferenc Gallyas, Tibor, F. Mérei, Ferenc Vető and Anna Horváth: Significance of Immunohistochemical Demonstration of Acid Gliafibrillar Protein in Diagnosis of Glial-origin Tumors of the Central Nervous System</i> 299	
<i>Katalin Hegedűs, Dr. and Péter Molnár, Dr.: Alterations in the Reticular Fibres and Other Connective Tissue Elements of the Intracranial Large Arteri eswith Increasing Life Duration</i>	305
<i>F. T. Mérei and F. Vető: “Methcarn” Fixative Improves Demonstrability of Gliafibrillar Acid Protein on Tissue Slide</i>	318

Kiadja az Ifjúsági Lap- és Könyvkiadó Vállalat, Budapest VI., Révai u. 16. Telefon: 116-660

Felelős kiadó: dr. Petrus György, igazgató

Terjeszti a Magyar Posta. Előfizethető bármely hírlapkézbesítő postahivatalnál, a Posta hírlapüzleteiben és a Hírlapelőfizetési és Lapellátási Irodánál (HELIR 1900 Budapest V., József nádor tér 1.) közvetlenül vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215—96 192 pénzforgalmi jelzőszámra.

Előfizetési díj egész évre: 552,— Ft, fél évre: 276,— Ft, negyed évre: 138,— Ft.

Megjelenik havonta.

Példányonkénti eladási ára: 46,— Ft.

Index: 23 392

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Pszichiátriai Klinikájának
(igazgató: dr. Magyar István egyetemi tanár) közleménye

Neuroticizmus vizsgálata gyógytestnevelésre kötelezett serdülőknél*

CSORBA JÁNOS DR., ZÖLD BÁLINT DR., ÁBRAHÁM IBOLYA,
UZSOKI BORBÁLA

Közlésre érkezett: 1985. ápr. 16.

Testi defektus, érzékszervi fogyatékoság, belszervi betegség káros hatása a személyiség fejlődésére, hozzájárulása pszichés stressztünetek kialakulásához régen ismert tapasztalati tény. Ezzel szemben viszonylag kevés átgondolt, objektív vizsgálat született a tömegesebben jelentkező, enyhébb jellegű testi defektusok, vagy krónikus belbetegség (obesitas, testtartási és ortopédiai rendellenességek, diabetes stb.) neurotizáló hatásáról. Különösen áll ez a hiányosság a serdülő korosztály vonatkozásában. A kutatások elszigeteltek, a használt mérőmódszerek többsége nem a nemzetközileg elterjedt tesztekre támaszkodik.

Hammer (1972) obesitásban szenvedő serdülőknél alkalmazkodási zavarokat és depressziót magasabb arányban talált, mint egészségeseknél [2]. *Hauser* (1976) diabeteses serdülőknél több interperszonális zavart és sematikusabb önképet mutatott ki, a normál fiatalokhoz viszonyítva [4]. *Harper* (1978) ajakhasadákos serdülőknél a saját testi állapot vonatkozásában fokozott aggodalmaskodást és önbizonytalanságot talált, míg ortopédiai betegségben szenvedő fiataloknál a passzív társas orientációt és a halmozott elidegenedési tüneteket emelte ki [3]. *Myers* (1970) scoliotikus serdülőknél, *Scott-Smith* (1980) cystikus fibrosisban szenvedő fiataloknál mutatott ki szignifikáns emocionális zavarokat [10]. *Standen* (1983) congenitális csípőficamban szenvedő adolescenseknél több pszichés zavart talált, mint a kontroll kórházi serdülőknél [10].

Az eddigi kutatások alapján tehát testi defektus és fokozott neurotikus terheltség úgy tűnik összefügg, ezzel kapcsolatban a következő hipotézisek állíthatók fel:

1. Testi defektusban (továbbiakban t. d.) szenvedő serdülő fokozottan terhelt neurotikus tünetekkel, azaz neurozistesztekben valószínűleg magasabb pontszámot mutat, mint ugyanolyan korú, nemű normál testfejlődésű társa.
2. A neurozisterheltség a viszonylag magasabb életkorban nő, tehát az idősebb korcsoporttól magasabb neurozisteszt-átlagot várunk, mint a fiatalabbaktól.

Módszer

Hipotéziseink vizsgálatára olyan 15—18 éves szakközépiskolás leánytanulókat választottunk, akiket gyógytestnevelésre köteleztek. Erre a speciális testnevelési órára többnyire enyhe növekedési, tartási, ortopédiai stb. rendellenesség miatt az iskolaorvos kötelezte a fiatalokat, t. d. tehát halmozottan fordul elő ebben a populációban. 86 gyógytestnevelésre járó 15—18 éves leány adatait hasonlítottuk össze életkorban,

* Az Egészségügyi Ifjúsági Napok rendezvényén (A „serdülőkor mentálhygiénéje”) 1984. szeptember 8-án Gyulán elhangzott előadás bővített változata.

	Neurosis Test		C		S		A	
	me-an	SD	mean	SD	mean	SD	me-an	SD
GYT 15/16	5,74	3,23	31,33	18,39	8,80	5,38	5,66	3,97
GYT 17/18	7,09	4,16	38,31	24,33	9,82	7,07	8,02*	6,10
NORMAL 15/16	5,45	3,54	29,81	17,91	8,32	6,43	5,84	4,02
NORMAL 17/18			40,83*	17,24	11,79*	4,90	7,54*	3,45

1. ábra

nemben, edukációban teljesen azonos 88, a normál testnevelési órákat látogató fiatalival. Mindkét csoportban külön 15 és 16 éveseket, valamint a 17 és 18 éveseket összevontuk. Így a vizsgált csoportban 51 15/16 éves és 35 17/18 éves fiatal adatait vetettük össze 49 és 39 azonos korú kontroll-adattal. Az életkori összevonásokkal szembe akaruk állítani a korai és késői adolescens kort, a köztudottan nagy pszichés fejlődés ebben a rövid életperiódusban valószínűvé tette, hogy a vizsgált változók, ill. a neurozis-tesztek adatai alapján is különbség lesz a két életkori alcsoport között. (A diáklányok 4—5 VIII. kerületi szakközépiskolából összevonva jártak gyógytestnevelési órákra.)

A fiataloknál a következő klinikai teszt sorozatot vettük fel: Juhász-féle neuroziszűrővizsgálati kérdőív (Juhász P., Kopp M.: 1978) [7], a Hopkins-féle tünetlista hazai, 51 kérdéses változata, és a Szorongás-teszt (Taylor) Tringer által adaptált kérdőívét (Tringer L. 1971) [11], valamint — csak a t. d.-populációnál — a Kozéki és mtsai által adaptált Eysenck Junior Personality Inventory tesztet (Kozéki B., Kálmánchey M. 1982) [8]**.

A képezett négy alcsoport adatait csoportonként összehasonlítottuk, az átlagpontszám-összehasonlítás t-próbával, a szórásanalízis F-próbával történt. Megvizsgáltuk a négy csoport eloszlását (Kolmogorov-statisztika), valamint csoportonként faktoranalízist végeztünk. A feldolgozás CHB/20-as számítógépen történt, a hiányzó adatokat az adott értékkel legjobban korreláló változó regressziójával becsültük meg.

Eredmények

Az 1. ábrán ábrázoltuk a négy alcsoport tesztátlagait valamennyi neurozisztesztünkben, valamint a szórásokat. C, S, A, D, I, O: C=Hopkins-féle Symptom Checklist összpontszám és szórás, S=szomatizáció, A=szorongás, D=depresszió, I=ingerlékenység, O=kényszeresség (Lipman-féle faktorok). Látható, hogy az idősebbik csoport tagjainak átlagpontszáma rendszeresen, mindenhol szignifikánsan nagyobb a fiatalabb alcsoportnál. Ez megfelel az ismert irodalmi adatoknak; a neuroticizmus, ill. a neuroticizmus elfogadása — bizonyos határokon belül — az életkorral és iskolázottsággal együtt nő. A t. d.-csoporton belül az idősebbek csak a szorongásteresztékben (Taylor, Hopkins-A faktor) adnak szignifikánsan magasabb értékeket. Ha azonos korcsoportok átlagait vetjük össze, nincs sehol különbség a gyógytestnevelési és a kontrollcsoport között.

Azt, hogy az elvégzett méréseket neuroticizmus-mérésekként jogos összefoglalnunk, azt a négy mintán egyenként elvégzett faktoranalízis igazolja. A

** t. d.-populáció neurozisterheltségének vizsgálatára egy testsémazavart mérő teszt kétségtelenül hasznos lenne, de ez idő tájt olyan body-image skála, mely a serdülők gyorsan változó normál testadataira is tekintettel van — nem ismeretes. Secord és Jourarad Body-cathexis skálával és a testi önkép vizsgálatának újabb kísérleteivel (R. Walter 1982) kapcsolatos fenntartásainkat az Informban (1982/4) már közzöltük.

D		I		O		TAYLOR	
mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
4,66	3,75	5,88	4, 2	6,45	4,09	8,66	5,61
6,00	4,34	6,20	4,37	8,17	5,27	12,82*	6,91
4,35	3,59	5,40	3,63	6,46	4,52	8,95	6,78
6,33*	3,89	7,95*	3,67	8,66*	4,21	15,02*	7, 0

1. ábra

Neur	GYT, 15/16 -664	GYT, 17/18 -803	N, 15/16 -847	N, 17/16 -770
C	-983	- 986	-985	-940
S	-855	- 834	-811	-849
A	-881	- 910	-870	-932
D	-873	- 952	-834	-639
I	-831	- 859	-835	-840
O	-800	- 892	-903	-779
T	-676	-8505	-889	-786
	68%	78%	76%	68%

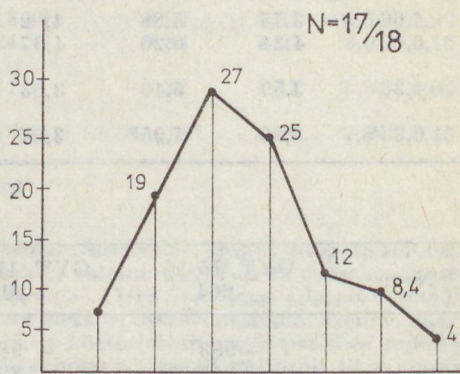
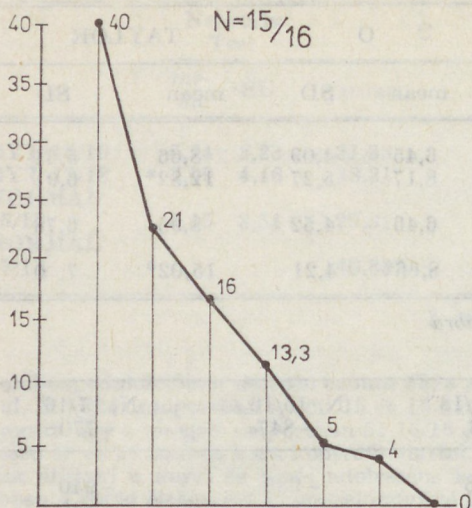
2. ábra

	GY 15/16			N 15/16		
	N	C	T	N	C	T
N		56	55		78	80
C			56			82
T						
N		72	71		69	57
C			72			61
T						

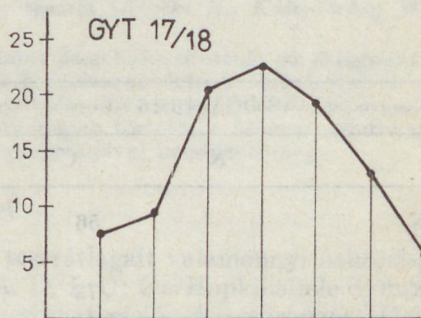
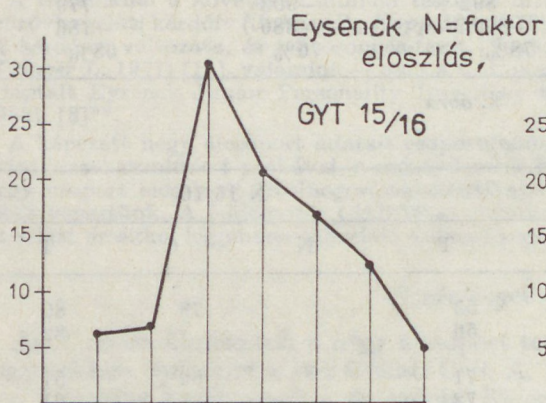
3. ábra

2. ábrán látható a négy alcsoport rotátatlan első faktora. Mind a négy faktornak az összvariancia százalékában kifejezett sajátértéke nagyon magas, 70% körüli. A nyolc módszernek ez a mintegy 70%-nyi közös varianciája értelem-szerűen csakis egy neuroticizmus-háttérváltozó lehet. A 3. ábrán látható a három, általunk használt eltérő jellegű módszer, a szűrővizsgálati kérdőív, a panaszlista és a szorongás-index interkorrelációi, ezek is igen magasak. A négy mintán az interkorrelációk a módszerek között nem egyenlők, ez levezethető a neuroticizmus-változóknak a négy mintán tapasztalt eltérő eloszlásából.

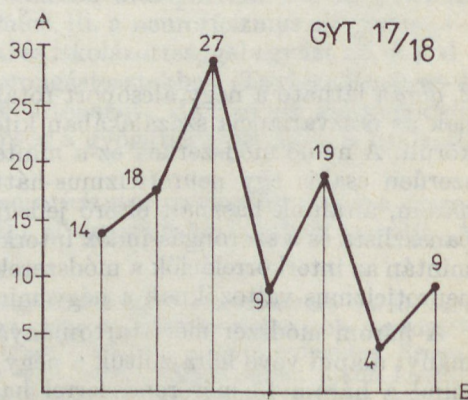
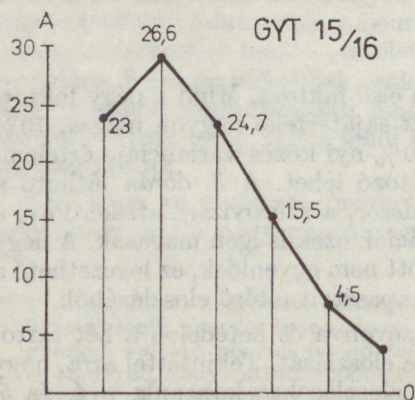
A három módszer méréstartományát összevonva és hetedelve a hét tartományt alapul véve felrajzoltuk a négy minta eloszlását. Tekintettel arra, hogy mind a három fő mérőrendszerrel hasonló eloszlásokat kaptunk, a 4. és 5. ábrán összesítve láthatók az eloszlások. Először vessünk egy pillantást a



4—5. ábra



6. ábra



7. ábra

17/18 éves normálkontroll eloszlásgörbéjére. Ez szemmel láthatóan megfelelhet normáleoszlásúnak, elvárásunknak megfelelően, mert a neuroticizmus-mérések eloszlása felnőtt mintán is normál eloszlású. A fiatalabb kontrollcsoport túlnyomóan 15 évesekből állt. Az ábrán látható, hogy a neuroticizmus-mérések eloszlása ezen a populáción nem normális, hanem exponenciális, "J" típusú eloszlás.

Az eltérő görbetípusok miatt elvégeztük az egyes korcsoportokban az adatok eloszlásvizsgálatát, abból a szempontból, hogy inkább egy exponenciális, vagy egy normáleoszláshoz illeszthetők-e. Minden esetben a fiatal korcsoportokon elvégzett mérésekről eldönthető, hogy nem lehetnek normál eloszlásúak, de felfoghatók exponenciális eloszlásúnak ($p=0,001$), míg 17/18 éveseknél fordítva: az adatok lehetnek normál eloszlásúak, de nem exponenciálisak.

Valamennyi méréseloszlást egymással egyenként összevetve az eredmény rendszeresen az, hogy a 15/16 éveseken végzett mérések eloszlása a 17/18 évesekétől szignifikánsan eltér. Kivétel viszont *Eysenck JPQ* neuroticizmus skálája, mely jobban közelít a normál eloszláshoz, mint egyéb mérőmódszerrel felvett adat 15/16 éveseken (6. ábra). Az eloszlás-vizsgálatokkal nyerhető adatok mögött a fiatal korcsoport eltérő választípusai, az alkalmazott kérdőívek más válaszdetemináltsága áll, összehasonlítva őket a 17/18 évesekével. Ez egyben azt is jelenti, hogy az általunk alkalmazott mérések a 15/16 éveseken nem értelmezhetők hagyományos módon és az így nyert eredmények nem fogadhatók el fenntartás nélkül.

Figyelemre méltó az idősebb t. d.-populációnál a neuroticizmus kétsúcsú eloszlása, (7. ábra). Láttuk az első ábrán, hogy a gyógytestnevelésben részt vevők tesztátlagai nem térnek el szignifikánsan a kontrolltól, a szórások viszont rendszeresen nagyobbak voltak, ami F-próbával több esetben szignifikánsnak bizonyult. Ha összevetjük a két 17/18 éves csoport panaszlista eloszlását, szembetűnik, hogy az egészségesek válaszai szűkebb tartományba esnek, míg a t. d. alcsoportban az alacsony és magas számú panasz egyaránt gyakoribb. A gyógytestnevelésre kötelezettek neuroticizmus-méréseinek sajátos, kétsúcsú eloszlása csak azzal magyarázható, hogy ez a populáció heterogén, mégpedig feltehetően szerepel benne egy, a neuroticizmust elhárító és egy népesebb, magas neuroticizmusú réteg. Mindez közvetetten arra utal, hogy a hasonló átlagok ellenére a gyógytestnevelésre járó serdülők mentálhygiénés szempontból eltérnek a kontrolltól, problematikusabbak annál.

Megbeszélés, következtetések

1. A t. d.-csoport nem mutat markánsan erősebb neurózisterheltséget, viszont patológiás eloszlásgörbéjük, a magas neuroticizmusú és a neurózist elhárító fiatalok szokatlan aránya — fokozott pszichés sebezhetőségükre utal. A csoport heterogén összetételébe külső tényezők is beleszólnak. Pl. ugyanabban az ortopédiai anomáliában szenvedő fiatalot az iskolaorvos minden torna alól felmentheti, viszont ortopéd- vagy sportorvos gyógytestnevelésre járathatja.
2. Igazolódott, hogy magasabb életkorban a neurózisterheltség kifejezettebb, mint fiataloknál.
3. A klinikai neurózistesztek a 15/16 évesek felmérésére nem alkalmasak, jobban az életkorhoz adaptált tesztek kell használni, pl. *Eysenck Junior Personality Inventory* kérdőívét.
4. Több adat szól amellett, hogy neurózistesztek a serdülőknél indokolatlanul magasabb pontszámátlagot adnak (Róna 1977, Juhász és Bitter 1982,

Csorba 1984) [1, 6, 9]. Anyagunkban pl. a *Juhász* és *Taylor* tesztek átlagai az egészséges 17/18 éves korcsoportban túllépi a megengedhető normál övezetet, tehát túlérzékenyek. Ennek okát részleteiben nem ismerjük, ezért — mint erre kísérletet tettünk — kívánatosabbnak tartjuk a neurózisra vonatkozó adatok mélyebb elemzését pl. eloszlásvizsgálatok alkalmazásával — tehát ne elégedjünk meg egyszerű pontszámátlag — összevetésekkel.

Összefoglalás

Az előadás előbb kitér a testi defektussal összefüggő neurózisterheltség kutatásának eddigi irodalmára, majd 86 15—18 éves gyógytestnevelésre kötelezett serdülő szakközépiskolás lány klinikai neurózistesztekkel felvett adatait hasonlítja össze 88 életkorban, nemben, edukációban azonos fiatal tesztanyagával. A felhasznált kérdőívek: *Juhász*—*Kopp*-féle neurózis-kérdőív, *Symptom Checklist* (*Hopkins*) és a szorongás-skála (*Taylor*) hazai adaptált változatai és *Eysenck Junior Personality Inventory* kérdőíve. A vizsgálat összehasonlítja a neurózispontszámokat és az interpretálható distress-tényezőket a két populáció, valamint életkori alcsoportjaik (15—16, ill. 17—18 évesek) vonatkozásában, közli a *T*-próba, ill. faktoranalízis eredményeit, valamint következtetéseket von le a klinikai kérdőívek használhatóságáról.

I R O D A L O M: 1. *Csorba J.*: Életforma és neurózisveszélyeztetettség. I. éves szakközépiskolás osztály vizsgálata. *Alkoholológia* 1984/3—4. sz. — 2. *S. L. Hammer* et al.: An interdisciplinary study of adolescent obesity. *Pediatrics*. 80, No. 3, 373 (1972). — 3. *D. C. Harper, L. C. Richman*: Personality profiles of physically impaired adolescents. *J. Clin. Psychol.* 34. No. 3, 634 (1978). — 4. *S. L. Hauser*: Ego development and self-image complexity in early adolescence. *Arch. Gen. Psych.* 40, 325 (1983). — 5. *L. Jani*: Ärztliche Betreuung der Adoleszenten aus der Sicht der Orthopaeden. *Z. Allg. Med.* 54, 1009 (1978). — 6. *Juhász P., Bitter I.*: Adolescencek pszichiátriai epidemiológiai vizsgálata. Bp. VIII. kerületében. Előadás. *Cegléd*, 1982. — 7. *Juhász P., Kopp M.*: Módszer a neurózis szűrővizsgálatához. *Ideggy. Szle.* 7, 292 (1978). — 8. *Kozéki, B., Kálmánchey, M.*: Az *Eysenck Junior Personality Inventory* magyar változata. *Pszichológia* 2, (1982). — 9. *Róna B.* és mtsai: Pszichovegetatív labilitás gyakorisága és okai 13—18 éves serdülők között. *Népegészségügy.* 55, 109 (1974). — 10. *P. J. Standen*: The long-term psychological adjustment of children treated for congenital dislocation of the hip. *Psychological Medicine.* 13, 847 (1983). — 11. *Tringer L.*: A szorongás-index. *Ideggy. Szle.* 225 1971. — 12. *R. Walter, M. Martin*: Körpersebstbild. u. Neurotizismus bei Kindern u. Jugendlichen. *Praxis d. Kinderpsychol.* 3. (1982).

J. Csorba, B. Zöld, Ibolya Ábrahám and Borbála Uzsoki *Study of Neurocity in Odolscents Obljied to Hygienical Gymnastis Department of Psychiatry, Semmelweis University Medical School [Director: I. Magyar]*

The lecture surveys the data in the literature concerning researches on the neurosis taint connected with physical defects. Thereafter, data are presented which were obtained on 15-8-years-old adolescent trade school girls. Clinical neurosis tests were used in the investigations which involed 86 subjects. The data were compared with those obtained on 88 subjects indentical in age, sex and education with the group investigated. The questionnaires used were as follows: the *Juhász*—*Kepp* neurosis questionnaire, the *Symptom Checklist* [*Hopkins*], the home adaptation of the anxiety-scale [*Taylor*] and the *Junior Personality Questionary* of *Eysenck*. The study compares the neurosis scores and the interpretable distress-factors found in the two populations and in the age-subgroups [15—16 and 17—18 years]. In addition, the results of the „t”-test and those of the factorial analysis are reported on. Conclusions have been drawn as to the applicability of the clinical questionnaires.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmegyógyászati Klinikájának közleménye

A locked-in syndroma

NÉMETH GYÖRGY, HEGEDŰS KATALIN, MOLNÁR LÁSZLÓ

(Közlésre érkezett: 1985. máj. 10.)

A híd basisának kétoldali károsodásakor a vertikális szemmozgások kivételével teljes mozgásképtelenség alakulhat ki éber tudatállapot mellett. A betegek csak a szemmozgások segítségével képesek a környezetükkel kapcsolatot teremteni. E ritka klinikai képet már a régebbi szakirodalom is említi. (*Kubik* 1946, *Védrenne* és *mtsai* 1961, *Lhermitte* és *mtsai* 1963, *Dinsdale* 1964, *Fisher* 1964). Jelölésére *Plum* és *Posner* 1966-ban a locked-in syndroma (LiS) megnevezést javasolta. Az ezzel a témával foglalkozó legújabb közlemények a syndroma több klinikai formáját különítették el és hozzájárultak a kórkép aetiológiájának, neuropatológiájának és elektrofiziológiájának megértéséhez.

Jelen közelményünkben három beteg kórtörténetét és neuropatológiai elváltozásait ismertetjük. A hasonló megjelenésű, de más patomechanizmusú, az agytörzset károsító megbetegedések és a locked-in syndroma klinikai elkülönítésén kívül az anatómiai és az elektrofiziológiai eltéréseket is elemezzük.

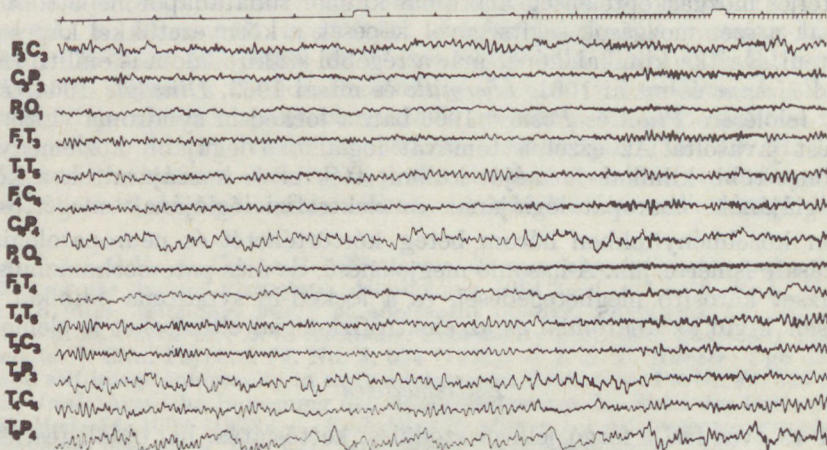
Esetismertetés

I. A 49 éves férfit forgó jellegű szédülés, kettóslátás, bal oldali testfélzsibbadás és anginás fájdalmak miatt vettük fel. Régebbi anamnesisében labilis hypertonia és három alkalommal myocardialis infarctus szerepelt. Közvetlenül a klinikára szállítás után erős bal oldali fejfájás és beszédképtelenség jelentkezett, légzése hörgővé vált. Vérnyomása 110/80 Hgmm, pulzusa 74/min., rhythmusos volt. Neurológiailag anisocoriát (j. o. < b. o.), vertikális nystagmust, jobb oldalon centralis facialis és hypoglossus laesiót, felső végtag túlsúlyú hemiparesist, élénkebb sajátreflexeket és pyramys-jeleket találtunk. Cisternalis liquorának összfehérje-tartalma 0,505 g/l, a sejtszám 60/3, a sejtek 15—20%-a atípusos volt. A jobb oldali axillaris angiogramokon az a. vertebralis eredésénél kp. fokú stenosiszt okozó koncentrikus szűkületet, a canalison belüli szakaszon végig finom fali egyenetlenséget láttunk. A jobb oldali a. vertebralis az a. cerebelli posterior inferiorban folytatódott, az a. basilaris erről az oldalról nem telődött. A hátsó skála anterograd telődését az a. communicans posterioron át a carotis rendszer biztosította. Az a. carotis interna ágai közepes fokban sclerotikusak voltak. A beteg neurológiai statusa a felvételét követő órákban súlyosbodott: agytörzsi fitek jelentkeztek és átmenetileg comatosussá vált. Később újból éber lett, ekkor megállapítható volt, hogy csak vertikális irányban tud tekinteni. A felszólításokra vertikális irányú szemmozgással, illetve pislogással válaszolt. Ezen kívül szűkebb jobb oldali szemrést, mk. o. renyhe cornea-reflexet, a mimikai mozgások hiányát, garat- és lágyszájpad-reflexiát és tetraplegiát figyeltünk meg fokozott mélyreflexekkel, pyramis jelekkel. A labyrinth ingerelhetőség mindegyik oldalon hiányzott. Az elektroencephalogrammot ekkor frekvencia és amplitúdó labilis tevékenység jellemezte; mindkét oldalt az alfa hullámok voltak túlsúlyban, de váltakozóan gyorsabb és lassúbb tevékenység is látható volt (*1. ábra*). A beteg neuro-

lógiai statusa változatlan maradt. Felvételének második napjától hyperpyrexias lett és az ötödik napon légzésbénulás miatt halt meg.

Az *általános boncoláskor* nagyon súlyos arteriosclerosist, mindkét oldalt kiterjedten heges szívkamrafalat találtak. A jobb a. coronaria és a bal a. coronaria leszálló ága elzáródott. Bal oldali szívfelelétlenség képezte a halál közvetlen okát. Az *agy boncolásakor* a pons basisa lágy tapintatú volt. A lágyulásnak j. o.-i túlsúllyal haemorrhagiás összetevője is volt. Az a. basilarist a korai szervülés stádiumában levő thrombus töltötte ki (2. ábra).

II. A 40 éves férfit erős fejfájás, hányinger, hányás, gyengeségérzés, egyre fokozódó szótlanág és aluszékonyság miatt szállították a klinikára. Anam-



1. ábra. Az elektroencephalogrammon mk. o. előtérben van az alpha tevékenység. A fotostimulatio rövid desynchronisatiót okoz

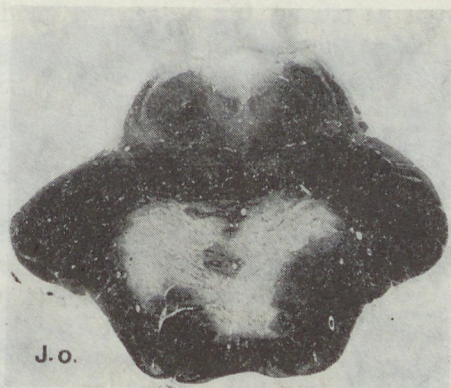


2. ábra. A pons basisa mk. o.-n lágyult. A lágyulásnak, főként j. o.-on haemorrhagiás komponense is van

nesisében 10 éve epilepsia, 3 éve motorbaleset kapcsán fejsérülés, 2 éve tüdődaganat miatti műtét szerepelt. Neurológiai vizsgálatok mérsékelt tarkóköötöttséget, pangásos papillákat, felfelé tekintéskor korlátozott szemmozgásokat, bal oldalt enyhe hemiparesist, bal oldali túlsúllyal az összes végtagon spastikus tónusfokozódást, fokozott reflexeket, pyramis-tüneteket találtunk, somnolens volt. A j. o.-i carotis angiogramokon elülső-középső temporalis térfoglaló folyamat jellegzetes képe látszott. A tünetek gyors súlyosbodása miatt sürgősen műtétet végeztek: temporo-polaris basalis gliomát távolítottak el (Dr. *Velok Gyula*). Állapota a műtét után néhány napig javult, majd soporo-comatosussá vált. Két nap múlva tudatzavara megszűnt, de beszédképtelen és tetraplegiás volt. Felfelé tekintési gyengesége változatlan maradt, egyéb szemmozgások segítségével kontaktust lehetett vele teremteni. Állapota 2 hónapon keresztül nem változott, majd láz, bronchopneumonia, fel-fekvéses fekélyek alakultak ki, és a felvétele utáni 10. héten meghalt.

A halál közvetlen oka mindkét oldalt érintő gennyes tüdőgyulladás és multiplex decubitus következtében kialakult septikus állapot, valamint jobb oldali szívfelelégtelenség volt.

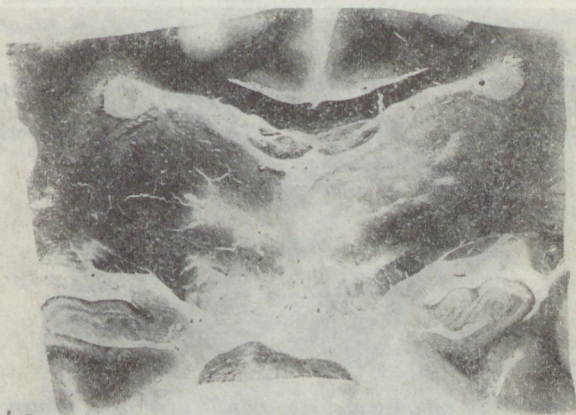
Az agy boncolásakor a jobb nagyagyfélteke tömegesebb volt, mint a bal. A műtéti terület körül a kéreg- és fehérállományt, valamint a törzsdúcokat roncsoló tumoros infiltrációt láttunk. Az occipito-basalis kéreg-velő állomány a polusig lágy. A híd basisában praetrigeminalisan a tegmentumot megkímélő symmetriás, háromszög alakú, szürkessárga lágyulást láttunk, mely szövettanilag centrális pontin myelinolysisnek bizonyult (3. ábra).



3. ábra. A híd basisában symmetriás, szövettanilag centrális pontin myelinolysisnek megfelelő elváltozás

III. A 32 éves férfin felvétele előtt aspergilloma miatt bal oldali felső tüdőlebens resectiót végeztek. A műtét utáni 9. napon jobb oldali végtagjai hirtelen meggyengültek, beszédzavara alakult ki. Ideggyógyászati vizsgálatkor anisocoriát (b. o. > j. o.), két oldali internuclearis szemizombénulást, jobb oldali centrális facialis és hypoglossus paresist, mindkét oldalt renyhe garatreflexeket, dysarthriát, jobb oldalon felső végtag túlsúlyú hypotoniás súlyos hemiparesist, élénkebb mélyreflexeket, pyramis-tüneteket és somnolentiát figyeltünk meg. Állapota már a felvétel utáni órákban gyorsan rosszabbodott, súlyos tetraparesis és coma alakult ki. Később éberre vált, de szemmozgászavara, beszédképtelensége, tetraplegiája változatlan maradt. Pillacsapással

lehetett vele kontaktust teremteni. Ekkor az agyi elektromos tevékenységet főleg theta hullámok alkották, olykor alpha hullámokkal keverten. Oldalkülönbség nem volt. Fájdalomingerek hatására desynchronisatio jött létre. A jobb labyrinth hideg ingerlésekor a jobb oldali bulbus kissé feljebb és temporális irányban húzódott, a bal bulbus nem mozdult. A bal oldali ingerlés tartós balra irányuló conjugált deviatiót okozott, nystagmus egyik oldal ingerlésekor sem alakult ki. Állapota több, mint két hónapon keresztül változatlan volt, majd súlyos cardiorespiratorikus elégtelenség, hyperpyrexia, tüdőoedema bronchopneumonia alakult ki. A beteggel ekkor már nem lehetett kontaktust teremteni. Szemeit spontán nyitotta, és az említett szemmozgászavaroktól eltekintve látszólag éberem tekingett. A klinikai kép, a tudatzavar jellege akinek mutismusnak felelt meg. Az elektroencephalogramot ekkor 4—5 c/s theta tevékenység jellemezte, melyet gyakran 1,5—2 c/s delta szakaszok váltottak fel. Oldalkülönbség nem látszott, a fájdalom- és a fényingerlés hatástalan volt. A bal labyrinth hideg vízzel végzett ingerlése után 30 mp-cel periodikusan jelentkező jobbra irányuló nystagmus és balra conjugált deviatiós tendencia jelentkezett. A jobb labyrinth ingerlését követően 30 mp múlva a jobb bulbus jobbra tért, a bal bulbus a középvonalig húzódott, mindkét oldalt 1—2 mp-enként balra irányuló nystagmoid rángások voltak láthatók. Kombinált antibiotikus kezelés, dehydrálás, tracheotomia, mesterséges táplálás, értágító infúziók adása ellenére fokozatosan cachexiássá, anaemiássá lett, majd az utolsó napokban comatosussá vált. Befolyásolhatatlan súlyos pulmonalis pangás, és septikus lázmenet alakult ki. A felvétel utáni 5. hónapban halt meg.



J. o.

4. ábra. A pedunculus síkjában mk. o.-on lágyulás

Az agy boncolásakor makroszkóposan a féltékékben kóros eltérés nem látszott. A corpus mamillarek síkjában a thalamus középső harmadában a III. kamra irányába ferdén futó csíkszerű lágyulás helyezkedett el mindkét oldalon. A pedunculus síkjában mk. o. a thalamus medialis részén, mindkét pedunculusban, a substantia nigra medialis felén és a nucleus ruberekben is lágyulás volt (4. ábra). A brachium conjunctivum kereszteződés síkjában lágyult a tegmentum alsó fele és a basis tegmentum közeli része. Az arteria basilaris felső szakaszán szövettanilag fibromuscularis dysplasiának megfelelő érelváltozás látszott. A j. o.-i arteria vertebralis lumenének egyötödét szervülés stádiumában levő thrombus töltötte ki.

Az irodalomban eddig több mint száz klinikailag locked-in syndromás beteget ismertettek. A tünetcsoport leggyakrabban cerebrovacularis megbetegedés következtében alakult ki. Főleg az arteria basilaris thrombosisához társuló lágyulás (*Biernond*, 1951, *Nordgren* és mtsai 1971, *Wilkus* és mtsai 1971, *Hawkes* 1974, *Karp* 1974, *Dehaene* és *Martin* 1976, *Markland* és *Dyken* 1976, *Bauer* és mtsai 1979, *Liu* és mtsai 1983), ritkábban vérzés (*Nordgren* és mtsai 1971, *Markland* és *Dyken* 1976) okozta. Leírták a hátsó skálába törő subarachnoidalis vérzés után is (*Dinsdale* 1964). Aránylag ritkán okozta a hídban elhelyezkedő daganat (*Hawkes* és *Bryan-Smith* 1976, *Cherington* és mtsai 1976, *Gechwend* 1977). Kivételesen fejtraumához (*Britt* és mtsai 1977), sclerosis multiplexhez (*Forti* és mtsai 1982), a híd basisának abscessusához (*Murphy* és mtsai 1979) és heroin abusushoz (*Hall* és *Karp* 1973) társulva is megfigyelték. A centrális pontin myelinolysis következtében létrejövő LiS-t *Adams* és mtsai (1959), *Messert* és mtsai (1979), valamint *Sorszeqi* és *Helyéssy* (1981) említik.

A jelen közleményben ismertetett három eset közül egyikben a mesodiencephalis átmenetben, a másikban a híd basisában lágyulást, a harmadikban pedig centrális pontin myelinolysist találtunk. Az eddig közölt esetekben a károsodás túlnyomórészt a pons basisát érintette, gyakran változó mértékben magába foglalva a tegmentum egy részét is. A mesencephalon pedunculusanak kétoldali pusztulásakor kialakuló locked-in syndromát eddig csak négy betegen ismertettek (*Karp* és *Hurtig* 1974, *Bauer* 1979, *Dehaene* és *Dom* 1982, *Reznik* 1983). Saját harmadik betegünk lágyulásának ugyanilyen localisatiója is alátámasztja, hogy nemcsak a híd, hanem az agytörzs rostralisabb területének laesiója is okozhat locked-in syndromát. Ezért indokoltabb a klinikai képet jellemző LiS synonymjaként a neuropatológiai elváltozás többféle localisatióját kifejező „ventralis agytörzsi syndroma” elnevezést használni a „ventralis pons syndroma” helyett.

A szövettanilag is vizsgált esetekben a tegmentum érintettségének mértéke változó. A legkisebb kiterjedésű sérülés, amely LiS-t idéz elő csak az agytörzs basisát, és pedig kétoldalon a pyramis pályát foglalja magába (*Bauer* és mtsai 1979). Neuroanatomiailag és fiziológiailag a betegek ép tudatműködése érthető. Nehezebben magyarázható azonban az, hogy a hídnak és a középagynak a tegmentumra is ráterjedő pusztulásakor LiS, akinetikus mutismus, vagy hypnoid tudatzavar egyaránt kialakulhat. Az azonos agytörzsi képletek károsodásakor létrejövő klinikai képek különbözőségét három neuropatológiai megfigyelés magyarázhatja: 1. LiS-ban ritkán figyelhető meg a tegmentum kétoldali nagy kiterjedésű laesiója. *Nordgren* (1971) ismertette a legnagyobb kiterjedésű lágyulást, amely a nucleus abducens síkjában a IV. kamráig terjedt, és a tegmentumot csak egy oldalon érintette. 2. Az akinetikus mutismus agytörzsi formájának létrejöttéhez a híd rostralis harmadában, vagy a mesencephalonban a ventralis tegmentum kétoldali sérülése szükséges. 3. *Chase* (1968) véleménye szerint az éber tudatállapot fenntartása akkor is lehetséges, ha a károsodás csupán féloldali és a tegmentumnak csak egynegyedét bántalmazza.

A három neuropatológiai adatot egybevetve úgy tűnik, hogy, ha a híd és a középagy basisának kétoldali károsodása mellett a tegmentum nagy része csupán az egyik oldalon károsodik, akkor a tudatműködés ép maradhat. Ilyenkor LiS jön létre. Ezzel ellentétben az akinetikus mutismus, — melyet a

tudatzavar egyik, a dopaminergiás rendszer károsodása következtében kialakuló formájának tekintünk (*Németh* és *mtsai*, megjelenés alatt) — létrejöhet a basis sérülése nélkül is, ha a károsodás a formatio reticularist kétoldalt érinti, de a praetrigeminalis síktól rostralisán a tegmentum dorsalis részét érintetlenül hagyja.

A harmadikként ismertetett betegünk tüneteinek alakulása igazolja, hogy a LiS-t a kórlefolyás során akinetikus mutismus válthatja fel, bár eddig az irodalomban ilyen megfigyelést nem említettek. *Reznik* (1982) 39 betegről számolt be, akiknek agytörzsi kórfolyamat következtében alakult ki hypnoid tudatzavara, vagy akinetikus mutismusa vagy LiS-ja és kórszövettani elváltozásait összehasonlította. Vizsgálatai szerint a károsodásnak a halál időpontjában megfigyelt kiterjedéséből a tudatzavar jellegét, mértékét nem minden esetben lehetett megállapítani. A LiS időtartama sokszor rövid, utána hypnoid tudatzavar alakulhat ki, ezért az agytörzsi képleteknek a tünetcsoport megfigyelése idején meglevő, és a boncoláskor található károsodás nem mindig azonos kiterjedésű. Harmadik betegünk kórlefolyása során megfigyelt különböző klinikai képet úgy magyarázhatjuk, hogy az agytörzs károsodása egyre dorsalisabb területekre terjedt mk. oldalt. Az eltérő funkciók szolgálatában álló területek egyre későbbi időpontban bekövetkezett működésük elcsúszása először LiS-t, majd akinetikus mutismust, végül hypnoid tudatzavart okozott.

A tegmentum rostralis-dorsalis területeinek épsége nélkülözhetetlen az éber tudatállapot fenntartásához. Az arteria basilaris thrombosisához társuló locked-in szindrómának ezért feltétele a megfelelő keringés az arteria cerebelli superior tegmentumot ellátó ágaiban, melyet a Willis-kör, vagy a pialis anastomosisok biztosíthatnak. Ezt igazolják az irodalmi adatok is (*Biamond* 1951, *Gillilan* 1964). Az első betegünk j. o.-i axillaris angiogramján az arteria vertebralis az arteria cerebelli posterior inferiorban folytatódott, és az arteria basilarisban telődés nem jött létre. A carotis rendszer azonban biztosította a hátsó koponyagödör területének nagy részén a vérellátást. A klinikai kép alakulása arra utalt, hogy a kórlefolyás során az a. basilaris elzáródott. Az agy vizsgálatakor valóban megtaláltuk az a. basilarisban a thrombust. A harmadik beteg tüneteinek változását az arteria basilaris thrombosisának továbbterjedése és a collateralis keringés egyre fokozódó elégtelensége magyarázta.

Az elektrofiziológiai megfigyelések is alátámasztják a klinikai tapasztalatokat. Bár differenciális diagnosztikus szempontból az elektroencephalographia értéke vitatott, a locked-in szindrómában leggyakrabban mindkét félteke felett alpha és theta hullámtevékenységet írnak le (*Nordgren* és *mtsai*, 1971, *Hawkes* és *Bryan-Smith* 1974, *Westmoreland* és *mtsai* 1975, *Markland* és *Dyken* 1976). Ehhez hasonló elektromos tevékenység súlyos hypnoid tudatzavart okozó agytörzsi károsodáskor is megfigyelhető (*Loeb* és *Poggio* 1953, *Lundervold* és *mtsai* 1956, *Chatrion* és *mtsai* 1964, *Rohmer* és *mtsai* 1965, *Westmoreland* és *mtsai* 1975). *Hawkes* (1974) a LiS-ben döntő fontosságúnak tartja, hogy az elektroencephalogramm változik különböző ingerekre, véleménye szerint azonban a kizárólag a fényingerlésre kialakuló desynchronisatio nem specifikus, mert ezt akinetikus mutismusban és agytörzsi károsodáshoz társuló hypnoid tudatzavarban is többször megfigyelték. Ezzel ellentétben a locked-in szindrómában minden inger hatásos. Ezeket a megfigyeléseket több irodalmi adat is megerősíti (*Loeb* és *Poggio* 1953, *Wilkus* és *mtsai* 1971, *Loeb* 1975, *Westmoreland* 1975). *Bauer* (1979), valamint *Iragui* és *McCutchan* (1983) több comatosusnak vélt beteg elektroencephalogramján reaktív diffúz alfa tevékenységet figyelt meg. Véleményük, hogy ez a kép éber tudat mellett

teljes deifferentatiós állapotnak felel meg — az akaratlagos szemmozgásokat is beleértve —, azaz a kontaktusteremtés képtelensége nem a tudatműködés zavarát, hanem a környezettel való kapcsolatteremtéshez szükséges valamennyi mozgásféleség hiányát jelenti. Ilyenkor a tudatműködés megítélése klinikailag nem lehetséges.

Az akinetikus mutismusban ezekkel ellentétben a diffúz szimetrikus alpha-theta hullámok areaktivitását hangsúlyozzák.

EEG vizsgálatot az első és a harmadik betegünkön végeztünk. Az első beteg EEG-jére mk. o. a gyors theta tevékenység volt jellemző, melyet a fotostimulatio részletesen desynchronizált (2. ábra). Tehát a klinikailag tapasztalt éberség összhangban volt az elektroencephalogrammon látottakkal, másfajta ingerlés nem történt. A harmadik beteg EEG-jét a locked-in syndroma állapotában alfa tevékenység jellemezte, valamennyi elvezetésben, melyet fény, fájdalom és hanginger desynchronizált, a légzés és pulzus frekvencia fokozódása kíséretében. A második EEG vizsgálat időpontjában a tudatzavar jellege az akinetikus mutismusnak felelt meg, ekkor az előbbihez hasonló nyugalmi tevékenység különböző ingerlések hatására nem változott. Az utolsó vizsgálatkor a beteg comatosus volt, ekkor diffúz, areaktiv 2—3 c/s delta tevékenységet láttunk.

Bauer (1979) a locked-in syndroma négy csoportját különíti el a klinikai kép alapján:

1. „Klasszikus” locked-in syndroma: csak a vertikális szemmozgások, pislogás és a convergentia ép.

2. „Incomplet” locked-in syndroma: a fentiekén kívül egyéb mozgások is lehetségesek, pl. horizontális szemmozgások, vagy valamelyik végtag egyes izomcsoportjainak működése.

3. „Totális” locked-in syndroma: a vertikális szemmozgások is hiányoznak, azaz kontaktusteremtés nem lehetséges. Alapvető kritérium a különböző ingerekre desynchronizálódó, nyugalomban diffuse alpha hullámokból álló elektromos tevékenység. Ilyenkor a hypnoid tudatzavar és a locked-in syndroma elkülönítése csak az elektroencephalogramm alapján lehetséges.

4. „Átmeneti” locked-in syndroma: a tünetegyüttes csak időlegesen figyelhető meg.

Ezt a csoportosítást figyelembe véve az általunk ismertett első beteg tünetei klasszikus, a második és harmadik betegé pedig „incomplet” locked-in syndroma kritériumainak feleltek meg.

Összefoglalás

A szerzők három locked-in syndromás beteg kórlefordását és kórszövetani elváltozásait ismertetik. Az irodalmi adatokat is elemezve felhívják a figyelmet arra, hogy a tünetileg látszólag hasonló agytörzsi kórfolyamatok és a locked-in syndroma klinikailag, neuropatológiailag és elektrofiziológiailag elkülöníthetők. Ismertetik a LiS eltérő localisatiójú és megjelenésű formáit, hangsúlyozva, hogy az agytörzs tegmentumának relatív épsége mindig megállapítható. Differenciális diagnosztikai szempontból fontosnak tartják az elektroencephalogramm reaktív jellegét különböző ingerekre.

I R O D A L O M: 1. *Adams, R. D., Victor, M. and Mancall, E. L.*: Central pontine myelinolysis. *Arch. Neurol. (Chic.)* 81, 154 (1959). — 2. *Bauer, G., Gerstenbrand, F. and Rimpl, E.*: Varieties of the „Locked-in” syndrome. *J. Neurol.* 221, 77 (1979). — 3. *Biamond, I. A.*: Thrombosis of the basilar artery and the vascularisation of the brain stem. *Brain* 74, 300 (1951). — 4. *Britt, R. H., Herrick, M. K. and Hamilton, R. D.*: Traumatic „Locked-in” syndrome. *Ann. Neurol.* 1, 590 (1977). — 5. *Chase, T. N. L., Moretti, L., Prenskey, A. L.*: Clinical and electroencephalographic manifestations of vascular lesions of the pons. *Neurology (Minneap.)* 18, 357 (1968). — 6. *Chatrian, G. E., White, L. E., Shaw, C. M.*: EEG pattern resembling wakefulness in unresponsive decerebrate state following traumatic brain-stem infarct. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 16, 285 (1964). — 7. *Cherington, M., Stears, J., Hodges, I.*: „Locked-in” syndrome caused by a tumor. *Neurology (Minneap.)* 26, 180 (1976). — 8. *Dehaene, J., Martin, J. J.*: „Locked-in” syndrome. A clinicopathological study of two cases. *Europ. Neurol.* 14, 81 (1976). — 9. *Dehaene, J., Dom, R.*: A mesencephalic locked-in syndrome. *J. Neurol.* 227, 255 (1982). — 10. *Dinsdale, H. B.*: Spontaneous hemorrhage in the posterior fossa. *Arch. Neurol. (Chic.)* 10, 200 (1964). — 11. *Fisher, C. M.*: Ocular bobbing. *Arch. Neurol. (Chic.)* 11, 543 (1964). — 12. *Forti, A., Ambrosetto, G., Amore M., De Maria, R., Michelucci, R., Omici, E., Rizutto, N., Fenzi, F. and Tassinari, C. A.*: „Locked-in” syndrome in multiple sclerosis with sparing of the ventral portion of the pons. *Ann. Neurol.* 12, 393 (1982). — 13. *Geschwend, J.*: Gähnen als einziges Verhaltensmuster der Gesichts- und Kiefermuskulatur bei einem Patienten mit einem Pons-gliom. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 45, 552 (1977). — 14. *Gillian, L.*: The correlation of the blood supply to the human brain stem with clinical brain stem lesion. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 23, 78 (1964). — 15. *Hall, J. H., Karp, H. R.*: Acute progressive ventral pontine disease in heroin abuse. *Neurology (Minneap.)* 23, 6 (1973). — 16. *Hawkes, C. H., Bryan-Smith, L.*: The electroencephalogram in the „Locked-in” syndrome. *Neurology (Minneap.)* 24, 1015 (1974). — 17. *Hawkes, C. H., Bryan-Smith, L.*: „Locked-in” syndrome caused by a tumor. *Neurology (Minneap.)* 26, 1185 (1976). — 18. *Iragui, J. V. and McCuthen, B. C.*: Physiologic and prognostic significance „alpha coma”. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 46, 632 (1983). — 19. *Karp, J. S., Hurtig, H. I.*: „Locked-in” state with bilateral midbrain infarcts. *Arch. Neurol. (Chic.)* 30, 176 (1974). — 20. *Kubik, C., Adams, R.*: Occlusion of the basilar artery: A clinical and pathological study. *Brain* 69, 6 (1946). — 21. *Lhermitte, F., Gautier J. C., Marteau, R., Chani, F.*: Troubles de la conscience et mutisme akinétique. *Rev. Neurol. (Paris)* 109, 115 (1963). — 22. *Liu, J., Tukrim, S., Weinberger, J., Song, S. K., Anderson, P. I.*: Premonitory symptoms of stroke in evolution to the „Locked-in” state. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 46, 221 (1983). — 23. *Loeb, C.*: Correlative EEG and clinicopathological studies in patients in coma. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Harner, R., Naquet, R. (eds.), Vol. 12, pp. 12 (1975). — 24. *Loeb, C., Poggio, G.*: Electroencephalograms in a case with pontomesencephalic haemorrhage. *EEG Clin. Neurophysiol.* 5, 295 (1953). — 25. *Lundervold, A., Hange, R., Löhen, A. C.*: Unusual EEG in unconscious patient with brain stem atrophy. *EEG Clin. Neurophysiol.* 8, 665 (1956). — 26. *Markland, O. N., Dyken, M. L.*: Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology (Minneap.)* 26, 769 (1976). — 27. *Messert, B., Orrison, W. W., Hawkins, M. J. and Quagliari, C. E.*: Central pontine myelinolysis. Consideration on etiology, diagnosis and treatment. *Neurology (Minneap.)* 29, 147 (1979). — 28. *Murphy, M. J., Brenton, D. W., Aschenbrenner, C. A. and Vangilder, J. C.*: „Locked-in” syndrome caused by a solitary pontine abscess. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 42, 1062 (1979). — 29. *Nordgren, R. E., Markesbery, W. R., Fukuda, K., Reeves, A. G.*: Seven cases of cerebromedullospinal disconnection. The „Locked-in” syndrome. *Neurology* 21, 1140 (1971). — 30. *Plum, F. Posner, J. B.*: The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia: Davis (1966). — 31. *Reznik, M.*: Neuropathology in seven cases of locked-in syndrome. IX. th International Congress of Neuropathology, Vienna 1982. — 32. *Reznik, M.*: Neuropathology in seven cases of locked-in syndrome. *J. Neurol. Sci.* 60, 67 (1983). — 33. *Rohmer, F., Jurtz, O., Kiffer, A.*: Étude critique de l'activité EEG dans les syndromes vasculaires de tronc cérébral. *Rev. Neurol. (Paris)* 113, 279 (1965). — 34. *Sorszegi P. és Helyéssy I.*: Centralis pontin myelinolysis és a vele kapcsolatos maradó vegetatív állapotok. *Ideggyógy. Sz.* 34, 416 (1981). — 35. *Védrenne, C., Hécean, H., Sow, M.*: Un cas de

thrombose posttraumatique du tronc basilaire avec examen anatomique. Rev. Neurol. (Paris) 105, 70 (1961). — 36. Westmoreland, B. F., Klass, D. W., Scarbrough, F. W., Reagen, T. J.: Alpha-coma. Electroencephalographic, clinical, pathologic and etiologic correlations. Arch. Neurol. (Chic.) 32, 713 (1975). — 37. Wilkus, R. J., Harvey, F., Moretti, L., Lettich, E., Ojemann, E.: Electroencephalogram and sensory evoked potentials. Findings in an unresponsive patient with pontine infarct. Arch. Neurol. (Chic.) 24, 538 (1971).

Gy. Németh, Katalin Hegedűs and L. Molnár *The Locked-in Syndrome*

The authors describe the course and pathohistological findings of three patients with locked-in syndrome. Also analyzing the data in the literature they call attention to the fact that the locked-in syndrome and the seemingly similar brain stem processes can be differentiated clinically, neuropathologically and electrophysiologically. Forms of LIS of unlike location and manifestation are survived and the circumstances is emphasized that a relative intactness of the brain stem tegmentum is always detectable. The reactive character of the electroencephalogram is considered to be of importance from a differential diagnostic point of view.

*Az Országos Ideg- és Elmegyógyászati Intézet
(igazgató: Dr. Tariska István egyetemi tanár),
a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Pszichiátriai Klinikájának
(megbízott igazgató: Dr. Huszár Ilona egyetemi tanár)
és az OTKI Pszichiátriai és Klinikai Psychológiai Tanszékének
(igazgató: Dr. Moussong-Kovács Erzsébet egyetemi tanár) közleménye*

A prolaktin válasz a szérum dopamin- β -hidroxiláz aktivitás, a mellékhatások, az íráspróba és a gyógyszerkoncentráció alakulásának vizsgálata egyszeri dózis haloperidol után*

BAGDY GYÖRGY DR., BITTER ISTVÁN DR., PERÉNYI ANDRÁS DR.,
SZÁDÓCZKY ERIKA DR. és ARATÓ MIHÁLY DR.

(Közlésre érkezett: 1985. július 3.)

A „klasszikus” neuroleptikumok közös jellemzője, hogy a postsynaptikus dopamin receptorokat blokkolják. A különböző dopaminerg rendszerekre gyakorolt hatás mértéke mérhető.

A prolaktin (PRL) szekréció szabályozásában a tónusos dopaminerg gátlás játssza a fő szerepet [12., 7]. A hypophysis dopamin receptorainak blokádja tehát PRL szekréció fokozódásához, PRL-válaszhoz vezet.

A neuroleptikus terápia során a nigrostriatalis dopaminerg rendszer blokádjá extrapyramidális tüneteket eredményez. Ezen alapul a kézírás-teszt [9], amely az enyhe, ún. „finom motoros” tünetek kimutatására hivatott.

A dopamin-noradrenalin átalakulást végző enzim, a dopamin- β -hidroxiláz szérumban mérhető aktivitása döntően genetikusan meghatározott. Rendkívül nagy interindividuális különbségeket mutat, gyógyszerek, hormonális státusz, napszak, fizikai munka viszont alig befolyásolják [20]. Előző vizsgálataink szerint [3, 2, 4] a serum DBH aktivitás összefüggésben állhat a centrális dopaminerg mechanizmusokkal.

A szérum neuroleptikus aktivitásának (SNA) mérése a radioreceptor-technikával a szérumban levő hatékony neuroleptikum koncentráció követésének legalkalmasabb módja [8]. A legtöbb neuroleptikum esetén igen jó korreláció mutatkozik az így mért „neuroleptikus aktivitás” és a direkt analitikai módszerrel mért gyógyszerkoncentráció között, ugyanakkor előnye, hogy a jelenlevő, más módszerrel csak körülményesen mérhető aktív metabolitok mennyiségét is méri [10].

A fenti „dopaminerg” mutatók együttes vizsgálata — különös tekintettel a különböző dopaminerg rendszerek eltérő érzékenységre — igen érdekes lehet a neuroleptikus terápiák során. Ennek ellenére többnyire csak a PRL szint és a neuroleptikumkoncentráció közötti összefüggésre találunk adatokat, azonban ezek is ellentmondásosak [19, 15, 17, 13, 16].

Célunk ezen mutatók komplex vizsgálata a neuroleptikus terápiák során. Ehhez előzetes vizsgálatként egyszeri dózis adását követően mértük a fenti mutatók alakulását.

Vizsgált személyek, módszerek

A vizsgálatot 10 gyógyszermentes egészséges önként vállalkozó személyen végeztük. Valamennyien nők voltak, 26-tól 40 éves korig (átlagosan $32,6 \pm 5,7$ (S. D.) év). A vizsgálat menete a következő volt: Az írástesztet a vizsgált sze-

* A munka az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság támogatásával készült.

IMAP

szuszpenziós injekció

ÖSSZETÉTEL:

4 mg fluspirilenum (2 ml) ampullánként.

JAVALLATOK:

Schizophren betegek hosszú időn át szükséges fenntartó kezelése, a pszichiatricai osztályról történő elbocsátást követően a folyamatos gyógykezelés biztosítása, munkaterápiás foglalkoztatás és rehabilitáció elősegítése.

ELLENJAVALLATOK:

Parkinsonizmus, mozgászavarokkal járó betegségek, depressziós állapot.

ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS:

Kizárólag i. m., lehetőleg azonban intraglutealisan ad-

ható. Az injekciót hetenként egyszer adjuk. A kezdő adag általában 3 ml, amely a szükségletez mérten 4, majd 5 ml-re emelhető. Az optimális hatás elérése után a fenntartó adag heti 1—3 ml (2—6 mg). A kúra időtartama 3—6 hónap, de egyes esetekben 1 év is lehet.

Kombinált kezelés: Súlyos izgalmi állapotok vagy produktív tünetek intenzívebbé válása esetén erősebb pszichoszedatív hatású, nem fluorozott neuroleptikummal kell a kezelést kiegészíteni.

MELLÉKHATÁSOK:

Extrapiramidális hypokinesis, dyskinesisek enyhébb formái, kivételes esetben akathisia, az injekció beadását követően 6—12

óra múlva jelentkeznek és 24—48 óráig tartanak.

Helyes, ha az Imap injekcióhoz — annak adagjától függően — 1—3 ml Tremlex injekciót szívunk fel ezen mellékhatások kivédése céljából.

A tartós kezelés soványodást, gyengeséget, álmatlanságot okozhat. Egyes esetekben — más neuroleptikumokhoz hasonlóan — depresszió alakulhat ki.

GYÓGYSZER-KÖLCÖNHATÁSOK:

Óvatosan adandó:

- barbiturátokkal (egymás hatását erősítik),
- sympathomimeticumokkal (vasoconstrictor és vasopressiv hatás gyengülése).

FIGYELMEZTETÉS!

A terhesség első harmadában — más központi idegrendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan — alkalmazása nem ajánlatos. Alkalmazásának időtartama alatt tilos szeszes italt fogyasztani.

Használat előtt az ampulla felrázandó!



KŐBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST

TREMBLEX injekció

ÖSSZETÉTEL:

2 ml-es ampullénként 0,25 mg dexbenzetimidet tartalmaz.

JAVALLATOK:

Neurolepticumok által előidézett extrapyramidalis tünetcsoport megelőzése és kezelése.

ELLENJAVALLATOK:

A Tremblex injekció Parkinson-betegség és Parkinson-syndroma kezelésére nem alkalmas. Glaucomá-

ban és prostata-hypertrophiában csak nagy óvatossággal alkalmazható!

Bár állatkísérletekben a dexbenzetimid nem mutatott embryotoxikusnak, terhesek számára történő rendelésekor mérlegelni kell ennek esetleges kockázatát.

KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST



MELLÉKHATÁS:

Az anticholinerg készítmények ismert mellékhatásai.

ADAGOLÁS:

Felnőtteknek Imap injekcióval kombinálva adjuk, annak adagjától függően, 0,125—0,250 mg mennyiségben, ugyanabba a fecskendőbe felszívva. Egyéb extrapyramidalis mellékhatást okozó készítmények (pl. butyrophenonok) mellett is alkalmazható hasonló adagban, 2—4 napos időközökben.



mélyek (v. sz.) a vizsgálatot megelőző napon 8, 12 és 18 órakor, a vizsgálat napján ezen felül 16 és 20 órakor végezték el. A v. sz.-ek reggel 8 órakor 1 ampulla (5 mg) i. m. haloperidolt kaptak. A vérvételek közvetlen a gyógyszer beadása előtt, majd 9, 10 és 12 órakor történtek. Az esetleg jelentkező egyéb mellékhatásokat külön jegyeztük.

A szérum neuroleptikus aktivitás meghatározásának elve a következő. Dopamin receptorban gazdag agyterületből (borjú nucleus caudatus) preparátumot készítünk. Ehhez radioizotóppal jelzett nagy affinitású neuroleptikumot (spiroperidolt) adunk, amely kötődik a dopamin receptorhoz. Ehhez adjuk a szérumot, amely ismeretlen mennyiségű neuroleptikumot tartalmaz. A szérumban levő neuroleptikum — mennyiségével és dopamin receptor affinitásával arányosan — leszorítja a receptorról a jelzett neuroleptikum mennyiségét. A mérést a korábbiakban leírtak szerint [5] végeztük. A mérés elvi érzékenysége 3—3 párhuzamos alkalmazása esetén 1,2 nM haloperidol/l szérum.

A PRL mérését radioimmunoassay-vel végeztük, CIS PROL kit felhasználásával. A szérum DBH aktivitást spektrofotometriás módszerrel [14] végeztük. A Haase-féle íráspróbát a korábbiak [6] szerint értékeltük. Az eredmények értékelése során egy- és kétmintás t próbát, valamint lineáris regresszióanalízist alkalmaztunk.

Eredmények

A haloperidol szérumban mért neuroleptikus aktivitásának (SNA) a PRL válasznak és a szérum DBH aktivitásnak az alakulását az 1. ábra mutatja.

Az átlagos szórást és a tartományt az 1. táblázat tartalmazza.

A szérum PRL szintekben minden időpontban szignifikáns emelkedés mutatkozott a kiindulási értékhez képest. A PRL válaszok csúcspontja 55,6 ng/ml és 232 ng/ml között volt, átlagosan $131,2 \pm 66,8$ (SD) ng/ml. A csúcspontokat általában 1 órával a haloperidol beadását követően mértük.

A haloperidol SNA értékének maximuma 4,5 és 35,8 nM/l volt, átlagosan $18,1 \pm 9,2$ (SD). 3 esetben 1 órával, 5 esetben 2 órával, 2 esetben 4 órával a beadás után mértük a csúcspontot.

A szérum DBH aktivitásban semmiféle konzekvens változást nem észleltünk. Egymintás t próbával a változások a következők voltak: (átlagos változás \pm SD): 1 óra: $0,2 \pm 1,2$; 2 óra: $-0,18 \pm 1,7$; 4 óra: $-0,2 \pm 3,6$ nM/perc \times ml. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az alapszérum DBH aktivitások és a PRL csúcspontok között ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

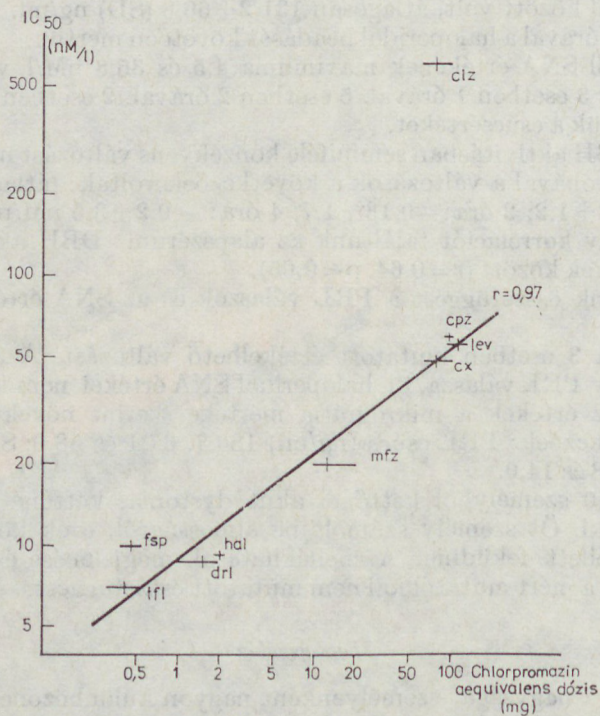
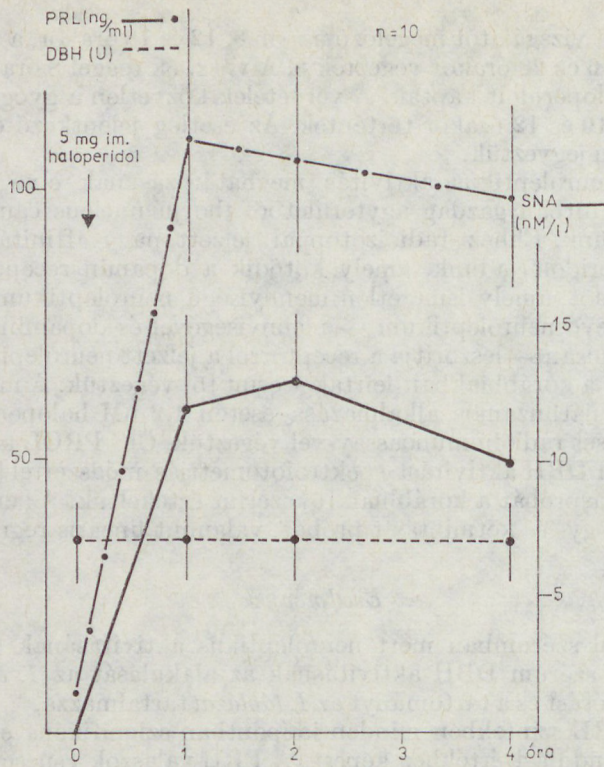
Nem találtunk összefüggést a PRL válaszok és az SNA értékek nagysága között.

Az íráspróba 3 esetben mutatott értékelhető változást. A 3 mikrográfiát mutató személy PRL válasza, ill. haloperidol SNA értékei nem különböztek el a többiekétől. Az értékek a mikrográfia mértéke szerint növekvő sorrendben rendre a következők: PRL csúcs (ng/ml) 180,7, 67,1 és 88,0; SNA maximum (nM/l): 4,5, 10,8 és 14,0.

A vizsgált 10 személyből kettőnél akut dystonia, kettőnél accomodációs zavar alakult ki. Öt személy számolt be álmoságról, ezek közül háromnak emiatt le is kellett feküdnie. A mellékhatások megjelenése és mértéke sem egymással, sem a mért mutatókkal nem mutatott összefüggést.

Megbeszélés

A PRL válasz nagyságát személyenként nagyon különbözőnek találtuk. Ez nem váratlan, mivel az idevonatkozó irodalmi adatok szerint a neuroleptikumokra adott PRL válasz bár intraindividuálisan (azaz többször ismételve)



1. ábra. A szérumban PRL, a szérumban DBH aktivitás és a szérumban neuroleptikus aktivitás (átlag ± SEM) alakulása 5 mg i.m. haloperidol után.

A szérumban PRL, szérumban DBH aktivitás és a szérumban neuroleptikus aktivitás alakulása 5 mg i. m. haloperidol után (* = szignifikáns emelkedés a kiindulási értékhez képest, egymintás t próba, $p < 0,01$)

Alapérték	1 óra	2 óra	4 óra	
PRL (ng/ml)				
tartomány	1,8—12,1	29,9—228,2	45,3—232,0	40,6—177,3
átlag	7,0	109,7*	105,8*	98,9*
SD	3,0	74,2	55,8	54,5
DBH (nM/min × ml)				
tartomány	3,0—76,4	4,6—76,4	3,0—73,9	2,3—70,0
átlag	35,0	35,2	34,9	34,8
SD	24,1	24,3	23,6	22,7
SNA (nM/l)				
tartomány		1,3—35,8	4,3—16,3	2,5—23,2
átlag		12,0*	12,9*	9,9*
SD		11,2	7,9	6,0

nagyon stabil, interindividually nagy különbségeket mutat. A maximális PRL érték és gyógyszerkoncentrációt tükröző SNA szint semmilyen összefüggést nem mutatott. Ravichandran és mtsai [16] szintén nem találtak összefüggést a két mutató között. Ez azzal magyarázható, hogy a maximális PRL válasz már alacsonyabb dózisok mellett létrejön [18], és ennek nagysága csak az egyéni érzékenységtől függ. További neuroleptikum adására vagy további gyógyszerkoncentráció emelkedésre már nem változik, felszabadulása ilyen úton nem növelhető tovább. Ez az oka annak is, hogy a maximális PRL válasz már a maximális gyógyszerkoncentráció elérése előtt, általában a gyógyszer beadását követő órában kialakult. Ezzel szemben a steady-state haloperidol koncentráció és PRL szint között — valószínűleg a részleges tolerancia miatt — többen szignifikáns pozitív korrelációt találtak [16].

Fontos adat, hogy mikrográfia már egyszeri haloperidol adása után is jelentős lehet (2. ábra). A 3 mikrográfia mutató személy sem a PRL választ, sem a gyógyszerkoncentrációkat tekintve nem különbözött el a többiektől. Ez jó összhangban van azokkal a korábbi eredményekkel, mely szerint az extrapyramidális rendszer érzékenysége a neuroleptikumok iránt egyénileg jellemző, és nem mutat szoros összefüggést a korábban alkalmazott dózissal [6].

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy 5 mg haloperidol egyszeri adását mennyi és milyen súlyos mellékhatás követte egészséges személyekben. A vizsgált mellékhatások közül egy vagy több a vizsgált 10 személy közül 7-nél kialakult. Pszichotikus betegeknél ezt nem szoktuk észlelni. Az a kérdés fogalmazódik itt meg, hogy betegeink tolerálják-e jobban a neuroleptikumokat és/vagy betegségük akadályozza-e a mellékhatások korai megállapításának. Az egyéni érzékenységben mutatkozó nagy különbségekre hívja fel a figyelmet az a tény, hogy ezek sem egymással, sem a mért adatokkal nem mutattak összefüggést. Érdekes azonban, hogy annál a személynél, akinél az accomodációs zavar több mint 24 órán át tartott, a PRL válasz és a haloperidol SNA is a gyógyszer rendkívül lassú felszívódására és kiürülésére utalt.

A haloperidol mért SNA értékei a gyógyszer beadása után minden esetben a mérhető tartományban voltak. A csúcsertékek átlagosan a beadás után 2 órával alakultak ki, bár a csúcserték kialakulásának mind időpontját, mind nagyságát tekintve igen nagy egyéni különbségeket találtunk. Általában jellemző volt, hogy a PRL válasz maximális értéke a maximális SNA érték előtt

Talpra vagyis hív a harka
Itt az idő most vagy soha
Robok legyünk vagy szabadok?
Ez a kérdés valószínűleg.

Talpra vagyis hív a harka
Itt az idő most vagy soha
Robok legyünk vagy szabadok?
Ez a kérdés valószínűleg.

2. ábra. S. J. vizsgálati személy íráspróbája. A felső íráspróba a haloperidol beadása előtt, az alsó a beadás után 12 órával készült.

vagy azzal egy időpontban alakult ki. Abban a 2 személyben, ahol a felszívódás elhúzódott, és a 4 órás gyógyszerkoncentráció mutatta a maximumot, a PRL csúcsértéke is később (a 10, ill. a 12 órás mintában) mutatkozott.

A szérumban DBH aktivitás nem mutatott konzekvens változást. Az értékek a haloperidol után is gyakorlatilag azonosak maradtak, a változások külön-külön sem haladták meg az 1–2 egységet, ill. a 10%-ot. Markianos és mtsai [11] 6 egészséges önkéntesnél a szérumban DBH aktivitás kismértékű csökkenését találták 1 mg haloperidol után. Ez a csökkenés azonban csak 6 napos, 4×1 mg-os kezelés után vált szignifikánssá, és akkor sem érte el átlagosan a 10%-os csökkenést. Ez az adat a mi eredményeinkkel összevetve arra utal, hogy a haloperidolnak az alkalmazott dózis esetén nincs direkt DBH gátló hatása. Korábbi eredményeink szerint a szokásos dózisok mellett a krónikus neuroleptikus kezelés sem csökkenti a szérumban DBH aktivitást [2]. Akárcsak korábbi vizsgálatunkban [1] most is szignifikáns negatív korrelációt találtunk a PRL csúcsérték és a szérumban DBH alapaktivitás között. Ez az adat megerősíti korábbi feltételezésünket, hogy a genetikusan meghatározottan rendkívül stabil DBH aktivitás kapcsolatban állhat a részben szintén genetikusan determinált dopaminerg aktivitással [3].

Összefoglalás

A szerzők 5 mg i.m. haloperidol után vizsgálták a szérumban prolaktin (PRL) szintjét, a szérumban dopamin- β -hidroxiláz (DBH) és a haloperidol szérumban mérhető neuroleptikus aktivitásának (SNA) az alakulását 10 gyógyszermentes, egészséges önkéntesnél. Ezzel párhuzamosan vizsgálták a haloperidol mellékhatásait. A finom motoriumban megjelenő tüneteket a kézíráseszettel követték. A szérumban DBH aktivitásban nem találtak változást. A kapott PRL válasz, a haloperidol SNA és az észlelt mellékhatások (akut dystonia, aluszékonyság, accomodációs zavar) nagy interindividuais különbséget mu-

tattak. Eredményeik szerint az egyszeri dózis haloperidol esetén a fenti mutatók alakulása között nincs szoros összefüggés. Együttes vizsgálatuk és követésük mégis értékes adatokat nyújthat a neuroleptikus terápiák során.

I R O D A L O M: 1. Arató, M., Bagdy, G.: Neuroendocrine study of the mechanism of action of electroconvulsive therapy., *Neuropsychology* 8, 162 (1982). — 2. Arató, M., Bagdy, G., Blümel, F., Perényi, A., Rihmer, Z.: Reduced serum dopamine- β -hydroxylase activity in paranoid schizophrenics. *Pharmacopsychiatria* 16, 19 (1983). — 3. Bagdy, G., Arató, M.: Correlation between human serum dopamine- β -hydroxylase activity and central dopaminergic function. In: *Integrative Neurohumoral Mechanism*. Ed. by E. Endrőczy, Akadémiai Kiadó, Budapest, 547 (1982). — 4. Bagdy, G., Arató, M., Baraczka, K., Fekete, M. I. K.: Comparative analysis of indices of central dopaminergic functions in man. *Life Sciences* 32, 2667 (1983). — 5. Bagdy, G., Perényi, A., Frecska, E., Révai, K., Papp, Z., Fekete, M. I. K., Arató, M.: Decrease in dopamine, its metabolites and noradrenaline in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. *Psychopharmacology* 85, 62 (1985). — 6. Bitter I.: Az íráspróba jelentősége az optimális neuroleptikus kezelés kialakításában. *Ideggyógyászati Szemle* 34, 118 (1982). — 7. Brown, G., M., Friend, W. C., J. W., Chambers: Neuropharmacology of hypothalamic-pituitary regulation. Szerk.: Tolis, G., Labrie, F., Martin, J. B., Naftolin, F.: *Clinical Neuroendocrinology* Raven Press, New York, 47 (1979). — 8. Creese, I., Snyder, S. H.: A simple and sensitive radioreceptor assay for antischizophrenic drugs in blood. *Nature*, 10, 180 (1977). — 9. Haase, H. J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1977. — 10. Javaid, J. I., Pandey, G. N., Duslak, B., Hu H. Y., Davis, J. M.: Measurement of neuroleptic concentrations by GLC and radioreceptor assay. *Comm. Psychopharmacol.* 4, 467 (1980). — 11. Markianos, E. J., Nyström, I., Reichel, H., Matussek, N.: Serum dopamine- β -hydroxylase in psychiatric patients and normals. Effect of d-amphetamine and haloperidol. *Psychopharmacology* 50, 259 (1976). — 12. Meites, J., Clemens, J.: Hypothalamic control of prolactin secretion. Szerk.: Tolis, G., Labrie, F., Martin, J. B., Naftolin, F.: *Clinical neuroendocrinology*. Raven Press, New York, 47 (1979). — 13. Meltzer, H. Y., Busch, D. A., Fang, V. S.: Effects of neuroleptics on serum prolactin levels. Szerk.: Usdin, E., Davis, J. M.: *Clinical Pharmacology in Psychiatry*. Elsevier, New York, 251 (1981). — 14. Nagatsu, T., Udenfriend, J.: Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.* 18, 980 (1972). — 15. Rao R., Bishop, M., Cooper, A.: Clinical state, plasma level of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. *Brit. J. Psychiat* 137, 518 (1980). — 16. Ravichendran, G. K., Lu, R. B., Shwartzburd, A., Misra, Ch. H., Ho, B. T., Kahn, M., Smith, R. C.: Prolactin response to single and multiple doses of haloperidol in schizophrenic patients. *Psychiat. Res.* 11, 61 (1984). — 17. Rubin, R. T., Hayes, S. E.: The prolactin response to neuroleptic drugs; mechanism, applications and limitations. *Psychoneuroendocrinology* 5, 121 (1980). — 18. Sacher, E. J.: Neuroendocrin responses to psychotropic drugs. szerk.: Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K. F.: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Raven Press, New York, 499 (1978). — 19. Smith, R. C., Tamminga, C. A., Crayton, J. W., Dekirmenjian, F., Davis, J. M.: Relationship of butaperazine blood levels to plasma prolactin in chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 66, 29 (1979). — 20. Weinshilboun, R. M.: Serum dopamine- β -hydroxylase. *Pharmacol. Rev.* 30, 133 (1979).

Gy. Bagdy, I. Bitter, A. Perényi, Erika Szádóczky and M. Arató
*Investigation of Prolactin Response, Serum Dopamine- β -hydroxylase Activity, Side Effects, Writing Test and Changes in Drug Concentration after One Single Dose of Haloperidol**

Serum prolactin level [PRL], serum dopamine- β -hydroxylase activity [DBH] and the neuroleptic activity [SNA] of haloperidol in the serum were measured in ten drug-free volunteers after intramuscular administration of 5 mg of haloperidol. The effect on fine motor activity was checked by using the hand-writing test. No change was found in serum DBH activity. The responses in PRL, haloperidol SNA as well as the side-effects observed [acute dystonia, sleepiness, disturbances in accommodation] exhibited great interindividual differences. According to the results obtained there is a close relation between the appearance of the above indicators after administration of one single dose of haloperidol. Their combined study, however, may result in valuable data in the course of neuroleptic therapies.

* = Supported by the National Committee for Technical Development

Győr-Sopron Megyei Tanács Kórháza (főigazgató: Dr. Kelemen István)
Neurológiai Osztályának (osztályvezető főorvos: Dr. Haffner Zsolt) közleménye

Lábikra-hypertrophiával járó Kugelberg—Welander betegség

HORVÁTH ÉVA DR.

(Közlésre érkezett: 1984. dec. 15.)

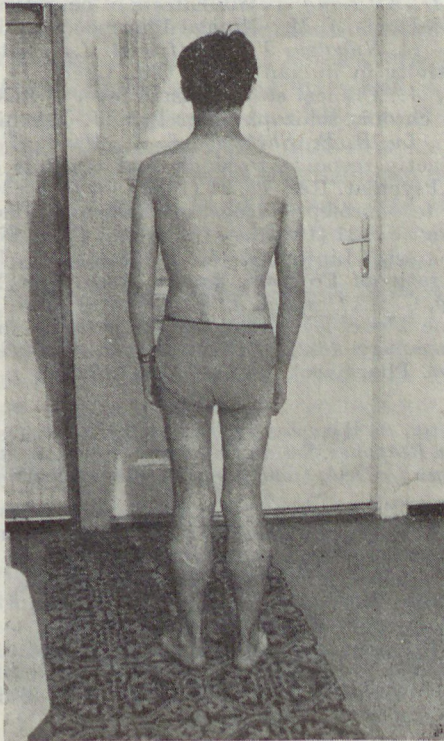
Az izomsorvadások kórereditük, megjelenési formájuk, localisatiójuk, korfüggőségük szerint — sokfélék.

A spinalis izomatropiák a mellsőszervi motoneuronok szisztémás megbetegedései. Infantilis (Werdnig—Hoffmann) juvenilis (Kugelberg—Welander) felnőttkori (Aran—Duchenne/Vulpian—Bernhardt) formái jól ismertek.

A Kugelberg—Welander betegsége jellemző a pelvifemoralis kezdetű izomerőcsökkenés, majd atrophia, mely később a vállöv és a felkar izmaira is ráterjedhet, a fasciculatiók jelenléte, és a lassú progressió.

Elsőként *Kugelberg* és *Welander* [1] ismertetett olyan izomsorvadással járó familiaris megbetegedéseket, melyek a dystrophia muscularis progressivára emlékeztettek (pelvifemoralis atrophia,) pseudo (hypertrophia) azonban kiegészítő vizsgálatokkal (EMG, biopsia) neurogén eredetük bizonyítható volt.

Közleményünkben a juvenilis spinalis izomatropia, lábikrahypertrophiával járó formáját ismertetjük.

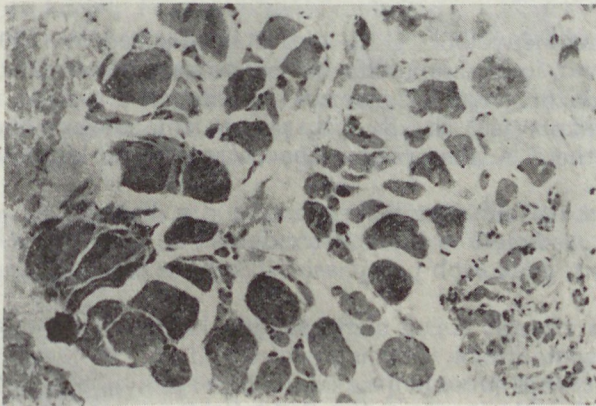


1. ábra. A jól látható pelvifemoralis atrophia mellett, feltűnő a lábikrák hypertrophiája.

K. K. 17. é. férfibeteget 1980-ban két alkalommal vizsgáltuk osztályunkon. 1975-ben perforált appendicitis miatt operálták. Kórelőzményében egyéb értékelhető megbetegedés nem szerepel. 16 é. korában vették észre, hogy fáradékony, mozgáskészsége romlik, futni nem tud, lépcsőzés nehezen sikerül, guggolásból csak segítséggel tud felállni, combjai elvékonyodtak. Felvétele előtt pár hónappal karjai is erőtlenné váltak. Belső szervei statusa fizikailisan negatív. RR: 120/80 Hgmm P: 72/min. Idegrendszer: jobb oldali túlsúllyal mindkét felkarban kismértékű atrophia, izomerősökkenés mind a flexorokban mind az extensorokban. Mindkét m. supraspinatusban is kismértékű atrophia volt megfigyelhető. M. deltoideus megtartottnak imponal. Combizomzat mko. kifejezetten atrophias. Lábkra erősen fejlett, (1. ábra). funkciója kifogástalan, izomtapinató. FV-ban igen renyhe szimmetrikus sajátreflexek, ko. patella, j. o. Achilles areflexia, b. o. Achilles reflex kiváltható. Talpreflex kiváltásánál dorsalflexió válasz. Jobb oldali felkarizmokban élénk fasciculatio figyelhető meg.

Vizsgálati eredmények

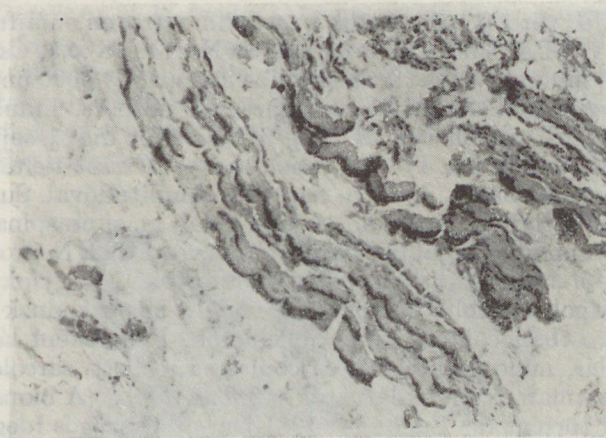
We: 20 mm/ó, vércép, vércukros, karbamid nitrogen, májfunctio, vizelet, VDRL: negatív, CPK: 366—208—69 U/l, Se-Na:148, K:5,5, Ca: 2,7 Mg:1,14, P: 1,7, Cu: 21,5 mmol/l. Vizelet kreatinin: 24 350 nmol/l 6000 nmol/óra, perdiuresis: 0,6/perc/ml end. kreatinin clearance: 64 ml/perc. Lumb. liquor: víztiszta, Pándy: neg., összfehérje: 24,1 mg%, cukor: 50 mg%, sejt: 1. EMG: M. supraspinatus ld. ls.: jobb o. 14—16 msec-t, bal o. 10 msec-t eltérően megnyúlt tartamú egységpotenciálok, jobb o. nagyobb amplitúdóval. Submax. akaratlagos contractio aktivitás mintát ad. A jobb oldali m. supraspinatus tevékenység spinalis folyamat gyanúját is felveti. (dr. Szirtes, SOTE Neurológiai Klinika) Izombiopsia: Jól láthatók az atrophias izomrostok, a nagyfokú kaliberingadozás. A sejtmagok inkább a rostok széli részein helyezkednek el, de néhány pusztuló izomrostban centrálisan is fellelhetők. Helyenként látható a sarcoplasma fellazulás, mintegy kioldott sarcoplasma mellett, sarcolemma hüvelylyel borított rostmaradványok láthatók. (2. 3. 4. ábra) (A biopsia a bal oldali m. sartóriusból történt dr. Bugovics) 1981-ben az Országos Ideg- és Elmegyógyászati Intézet II. Neuropsychiatriai Osztályán vizsgálták.



2. ábra. A bal oldali m. sartóriusból készült szöveti képen látható a nagyfokú kaliberingadozás, a kép jobb oldalán atrophias izomrostok. Haematoxilin-eosin festés. 250-szeres nagyítás.



3. ábra. Megfigyelhető az izomcsoporton belüli kaliberringadozás. Azan festés.
150-szeres nagyítás.



4. ábra. A kép jobb felső sarkában atrophiás izomrostok, felszaporodottnak tűnő magvakkal.

Vizsgálati eredményeiből: CPK aktivitás emelkedett (370 U/l) Vérték, vizelet, karbamid, ionogramm, elfo: norm. tartományban. Old. ir. lágyrészfelvétel a bal combizomzatról: az izomzat mérsékelten atrophiás, rtg árnyékában diffus, finom csíkozottság látszik, mely primer izombetegség okozta rostelhalás képébe beilleszthető. A lábszárizomzatban kóros eltérést kimutatni nem tudunk (dr. Pálvölgyi).

EMG: j. o. m. deltoideus, a bal o-i m. add. dig. V., mko. m. quadriceps fem. területén max. contractióra kifejezett reductió, az egyes AP-k tartama kifejezetten megnyúlt, gyakoribb polyphasia, időszakos óriáspotenciálok (kb. 10 000 mikroV)

Vélemény: a vizsgált izmok nagy részében kifejezett neurogén károsodás, a jelentkező óriáspotenciálok spinalis eredetre utalnak. (dr. Szádóczy)

N. suralis és triceps surae biopsia eredménye: (fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálat): a fenti izomból készült metszeteken a morfológiai jelek a spinalis izomatrophia lábikra-hypertrophiával járó formájával összeegyeztethetők. (dr. Gallai)

Az elvégzett vizsgálatok alapján biztonsággal kimondhattuk, hogy jelen esetünkben, spinalis (neurogén) izomatropiáról, a Kugelberg—Welander betegség lábikra-hypertrophiával járó formájáról van szó.

A fénymikroszkópos metszetekben megfigyelhető pseudomyopathiás elváltozások kísérő jelenségeknek tekinthetők, hiszen közismert tény, hogy a neurogén atropiákra jellemző szöveti képet „tisztá” formában ritkán láthatjuk. (*Bodosi* 1970 [2]).

A kórkép végleges tisztázása után a beteget javultán hazabocsájtottuk azzal, hogy tanulmányait folytathatja, és tanult szakmájában dolgozhat. A kórlefolymást azóta is nyomon követjük, a beteg mozgásteljesítménye változatlanul jó, szakmájában dolgozik, kórházi kezelésre nem szorul.

Megbeszélés

A gerincevelői izomsorvadások patológiai alapja a peripherias motoneuron pusztulása. A mellsőszervi atropiák kórszármarazása ismeretlen. Nehezíti a megközelítést, hogy ezen betegségeknek nincs meggyőző állatkísérletes modellje.

Field és *Hughes* 1969 [3] spinalis izomatropiában szenvedő betegek szérumával szövetkultúrában demyelinisatiót észlelt, és ezért antineuralis immuntényezők szerepére gondolt. ALS-ben, valamint progresszív gerincevelői sorvadásokban „ismeretlen eredetű zárványok” jelenlétét is leírták. (*Hirano és mtsai* 1969 [4].) Biztos aetiologia azonban nincs.

A kísérő myopathiás elváltozások magyarázatára több hypothezis született. *Pearce* és *Harrimann* [5] szerint a myopathiás jelenségeket az elhúzódo lefolyás, a lassú progressió okozza. A myopathiás elváltozásokkal hozzák összefüggésbe az emelkedett enzimértékeket is. *Kondo* [6] adatai szerint az emelkedés 20—200-szoros értékeket is elérhet. *G. Bouwsma* és *G. K. Van Wijnegaarden* [7] 23 betegénél ugyancsak emelkedett volt a serum creatininfoszfokináz aktivitás.

A benignus spinalis izomatropiákban a lábikrák hypertrophiája kevésbé ismert. Az Amsterdami Izomkutató Központban 1968 és 1977 között 103 spinalis izomatropiában szenvedő beteg közül, 23 betegnél találtak lábikra-hypertrophiát, mindegyiküknél magasabb volt a CPK aktivitás, és valamennyien férfiak voltak. *G. Bouwsma* és *G. K. Van Wijnegaarden* 1980-ban közreadott közleményükben leírják, hogy a spinalis izomatropia lábikra-hypertrophiával járó formáját, 45 esetben találták az irodalomban. A rendelkezésre álló magyar irodalomban hasonló esetről nincs tudomásunk.

Ismertetett esetünk a Kugelberg—Welander betegség lábikra-hypertrophiával járó formáját példázza. Ritka, lassú lefolyású betegség, a dystrophiáktól való különválasztása fontos, a relatíve jó prognózis miatt.

A beteg átvizsgálásában segítséget nyújtó kollégáknak (*dr. Szirtes G.*, *dr. Bugovics E.*, *dr. Pálvölgyi R.*, *dr. Szádóczky E.*, *dr. Gallai M.*) ezúton is hálás köszönetemet fejezem ki.

Összefoglalás

17 é. férfibeteg lábikra-hypertrophiával járó spinalis izomatropiáját ismertettük. Hasonló esetről a rendelkezésre álló magyar irodalomban nincs tudomásunk. A kórkép jellegzetessége a neurogén eredet, a myopathiára emlékeztető tünettan, a lassú kórlefolymás, és a relatíve jó prognózis.

I R O D A L O M: 1. *Kugelberg, E., and Welander, L.*: Familial neurogenic (spinal?) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystro., *Acta Psych. and Neurol. Scand.* 29, 42 (1954). — 2. *Bodosi, M.*: „Myopathiás” szöveti elváltozások neurogén izomatropfiákban. *Ideggyógy. Szle.* 22, 529 (1970). — 3. *Field, E., J. Hughes, D.*: Motoneuron diseases. Eds Norris P. H. Kuland L. T., Grunne and Stratton, New York, London (1969). — 4. *Hirano, A., Malamus, N., Kurland, L. T., Zimmermann, H. M.*: Motoneuron diseases. Grunne and Stratton, New York, London 51, 60 (1969). — 5. *Pearce, J., and Harrimann, D. G. F.*: Chronic spinal muscular atrophy, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 29, 509 (1966). — 6. *Kondo, K.*: Beitrag zur „psudomyopathiscen” Natur der Amyotrophie bei der W-K-W-szhen Krankheit. *Acta Neuropath.* 13, 29 (1969). — 7. *Bouwisma, G.: and Van Wijnegarden, G. K.*: *Journal of the Neurological Sciences.* Elsevier North Holland Biomedical Press. 44, 275 (1980).

É. H o r v á t h: *Kugelberg—Welander's Disease with Leg Calf's Hypertrophy*

Spinal muscle atrophy accompanied by calf-hypertrophy of a 17-year-old male is described.

To the best of the author's knowledge no similar case has yet been reported in the Hungarian literature.

Characteristics of the disease are: neurogenic origin, symptoms remembering myopathy, slow course and relatively good prognosis.

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinikájának
(igazgató: Dr. Mérei F. Tibor egyet. tanár) és Kórbonctani Intézetének**
(igazgató: Dr. Kelényi Gábor egyet. tanár) közleménye*

A gliafibrilláris savi fehérje immunhisztológiai feltűntetésének jelentősége a központi idegrendszer glia-eredetű daganatainak kórisméjében

DÁVID KÁROLY*, GALLYAS FERENC*, MÉREI F. TIBOR*,
VETŐ FERENC* és HORVÁTH ANNA**

Közlésre érkezett: 1985. aug. 25.

A központi idegrendszer sejtmarkereivel szemben készített nagy tisztaságú antiszérumok előállítására révén egyrészt, másrészt a különféle immunhisztokémiai módszerek kifejlesztése következtében, néhány kóros jelenség megértéséhez közelebb jutottunk. Különösen nagy haszonnal alkalmazunk immunhisztológiai eljárást az agy és a gerincvelő daganatainak vizsgálatánál. Minderre azután kerülhetett sor, hogy sikerült az antitestek jelölése torna-peroxidázzal, mely azután a szövetelemeken láthatóvá tehető diaminobenzidin segítségével (Nakane és Pierce, 1966). Az első sikereket hypophysis hormonok demonstrálásával érték el.

Az immunperoxidáz módszerek a leírásuk óta bevezetett több újításnak s változtatásnak eredményeként érzékenyebbé, megbízhatóbbá, megismételhetőbbé és egyszerűbbé váltak. A leghasználhatóbbnak a peroxidáz-antiperoxidáz (PAP) módszer bizonyult. Jelenleg a neuroonkológiai immunhisztológiában ez a legelterjedtebb és leghasználatosabb módszer. Számos antigén kimutatására szolgáló komplett vegyszerkészlet — ún. „kit”-ek formájában — kereskedelmi forgalomban kapható.

Az idegsebészeti patológiában elsősorban az astrocytákra specifikus gliafibrilláris savi fehérje (GFAP) kimutatásának jelentősége nőtt meg, minthogy a nyert készítmények a gliaeredetű daganatok elkülönítésében jól használhatók. De más, ugyancsak „kit”-ekben beszerezhető immunhisztokémiai eljárások megfelelő helyen jól alkalmazhatók (Mérei és mtsai, 1985).

A GFAP ellenes immunreakció használhatóságát és gyors elterjedését részben kivételes specificitása magyarázza, részben pedig az, hogy a gliómák — a leggyakrabban előforduló primer neuroepithelialis daganatok — számos morfológiai variánssal rendelkeznek, melyek a kórismézést és a besorolást megnehezítik (Bonnin és mtsai, 1984).

A GFAP az intermedier filamentek egyik típusát felépítő fehérje alegység, amely normális és kóros astrocytákra és kórosan átalakult endymalis sejtekre jellemző.

Jelen közleményünk a klinikán folyó, daganatdiagnosztikai célú, GFAP-vizsgálatok során szerzett tapasztalatainkról számol be.

Anyag és módszer

1984 október és 1985 április között sebészileg eltávolított 52 tumorban vizsgáltuk a GFAP jelenlétét az ORTHO-cég által forgalmazott HISTOSET® kittel. A fixálást az általánosan elterjedt és a „kit” használati utasításában is ajánlott 10%-os semleges formalin helyett a „methcarn” oldattal (60% methil-

Az ETT és a Tudománypolitikai Bizottság támogatásával készült munka. Téma-száma: 03 3—24 245, EüM—TPB—14.

alkohol, 30% chloroform, 10% ecetsav; Puchtler és mtsai, 1970) végeztük, mert ez — Mérei és Vető (1985) vizsgálatai szerint — kevésbé károsítja a GFAP fel-tüntetethezőségét. 4—16 óráig tartó fixálás után alkoholon és xilolon keresztül paraffinba ágyasztunk. Az immunhisztokémiai reakciót 10 µm vastag metszete-ken végeztük, majd haematoxilinnal felülfestettük.

Az immunhisztokémiai reakció utolsó lépésénél a HISTOSET® kitekben található chromogen (3-amino-9-etilcarbazol) helyett 2,4-diaminobenzidint (DAB) alkalmaztunk a kit használati utasításának „special instructions” feje-zetében megadott körülmények közt. Ezt nemcsak azért tettük, hogy kanada-balzsammal lefedhető és hosszú ideig tárolható készítményeket nyerjünk, hanem azért is, hogy a halványan festődő készítményeket egy utólagos ezüstö-zéses intenzifikálással (Gallyas és Mérei, 1985) alkalmasabbá tegyük a mik-roszkopos vizsgálat és a mikrofotografálás számára.

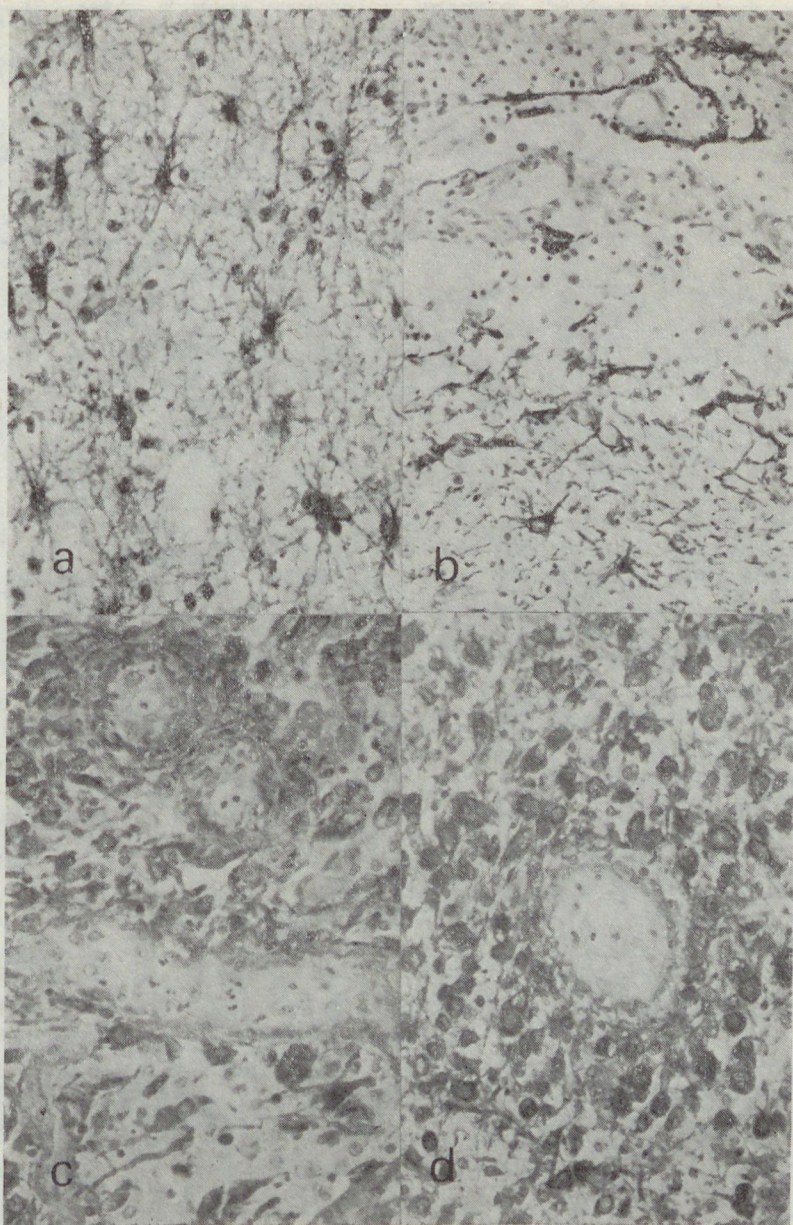
Eredmények

A vizsgálat tárgyát képező központi idegrendszeri daganatok szövettani diagnózisát és GFAP reakcióját az I. táblázat tünteti fel. A kontrollként szol-gáló nem-gliaeredetű daganatok negatív volta jól mutatja a GFAP-reakció specificitását. Míg az astrocytomák és glioblastomák esetében (I. ábra a, c, d) kivétel nélkül pozitív GFAP-reakciót kaptunk (háromnál a pozitívítás csak ezüstözés után volt biztonsággal megítélhető) álpozitív festődés egyetlen eset-ben sem jelentkezett. Az astrocyta csoportban a GFAP-pozitivitás a diagnózist megerősítette, olykor pontosabbá tette. Az irodalmi tapasztalatokkal egyezően, általában fordított arányosság volt tapasztalható a tumorsejtek GFAP-tar-talma és a malignitás jelei közt. Jól hasznosíthattuk a reakciót a reaktív astro-cyták (Ib ábra), ill. a kiérett astrocyta-tumor sejtek elkülönítésében.

Az 52 vizsgált esetből háromnál a GFAP-reakció pozitívítása a hagyományos festésen alapuló bizonytalan szövettani diagnózist eldöntötte a gliaderetű tu-mor irányában. E három esetet az alábbiakban ismertetjük, mert alátámasz-tani látszanak a GFAP-reakció rutinszerű alkalmazásának hasznosságát:

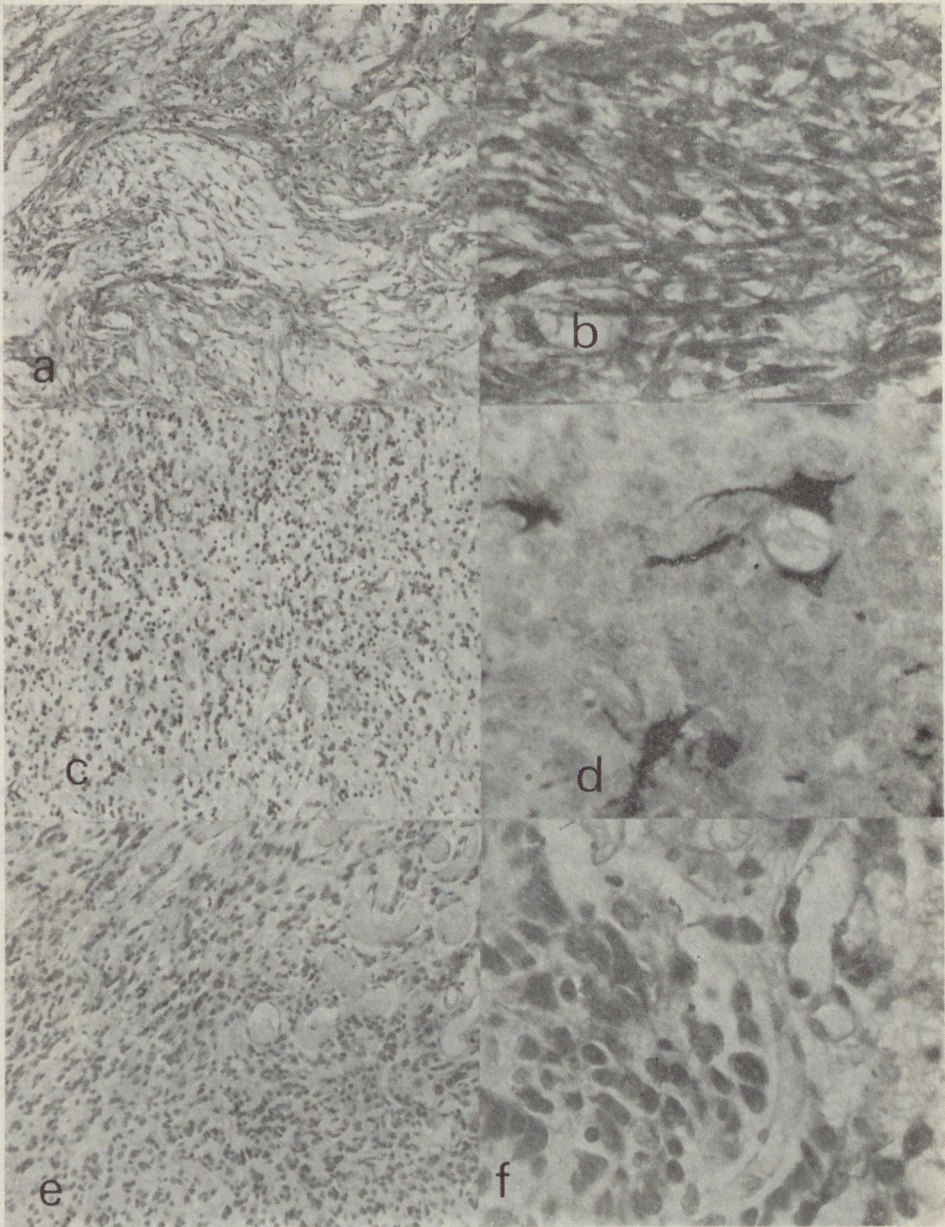
I. táblázat
A különféle szövettani diagnózisú eseteink GFAP-reakciója

Szövettani diagnózis	Esetszám	GFAP festődés	
		pozitív	negatív
Astrocytoma	7	7	—
Cerebelláris astrocytoma	3	3	—
Oligo-astrocytoma	1	1	—
Glioblastoma multiforme	14	14	—
N. opticus glioma	1	1	—
Ependymoma	3	—	3
Plasmocytoma	1	—	1
Chondroma	1	—	1
Neurinoma	1	—	1
Chromophob adenoma	3	—	3
Meningeoma	7	—	7
Meningosarcoma	1	—	1
Carcinoma metastasis	5	—	5
Meszes falú cysta	1	—	1
Zsírszövet	1	—	1
Sarjszövet	1	—	1
Supravitalisan károsodott cerebellum	1	—	1
Összesen:	52	26	26



1. ábra. A GFAP-reakció különféle agydaganatokban. a kiérett fibrillaris astrocytoma ($\times 250$); b reaktív gliózis (alul) éretlen epithelialis metastasis (fent) környezetében ($\times 250$); c polymorph gliasejtek glioblastoma multiformeaban ($\times 250$); d gemistocytás astrocytoma ($\times 250$)

B. M. 2 é. leány diónyi supraselláris, középvonalbeli tumora. A beteg kórtörténete önmaga megérdemelné a kazuisztikai közlést. A műtétnél nem volt pontosan megállapítható a tumor kiindulási helye. Valószínű, hogy a chiasma és a tractus opticus j. oldalából indult, s innen terjedt a j. temporális regio irányába (Kl. dg.: Craniopharyngeoma). Mikroszkóposan: megnyúlt, részben



2. ábra. a és b B. M. esetünk, c és d M. J. esetünk, e és f M. I. esetünk daganatának szövettani képe haematoxin-eozinnal (a, c és e), ill. a gliafibrillaris fehérje feltüntetésére szolgáló HISTOSET® kittel (b, d és f) megfestve és ezüstözéssel intenzifikálva (d). a $\times 63$; c és e $\times 100$; b és f $\times 400$; d $\times 600$

világos cytoplazmájú, lazább, részben acidophil, sűrűbben elhelyezkedő sejtekből álló, hosszúkás magvú tumoros proliferáció (2a ábra). A lokalizáció és a szövettani kép alapján neurogén tumorra gondolunk, konzíliumi vélemény meningeális eredetű tumor lehetőségét vetette fel. A pozitív GFAP-reakció (2b ábra) döntött a gliaeredet mellett.

M. J. 46 é. nő kisalmányi b. o. parietalis tumora (kl. dg.: oligodendroglioma). Mikroszkóposan: egyforma nagyságú, kis kerekmagvú, világos cytoplasmájú sejtekből felépülő tumor. A tumor egyes területeiben lépesmészzerű szerkezet, másutt mészlerakódások láthatók, oligodendrogliomára jellemzően (2c ábra). A negatív oligodendrogliosejtek közt tumoros GFAP-pozitív sejtek is találhatóak (2d ábra). Ennek alapján a tumor oligoastrocytomának bizonyult. Az astrocyták száma az oligodendrogliákéhoz képest igen kevés, ezért nem lehetett jelenlétüket a HaE képen felismerni.

M. I. 47 é. nő b. o. frontalis, kis, felszíni, részben subarachnoidálisan elhelyezkedő, nagy oedemával övezett tumora. Mikroszkóposan: kis, polymorph sejtekből álló infiltráló daganat, amely főként tágult erek körül helyezkedett el. A lokalizáció, a szövettani és cytológiai kép alapján egyértelmű diagnózist nem tudtunk felállítani, a közelebről nem meghatározott idegrendszeri tumor mellett, metastasis lehetősége is felvetődött (2e ábra). A daganat a kéregfelszínnel állt kapcsolatban, a kéreg „mélyebb” részeiben reaktív astrocyták, neurophagia látható. A GFAP-pozitív reakció a tumor gliaredetére utal (2f ábra).

Megbeszélés

A gliafibrilláris savanyú fehérjét (GFAP) reaktív astrocytákban gazdag sclerosis multiplex plakkokból izolálta Eng, Vanderhaeghen és Bignami 1971-ben. A vízdékony GFAP az astrocyták 8—10 nm-es intermedier filamentumainak fő alkotórésze és azoknak — számos állatfaj esetében — megbízható markere (Tascos és mtsai, 1982). Molekulasúlya 48—50 kD (Bonnin és mtsai, 1984). A GFAP-t rutinszerűen alkalmazzák a fejlődésben levő és az érett normális astrocytasejtek, továbbá kórosan átalakult astrocyták és éretlen ependyma-sejtek szövetszöveten való feltüntetésére.

A GFAP daganat-diagnosztikai célú alkalmazásával foglalkozó közlemények száma viszonylag nem nagy. Deck és mtsai (1978) 80, Velasco és mtsai (1980) pedig 85 gliá-, ill. nem gliá-eredetű agytumort vizsgáltak a GFAP-technikával formalinban fixált paraffinos metszeteken; Tascos és mtsai (1982) pedig 131 Bouin-oldattal vagy foszfát-pufferolt formalinnal fixált esetről számolnak be. Mindegyikük alkalmasnak találta a módszert a gliá-eredetű sejtek azonosítására kevert sejtpopulációban, astrocyta eredetű neoplasmákban, továbbá az ependymomák egy részében, subependymomákban, központi idegrendszeri kevert tumorok astrocytaiban (pl. oligodendroglioma + astrocytoma), a glioblastomák kiérettebb területein (Bonnin és mtsai, 1984).

A GFAP immunreakció intenzitása általában fordítva arányos a rosszindulatuság fokával (Tascos és mtsai, 1982; Velasco és mtsai, 1980). Valamennyi szerző megállapítja, hogy a GFAP-reakció specifitása felülmúlja az egyéb fény- és elektronmikroszkópos módszerekét a gliá-eredetű sejtek azonosításában.

Vizsgálati anyagunkban a különböző központi idegrendszeri daganatok GFAP-pozitivitása hasonló megoszlást mutat az említett irodalmi adatokéval.

A GFAP-ellenes HISTOSET® készítmény nagy specifitása következtében ál-pozitív festődéssel nem kell számolnunk. Nem elhanyagolható azonban az ál-negatív reakció veszélye. Ennek okai az alábbiak lehetnek: 1. olyan sejtféleségről van szó, amelyben az GFAP-tartalom igen alacsony, 2. A GFAP kimutathatósága valamilyen supravitalis folyamat (autolysis, fixálás, beágyazás) hatására erősen lecsökken, 3. az antitest titere csökken le nagymértékben (helytelen tárolás, előregedés). Az ál-negatív reakció elkerülése szempontjából van jelentősége az általunk alkalmazott methcarn fixálásnak, valamint a biztonsággal nem értékelhető készítmények ezüstözéses poszt-intenzifikálásának.

Az ál-negatív festődés diagnosztikai szempontból természetesen csak az olyan esetekben megtevesztő, melyeknél a szokásos festési eljárásokkal nyert készítmények alapján nem lehet a daganatot egyértelműen osztályba sorolni. Node, szinte csak ilyen esetekben tudjuk a GFAP-vizsgálatot elvégezni; a HISTOSET® kitek nehezen beszerezhető volta miatt a rutinszerű alkalmazásról, sajnos, le kell mondanunk. Meglehetősen szubjektív azonban — még tapasztalt vizsgáló esetében is — annak a megítélése, hogy melyik eset „kétes” a szokásos festékekkel nyert készítmények alapján, melyikről lehet „biztonsággal” eldönteni, hogy glia-eredetű-e vagy sem. Ez utóbbi megfontolás azt sugallja, hogy kívánatos lenne olyan mennyiségű antiszérum hozzáférhetővé tétele, amennyivel a GFAP-vizsgálat rutinszerűen elvégezhetővé válik. Legalábbis addig, amíg új, daganatspecifikus antitestek csatasorba állítása feleslegessé nem teszi a GFAP-feltüntetési segítségével végzett „tájékoztató” jellegű vizsgálatot.

Összefoglalás

A szerzők azokról a tapasztalataikról számolnak be, melyeket 52, műtétilag eltávolított, methern fixálás után paraffinba ágyazott, különféle agydaganat metszeteinek a gliafibrillaris savanyú fehérje feltüntetésére szolgáló HISTOSET® kittel megfestett készítményeinek vizsgálata során nyertek. 49 daganatnál a GFAP-vizsgálat megerősítette a szokásos festési eljárásokkal korábban felállított diagnózist. „Kétes”-nek ítélt 3 daganat esetében azonban a GFAP-festés döntött az egyik lehetőség irányában. Ennek alapján kívánatosnak tartják ezen egyszerű módszer rutinszerű alkalmazását.

IRODALOM: 1. *Bonnin, J. M., Rubinstein, L. J.*: J. Neurosurg. 60, 1121 (1984). — 2. *Coakham, H. B., Garson, J. A., Allan, P. M., Harper, E. I., Brownell, B., Kemshead, J. T., Lane, E. B.*: J. Clin. Pathol. 38, 165 (1985). — 3. *Deck, J. H. N., Eng, L. F., Bigbee, J., Woodcock, S. M.*: Acta Neuropath. (Berlin) 42, 183 (1978). — 4. *Gallyas F. és Mérei F. T.*: Ideggyógy. Szemle (közlésre beküldve). — 5. *Mérei F. T. és Vető F.*: Ideggyógy. Szemle (közlésre beküldve). — 6. *Nakane, P. K., Pierce, G. B. jr.*: J. Histochem. Cytochem. 14, 929 (1966). — 7. *Puchtler, H., Woldrop, F. S., Meloan, S. N., Terry, M. S., Conner, H. M.*: Histochemie 21, 97 (1970). — 8. *Tascos, N. A., Parr, J., Gonatas, N. K.*: Human Pathol. 13, 454 (1982). — 9. *Velasco, M. E., Dahl, D., Roessmann, U., Gambetti, P.*: Cancer 45, 484 (1980). — 10. *Mérei F. T., Németh P., Mátyás Gy., Horváth A., Gallyas F.*: Ideggyógy. Szemle 39, 1 (1986).

Károly Dávid, Ferenc Gallyas, Tibor F. Mérei, Ferenc Vető and Anna Horváth: *Significance of Immunohistochemical Demonstration of Acid Gliofibrillar Protein in Diagnosis of Glial-origin Tumours of the Central Nervous System*

The authors report on experiences obtained in the course of investigations performed by means of the *Histose*® kit serving for visualising glia-fibrillar protein in slides prepared from various brain tumours removed by the surgical route. A total of 52 paraffin-embedded tumours were examined after methern fixation. The diagnosis previously established after the usual staining procedures was corroborated by the GFPA in 49 tumours. In three further cases, however, which had been considered as being “dubious” it was the GFPA staining which finally decided in one of the possible directions. On this basis the authors think it advisable that this simple method be routinely used.

CAVINTON®

INJEKCIÓ, TABLETTA

ÖSSZETÉTEL:

1 tableta 5 mg vinpocetinumot tartalmaz.

HATÁS:

A Cavinton javítja az agyi perfúziót és ezáltal az agy oxigénellátását.

JAVALLATOK:

Orálisan: különböző eredetű (postapoplexiás, posttraumás vagy sclerotikus), agyi keringészavarok pszichés vagy neurológiai tüneteinek: emlékezőszavarok, aphasia, apraxia, mozgászavarok, szédülés, fejfájás csökkentésére, a klimaktérium szindróma vasovegetatív tüneteinek kezelésére.

Hypertensív encephalopathia, intermittáló vascularis cerebrialis insufficientia, angiospasticus agyi kórképek, továbbá endarteritis cerebri.

Ischaemiás agyi károsodásokban, előrehaladott agyi arteriosclerosisban a kollerális keringés javítására. Szemészetben az érhártya és ideghártya vascularis, elsősorban arteriosclerotikus, ill. angiospasmus okozta maculadegenerációk, partialis

thrombosisok, érelzáródás következtében kialakuló másodlagos zöldhályog. Fülészetben korral járó vascularis vagy egyes toxikus (gyógyszeres) halláscsökkenés, labyrinth eredetű szédülés.

ELLENJAVALLAT:

Terhesség.

ADAGOLÁS:

Naponta 3×1—2 tabl., a fenntartó adag napi 3×1 tabl., hosszabb időn keresztül.

GYÓGYSZER- KÖLCSÖNHATÁS:

Az eddigi tapasztalatok szerint a tabl. interakciót nem okoz, ezért kombinációs kezelésre is alkalmas.

MELLÉKHATÁS:

Kismértékű vérnyomáscsökkenés, ritkán tachycardia, extrasystole fordulhat elő. Tartós kezelés esetén a vérképet ellenőrizni kell időnként.

KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST



PRODECTIN[®] tabletta

ÖSSZETÉTEL:

Tablettánként 250 mg pyridinolcarbamatot tartalmaz.

JAVALLATOK:

Arteriosclerosis, illetve mindazon obliteratív verőérbetegségekben, amelyek az érlumen szűkülésével, elzáródásával vagy érfalkárosodással járhatnak együtt.

Cerebrovascularis keringészavarok.

Obliteratív szemészeti angiopathiák.

A Prodectin-kezelés eredményesen alkalmazható obliteratív coronaria-megbetegedésekben is, illetve infarctus utáni kezelésre.

ELLENJAVALLAT:

Nem ismeretes.

ALKALMAZÁS ÉS ADAGOLÁS:

Kúraszerű. A kezdő adag naponta 3×1 tablettá, majd a kezelés napi 3×2 tablettával folytatható a tüneti kép javulásáig. A fenntartó adag napi 3×1 tablettá. A Prodectin-kezelés több hónapra át folytatható, kombinációs kezelésre is alkalmas.

MELLÉKHATÁS:

Kivételesen gastrointestinális panaszokat, palpitiót, tachycardiát okozhat. E tünetek az adag csökkentésével megszűnnek.

A Prodectin esetlegesen előforduló kóros metabolizmus következtében — igen ritkán — hepatotoxicus metabolitok képződhetnek, amelyek heveny májkárosodást okoznak.

KŐBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST



FIGYELMEZTETÉS:

Kúraszerű alkalmazása esetén 4—6 hetenként javasolt a beteg hepatológiai vizsgálata, amely a fizikális ellenőrzés mellett kiterjed a se.-bilirubin, SGOT, SGPT értékek ellenőrzésére is.



*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeógyógyászati Klinikájának
és Kórbonctani Intézetének közleménye*

Az intracranialis nagy artériák rácsrostjainak és egyéb kötőszövetes elemeinek változásai az életkor előrehaladtával

DR. HEGEDŰS KATALIN és DR. MOLNÁR PÉTER

Közlésre érkezett: 1985. VII. 27.

Bevezetés

Jól ismert, hogy az intracranialis artériák a muscularis típusú artériákhoz tartoznak és szerkezetük eltér a hasonló kaliberű extracranialisakétól. Az intracranialis artériák fala vékonyabb, mint az extracranialisaké, a lamina elastica interna (LEI) vastagabb, nincs külső elasztikus rétegük és a mediában kevés az elasztikus rost [3, 14, 21, 22, 30, 38, 41]. Normális körülmények között a LEI hullámos homogén réteg, amelynek vastagsága és festődése egyenletes [3, 38]. Fénymikroszkóposan is jól látható réseket, ún. fenestrákat tartalmaz, amelyek az ér hossz tengelyében kerek vagy ovális alakúak [7, 12, 22, 38]. Az erek elágazásánál levő, simaizomsejtekből és elasztikus rostokból álló intima párnákat fiziológiás képződménynek tartják [14, 22, 36, 38, 39, 41], amelyek születéstől kezdve megfigyelhetők [2, 26, 37, 43]. Az oszlások közötti szakaszokon az endothel sejtek rétege közvetlenül érintkezik a LEI lumen felőli részével [26, 38].

Az agyi erek elváltozásaiával foglalkozó rendkívül nagyszámú közleményben az érfal felépítésében résztvevő rácsrostokról alig történik említés [5, 27]. Közismert, hogy a LEI festődési tulajdonságai az életkor előrehaladásával megváltoznak [3, 21, 37, 41], de a változások jellegét és időbeli sorrendjét nem tisztázták pontosan. Mindezek alapján indokoltnak látszik az intracranialis nagy artériák rácsrostjainak és egyéb kötőszövetes elemeinek leírása különböző életkorokban.

Anyag és módszerek

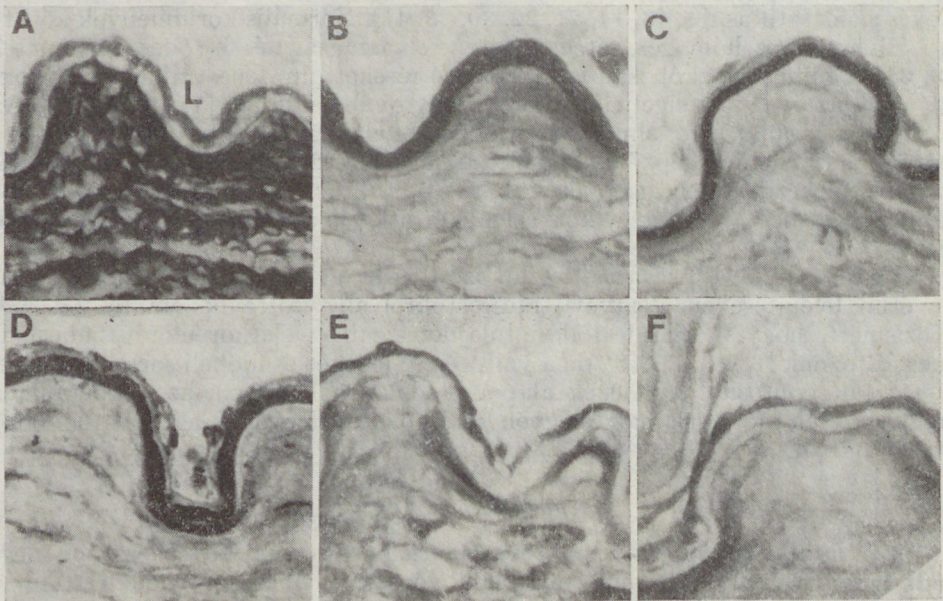
Vizsgálatainkat 150, nem cerebrovascularis kórfolyamat következtében meghalt beteg intracranialis nagy artériáin végeztük. A sorozat nem tartalmaz olyan betegeket, akiknek hypertóniájuk vagy makroszkóposan súlyos arteriosclerosisuk volt. A betegek kormegoszlása a következő: 15 érett újszülött egy hónapos korig, 15 gyermek 1 éves kortól 10 éves korig, valamint 80 éves korig minden életévizetzből 15—15 beteg.

Az arteria carotis internából, az arteria cerebri mediából és anteriorból, az arteria basilarisból és az arteria vertebralisból vettünk mintákat mk. o.-n a nagy érelágazásoknak megfelelő területekből és az oszlásoktól legalább 3—5 mm távolságra levő érszakaszokból.

A 10%-os formalinban fixált, paraffinba ágyazott érrészletekből készült 6—8 μ vastag metszeteket HE-al, elastica-van Giesonnal, orceinnel, Verhoeff módszerrel, Endes-féle trichrommal és PAS-sal festettük. A rácsrostokat Gömöri ezüstimpregnációs módszerével vizsgáltuk. A pseudoelasztikus rostok feltüntetésére a Puchtler által javasolt módosított orcein és resorcin—fuchsin festést használtuk [32].

Eredmények

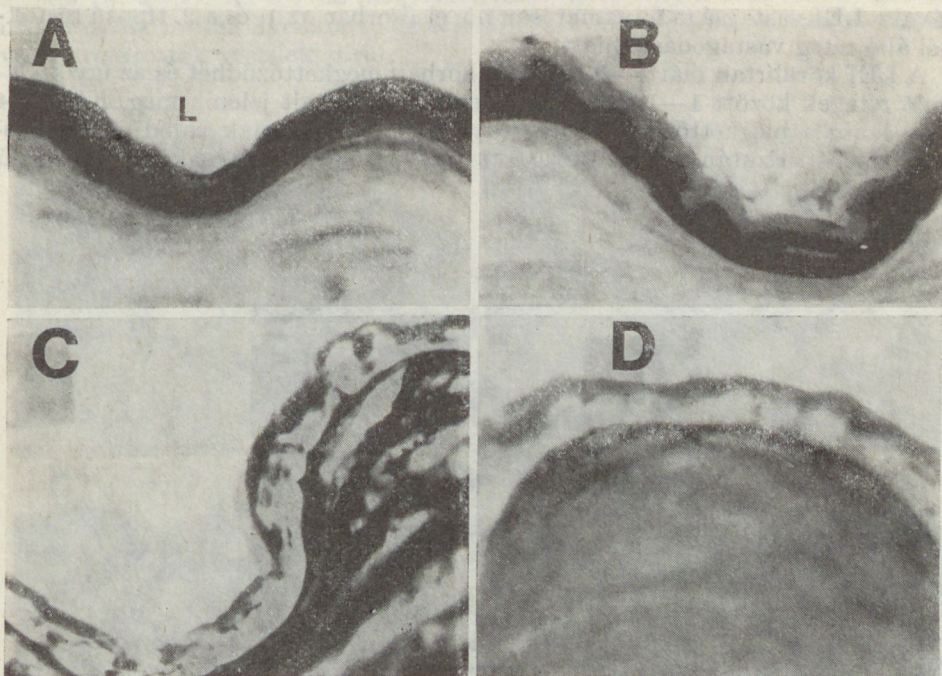
Az említett festési módszerek bizonyították, hogy nem minden ezüstözhető rost valódi rácsrost, mivel egyéb festődési sajátágaikban számos különbség észlelhető. Vannak olyan argyrophil rostok (1. típus), amelyek PAS pozitivitása gyenge és orceinnel, valamint elastica-van Giesonnal is festődnek (1A, B ábra). A valódi elasztikus rostoktól argyrophiliájukon kívül abban is különböznek, hogy Verhoeff módszerével nem festhetők (1C ábra). A trichrommal festett metszetekben sárgák (1D ábra), tehát egyaránt különböznek a kéken festődő valódi rácsrostoktól és a bordó színű valódi elasztikus rostoktól. Úgy tűnik, hogy ezek a rostok a születéstől kezdve a LEI állandó részét alkotják és a valódi elasztikus réteg luminalis felszínén egy vastagabb, medialis felszínén pedig egy vékonyabb réteget alkotnak. Az argyrophil rétegek a valódi elasztikus réteg fenestráin keresztül egymással összeköttetésben állnak (1A ábra). A HE-al, az orceinnel és az elastica-van Giesonnal festett metszetekben a LEI valódi elasztikus és argyrophil komponense nem különíthető el egymástól és a két komponens együttesen mint homogén LEI jelenik meg (1B, E ábra).



1. ábra. 6 hetes fiú (születési testsúly 3540 g) arteria basilarisa. Nagyítás $\times 400$. A.: Gömöri-féle ezüstimpregnatio, B.: orcein, C.: Verhoeff-féle elstica festés, D.: Endes-féle trichrome, E.: haematoxylin-eosin (HE), F.: Puchtler által módosított orcein. A HE-nal és orceinnel homogénen festődő lamina elastica interna (LEI), amint a többi módszerrel történő festés igazolja, két fajta rétegből áll. Rövidítés: l = lumen

Vannak olyan orceinnel és elastica-van Giesonnal feltüntetethető (2A ábra), de Verhoeff módszerével nem festhető rostok is (2B ábra), amelyek nem argyrophilek (2C ábra). Egyik fajtájuk (2. típus) PAS pozitív és trichrommal festve sárga (2D ábra), másik fajtájuk (3. típus) a kollagén rostokhoz hasonlóan trichrommal festve kék, PAS pozitivitása változó és ezüsttel impregnálva barna (3. ábra).

A valódi elasztikus-, kollagén- és rácsrostokon kívül tehát három olyan rosttípus létezik, amelyek közös jellemzője, hogy az elasztikus rostokhoz hasonlóan



2. ábra. 29 éves nő b. o.-i arteria carotis internája. Nagyítás $\times 400$. A.: orcein, B.: Verhoeff-módszer, C.: Gömöri-módszer, D.: PAS. Az orceinnel csaknem egyenletesen festődő LEI luminalis felszínét valódi rácsrost réteg borítja. A rácsrost réteg alatt vékony csíkban 1. típusú pseudoelasztikus rostréteg található, amely fekete-fehér képeken nem ismerhető fel, mert a trichrommal festett metszetekről készült fekete-fehér képeken a kék és a sárga szín nem különíthető el. E réteg alatt helyezkedik el a 2. típusú pseudoelasztikus rostokból álló réteg, alatta a valódi rugalmas rostok és közvetlenül a media mellett újból az 1. típusú pseudoelasztikus rostok rétege található

orceinnel és elastica-van Giesonnal festődnek, de egyéb festődési tulajdonságaikban különböznek egymástól. A valódi elasztikus rostoktól a Puchtler által módosított orcein és resorcin-fuchsin festéssel is elkülöníthetők, mert az így festett metszetekben csak a pseudoelasztikus rostok festődnek, a valódi elasztikus rostok nem (1F ábra). Az utóbbi egyúttal amellelt szól, hogy a Verhoeff módszerével a valódi elasztikus rostok tüntethetők fel, melyek trichrómmal bordóra festődnek.

Az intimában előforduló különböző kötőszöveti rostok festődési tulajdonságait táblázatban foglaltuk össze (I. táblázat).

A) Az intimában az alábbi életkorral összefüggő változásokat észleltük

1. évtized

Az újszülöttek artériáiban a LEI valódi elasztikus komponense a fenestráktól eltekintve folytonos réteg (1C ábra). Folytonosságát kb. 2 éves korig tartja meg, ezután csak a mediához közel marad összefüggő (2B ábra). Luminális része csak foltokban — az összefüggő, mediához közel elhelyezkedő valódi elasztikus réteg és lumen szomszédságában található 1. típusú rostok között megjelenő 2. típusú rostokból álló rétegben — látható. Tehát a LEI kb. 2 éves kortól kezdve három különbözően festődő rosttípusból áll. Az életkor előrehaladá-

sával a LEI vastagsága folyamatosan nő, elsősorban az 1. és a 2. típusú rostokból álló réteg vastagodása miatt.

A LEI körülírtan már 4—5 hónapos korban megkettőződhet és az így kialakuló rétegek között 1—1 fibroblasta emlékeztető sejt jelenik meg. Kb. 3—4 éves korig a megkettőződött réteg egyaránt tartalmaznak valódi elasztikuskomponenst. Ezután a megkettőződött LEI luminalis része csak 1. és 2. típusú rostokból áll.



3. ábra. 67 éves nő b. o.-i arteria cerebri mediája. Gömöri-féle ezüstimpregnatio. Nagyítás $\times 400$. A lumen közvetlen közelében vékony, valódi rácsrost réteg borítja a LEI-t, amelynek lumen felőli nagy részét 3. típusú pseudoelasztikus rostréteg alkotja (fekete-fehér képeken a fekete és a barna szín sem különböztethető meg). Alatta vékonyabb valódi rugalmas réteg (nem argyrophil) és a media közvetlen közelében nagyon vékony 1. típusú pseudoelasztikus rostréteg helyezkedik el

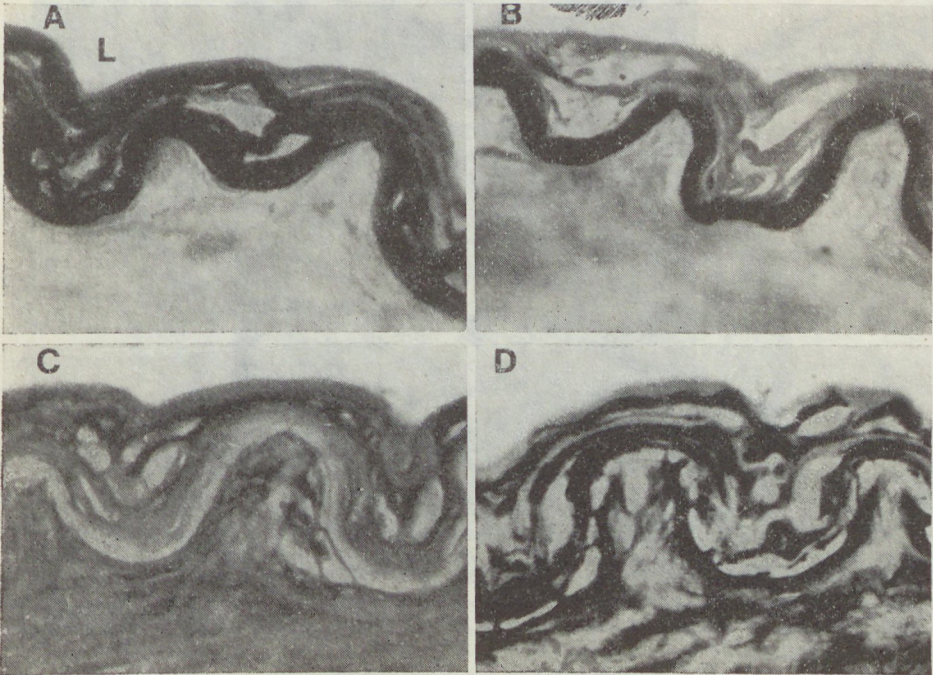
2. évtized

A LEI tovább vastagodik és helyenként több rétegre rostozódhat. Valódi elasztikus komponenst általában csak a media közvetlen közelében levő réteg tartalmaz. A fél nem rostozódott, épnék látszó LEI szakasz vastagabb, mint a felrostozódott LEI külső (abluminalis) — valódi elasztikus — rétege, de vékonyabb, mint a felrostozódott LEI összességében. Valódi rácsrostok a 2. évtized kezdetétől láthatók a LEI luminalis felszínén és a felrostozódott LEI rétegek között. A LEI rétegek között a sejtes elemek száma fokozatosan nő.

3. évtized

A második évtizedben megjelenő változások kifejezettebbek lesznek. Előfordul, hogy a fél nem rostozódott LEI luminalis részét a foltokban megmaradó valódi elasztikus elemeken kívül 2. és 3. típusú (2. ábra), vagy csak 3. típusú rostok alkotják. Ekkor már a LEI HE-al, elastica-van Giesonnal és orceinnel festve sem tűnik homogén, egyenletesen festődő rétegnek. A felrostozódott réte-

gek 1. és 2. típusú rostokból állnak, amelyeket rácrostok választanak el egymástól (4. ábra). Az intima megvastagodása létrejöhet a LEI felrostozódása nélkül is. Az intima ilyenkor főleg sejtekből áll, amelyeket 1. típusú rostok és valódi rácrostok vesznek körül.



4. ábra. 27 éves férfi j. o.-i arteria carotis internája. Nagyítás $\times 400$. A.: orcein, B.: Verhoeff-módszer, C.: PAS, D.: Gömöri-féle ezüstimpregnatio. A „felrostozódott” LEI-ben csak a mediához közel fekvő réteg tartalmaz valódi rugalmas elemeket (B). A lumen közeli rétegek 1. és 2. típusú pszeudoelasztikus rostokból állnak, amelyeket valódi rácrostok választanak el egymástól

4. évtized

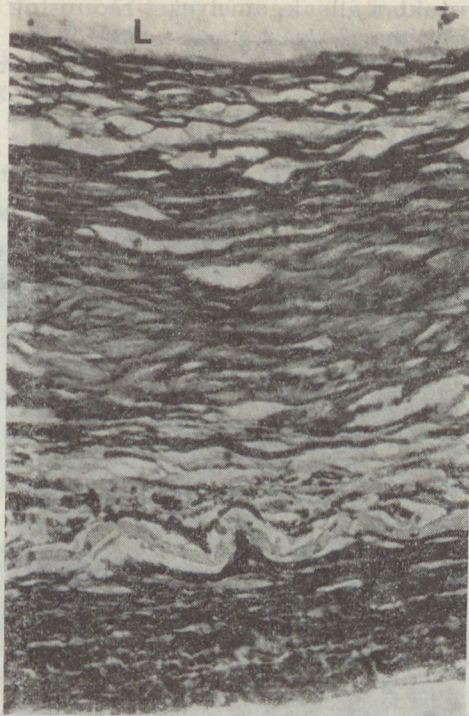
Az épnek látszó LEI vastagodása befejeződik. A már leírt elváltozások még kifejezettebbé válhatnak. A fel nem rostozódott LEI luminalis felszínén és a felrostozódott rétegek között valódi kollagén rostok jelenhetnek meg.

5. évtized

A megvastagodott intimában a külső elasztikus réteg kivételével a felrostozódott LEI rétegek, a sejtes elemek és a rácrostok fokozatosan eltűnnek. E folyamat a megvastagodott intima mediához eső részében kezdődik és a megvastagodott intimát fokozatosan valódi kollagén rostok foglalják el (5. ábra). Sejtek végül csak a lumen közelében találhatóak. A megvastagodott intima lument határoló részét mindig durva, valódi rácrostokból álló hálózat alkotja (5. ábra).

6—8. évtized

Újabb minőségi változás már nincs.



5. ábra. 45 éves férfi j. o.-i arteria carotis internája. Gömöri-féle ezüstimpregnatio. Nagyítás $\times 160$. A mediát durva rácsrostok szövik át. A megvastagodott intima nagy részét kollagén rostok alkotják, valódi rácsrostok csak közvetlenül a lumen közelében találhatók

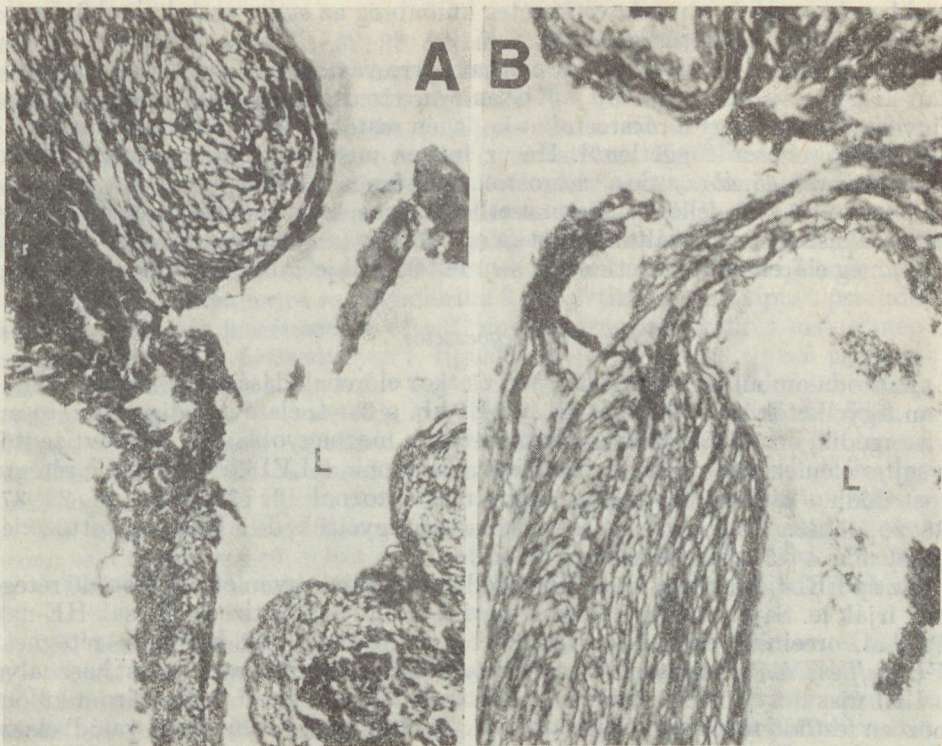
2. Az éroszlásokban látható elváltozások

A fent leírtak az erek oszlásai között észlelhetők. Érdemes megemlíteni, hogy a simaizomszövetekből, az azokat körülvevő rácsrostokból és elasztikus rostokból álló intima párna is átalakul. Az intima párnát elasztikus réteg veszi körül, amely az első évtizedben valódi elasztikus elemekből áll és a media, ill. lumen közeli rétege a legfejlettebb. Később csak a media felé eső elasztikus réteg festődik valódi elasztikus rostokra jellegzetesen. Az oszlásoknál levő intima-párnákra általában jellemző, hogy viszonylag kevés elasztikus elemet tartalmaznak és ezen a területen relatíve gyorsabban jelennek meg a kollagén rostok (6. ábra).

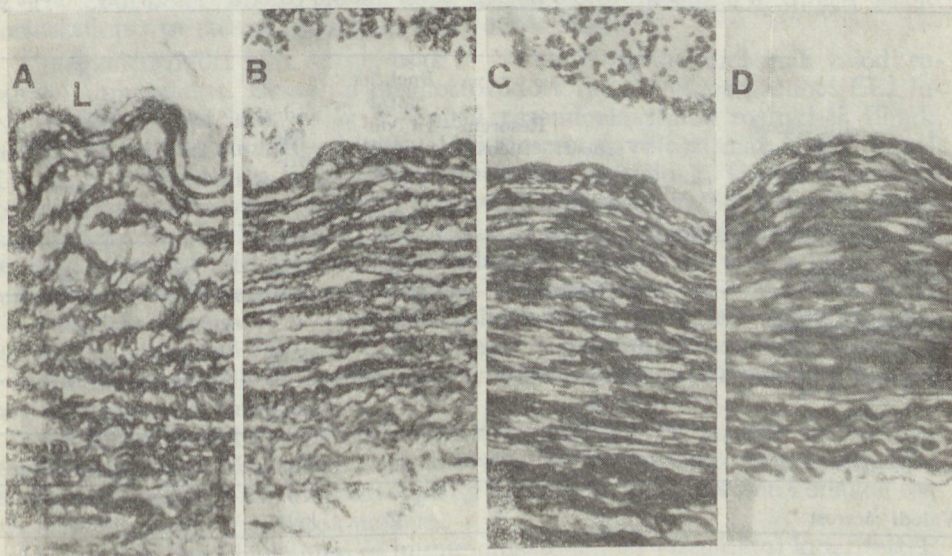
B) A media életkorral összefüggő elváltozásai

A mediát újszülött kortól kezdve finom, spirális lefutású, valódi rácsrostok egyenesen szövik át (7A ábra), amelyek közvetlenül folytatódhatnak a LEI argyrophil rétegeiben. A rácsrostok sűrűsége a Willis-kört alkotó különböző

7. ábra. A.: Érett újszülött arteria basilarisa. B.: 24 éves nő arteria basilarisa. C.: 63 éves nő arteria basilarisa. D.: 79 éves férfi arteria basilarisa. Gömöri-féle ezüstimpregnatio. Nagyítás A $\times 400$, B—D $\times 160$. A media rácsrostjai az életkor előrehaladtával fokozatosan vastagodnak és kiegyenesednek (A—C) és előre haladott életkorban helyettük kollagén rostok jelenhetnek meg (D)



6. ábra. A.: Éroszlás egy 21 éves férfi arteria carotis internájában, B.: éroszlás egy 62 éves férfi arteria carotis internájában. Gömöri-féle ezüstimpregnatio. Nagyítás $\times 100$. Az éroszlásoknál elhelyezkedő intima párnát fiatalabb korban rácsrostok, idősebb korban kollagén rostok szövik át



7. ábra

erekben hasonló és nincs következetes különbség az egyes erek különböző szakaszainak rácsrost sűrűsége között sem.

Kb a 3. évtizedtől a media rácsrostjai egyre vastagabbá válnak és fokozatosan kiegyenesednek (7B ábra). Kb. az 5. évtizedtől egyre több beteg ereiben figyelhető meg, hogy a rácsrostokat kollagén rostok váltják fel, az intima elváltozásaitól teljesen függetlenül. Ha az intima megvastagodik, alatta a media elvékonyodik (5. ábra), de a rácsrostok sűrűsége nem változik.

A leírt eltérések jellege minden esetben azonos, habár mértékük egyéenként és érszakaszonként is változó lehet és egy részük (a 3. típusú rost és a kollagén rost) még előrehaladott életkorban sem feltétlenül jelenik meg minden esetben.

Megbeszélés

Az irodalomból jól ismert, hogy az életkor előrehaladásával, főleg az intimában figyelhető meg változások. A LEI kb. a 3—4. életévtizedig fokozatosan vastagodik, az oszlásoknál levő intima-párna megnagyobbodik. A 2. évtizedtől a sejtes elemek subendothelialisán felszaporodnak, a LEI két vagy több rétegre rostozódhat és festődési tulajdonságai megváltoznak [3, 13, 14, 20, 21, 26, 37, 38, 39, 41, 43]. Ezen elváltozásokat mi is megfigyeltük, de a LEI megkettőződését már 4—5 hónapos korban láttuk.

Az ép LEI-t általában kb. a 3. évtizedig homogén, egyenletesen festődő rétegnek írják le. Saját megfigyeléseink szerint a LEI a 3. évtizedig is csak HE-nal, PAS-al, orceinnel és elastica-van Giesonnal festve tünik homogén rétegnek. Verhoeff és Gömöri módszerét, valamint az Endes-féle trichrom festést használva a LEI újszülött kortól kezdve normálsan kettő, a 2. évtől pedig három különbözően festődő rosttípusból áll, amelyek közül csak egy tekinthető valódi elasztikus rétegnek (I. táblázat).

Ismert, hogy a kis artériák belső rugalmas rétege és a nagyobb artériák felrostozódott lamina elastica internájának lumen-közeli rétegei nem valódi

I. táblázat

Az intimában levő kötőszöveti rostok festődési tulajdonságai

Rosttípus	Festési eljárások					
	Verhoeff	Resorcin— fuchsin és orcein	Puchtler által módo- sított resorcin— fuchsin és orcein	Endes- féle tri- chrome	PAS	Gömöri- féle ezüst impreg- natio
Valódi elasztikus	+	+	∅	bordó	∅	∅
Pseudoelasztikus						
1. típus	∅	+	+	sárga	∅	fekete
2. típus	∅	+	+	sárga	+	∅
3. típus	∅	+	+	kék	+	barnássárga
Valódi rácsrost	∅	∅	∅	kék	++	fekete
Valódi kollagén rost	∅	∅	∅	kék	+	barnássárga

elasztikus elemek [18, 24, 31, 32, 33, 42]. Ezeket a rostokat *Wolff* [42] pseudoelasztikus rostoknak nevezte, mert „kötőszöveti” festésekkel és elasztika-specifikus festésekkel egyaránt feltüntethetők [16, 18, 31, 42].

E különböző festésekkel igazolható, hogy a LEI a valódi rugalmas elemeken kívül többféle pseudoelasztikus rostot is tartalmaz. Két éves korig a LEI valódi rugalmas komponensét olyan rostok rétege veszi körül, amely részben rugalmas rostokra, részben rácsrostokra jellemzően festődik (1. típusú pseudoelasztikus rost). Két éves kortól a LEI valódi elasztikus rétege és az argyrophil rétege között egy nem ezüstözhető pseudoelasztikus rosttípus jelenik meg (2. típus). A LEI folyamatos vastagodását a 3—4. évtizedig az 1. típusú pseudoelasztikus rostréteg kiszélesedése és a 2. típusú pseudoelasztikus rostok megjelenése okozza. A 3. évtizedtől az 1. típusú vagy az 1. és a 2. típusú pseudoelasztikus rostok helyén egyaránt egy 3. féle rosttípus fordulhat elő, amely amellet, hogy bizonyos mértékig rugalmas rostokra jellemzően festődik, a kollagén rostok néhány festődési tulajdonságával is rendelkezik (3. típusú pseudoelasztikus rost). A vizsgált betegek viszonylag kis száma ellenére úgy tűnik, hogy az 1. és a 2. típusú pseudoelasztikus rostok előfordulása következetes. A 3. típusú pseudoelasztikus rost megjelenése viszont előrehaladott életkorban sem törvényszerű, tehát az utóbbi rosttípus az előző kettővel ellentétben valószínűleg nem tekinthető az öregedéssel mindig együttjáró jelenségnek.

A LEI belső, pseudoelasztikus rostokból álló komponensét *Klassen* és *mtsai* [26] — csak a Verhoeff-féle módszert használva — mint subendothelialis acellularis réteget említik és nem tekintik a LEI alkotórészének. Az extracranialis artériákban már a század első felében leírták, hogy argyrophil rostok veszik körül a LEI-t és a rostokat *Schwalbe*-féle hüvelynek [42] vagy perimembranosus reticulinnak [18] nevezik. Ezzel szemben saját leleteink amellet szólnak, hogy ezek a rostok nem feltétlenül valódi rácsrostok. A valódi rácsrostok fénymikroszkóposan látható, igen vékony rétege csak a 2. évtized kezdetétől jelenik meg a LEI lumnalis felszínén. A LEI lumnalis felszínén a rácsrostok helyett időnként észlelhető valódi kollagén rostok valószínűleg szintén nem tartoznak az érfal „normális” alkotó elemei közé, hiszen előfordulásuk a 3. típusú pseudoelasztikus rostokéhoz hasonlóan nem törvényszerű.

A megkettőződött LEI rétegei csak 3—4 éves korig tartalmaznak valódi rugalmas komponest. Ezután a megkettőződött vagy a ferostozódott LEI lumen-közeli rétegei csak 1. és 2. típusú pseudoelasztikus rostokból állnak, amelyeket a sejtes elemeken kívül valódi rácsrostok választanak el egymástól. Kb. az 5. évtizedtől a megvastagodott intima sejtjeinek, pseudoelasztikus rostjainak és valódi rácsrostjainak a helyét fokozatosan valódi kollagén rostok foglalják el. Ez utóbbi megfigyelést irodalmi adatok is alátámasztják [14, 20, 26, 38]. A fentebb leírt folyamat előrehaladott stádiumában csak a lumen közvetlen közelében maradnak sejtek és valódi rácsrostok.

Az életkor előrehaladtával az oszlásoknál fiziológiásan is meglevő intima-párnákban is hasonló változások játszódnak le, szembetűnő azonban, hogy ezen a területen hamarabb jelennek meg a kollagén rostok, mint más érszakaszok megvastagodott intimájában.

A mediában kevésbé szembeötlőek az életkorról járó változások: a simaizomsejteket körülvevő rácsrostok kb. a 3. évtizedtől fokozatosan megvastagodnak és kiegyenesednek. Az 5. évtizedtől pedig egyre több beteg ereiben kollagén rostok jelennek meg a rácsrostok mellett.

Az utolsó évtized biokémiai és immunohisztokémiai vizsgálatai kiderítették, hogy a leíró szövettanban kollagén rostoknak és rácsrostoknak nevezett kötőszöveti elemek különböző, genetikailag determinált monomér molekulákból

épülnek fel, amelyek elsősorban aminosav sorrendjükben és aminosav összetételükben különböznek egymástól [9, 10, 17, 28] és az elasztikus rostoktól [1, 25, 34, 35]. E monomér molekuláknak és aggregátumaiknak a megjelölésére egyaránt a kollagén elnevezést használják. Ma már általánosan elfogadott, hogy a klasszikus szövettanban kollagén rostoknak nevezett rostok I. típusú kollagénből, a rácsrostok pedig III. típusú kollagénből állnak. A fénymikroszkópos megfigyelésekkel összhangban azt találták, hogy az I. típusú kollagén főleg az adventitiában, a III. típusú kollagén pedig elsősorban a mediában fordul elő [4, 8, 17, 29]. Megfigyeléseink amellett szólnak, hogy az alkalmazott — korlátozott érzékenységű, ill. feloldású — de ma is számos vizsgálat számára egyedül hozzáférhető és rutinszerűen használt fénymikroszkópos módszerekkel is lehetséges az I. és III. típusú kollagének az életkorral és a különböző betegségekkel összefüggő változásait nyomonkövetni.

Ma sem ismert részleteiben, hogy mely tényezők felelősek a különböző kötőszöveti elemek eltérő festődési tulajdonságaiért és az ún. pszeudoelasztikus rostok természete sem tisztázott. Általában feltételezik, hogy a különböző kötőszöveti rostok protein vázát körülvevő matrix kémiai és/vagy fizikai jellegzettségei határozzák meg az egyes kötőszöveti elemek festődési sajátosságait. Így pl. a rácsrostok ezüstözhetőségét és PAS pozitivitását magas szénhidrát-tartalmukkal magyarázzák [17, 19, 29].

Az észlelt elváltozások arra engednek következtetni, hogy mind a különböző pszeudoelasztikus rosttípusok, mind a rácsrostok és a kollagén rostok megjelenésének a sorrendje meghatározott. Úgy tűnik, hogy a 4. évtized után valódi elasztikus rost már nem képződik. A valódi elasztikus-, a kollagén-, ill. a rácsrostok vázát genetikailag determinált monomér molekulák alkotják, ezért valószínűtlen, hogy a különböző rostfajták között kölcsönös átmenet menjen végbe. Nem zárható ki azonban, hogy a protein vázát körülvevő matrix fizikai és/vagy kémiai tulajdonságai az életkorral megváltozhatnak, maguk után vonva a fénymikroszkópos festődési sajátosságok módosulását is. E lehetőség alapján elképzelhető, hogy az 1. és a 2. típusú pszeudoelasztikus rostok a rácsrostok éretlenebb formáinak, a 3. típusú pszeudoelasztikus rostok pedig a kollagén rostok kevésbé differenciált fajtájának felelnek meg, mivel a rácsrostok és a kollagén rostok későbbi életkorban jelennek meg, mint a különböző pszeudoelasztikus rostok. Ma sem bizonyított *Puchtler* felvetése [32], hogy a pszeudoelasztikus rostok III. típusú kollagénből épülnek fel. Feltevésünk szerint ez csak a pszeudoelasztikus rostok 1. és esetleg 2. típusára vonatkozhat. Úgy tűnik, hogy a 3. típusú pszeudoelasztikus rostok I. típusú kollagénből állnak.

Nem zárható ki, hogy a pszeudoelasztikus rostok nemcsak matrixuk sajátosságaiban, hanem protein vázukban is különböznek egymástól, a valódi kollagén és a rácsrostoktól. *Güllman* [18] véleménye szerint a LEI a növekedés során újra modelleződik: az „elhasználódott” LEI felszívódik és újra képződik. Szerinte a LEI elváltozásait a regeneráció zavara, ill. a károsodott LEI hibás reparációja okozza. Nem vonható kétségbe, hogy a LEI megkettőződése és „felrostozódása” egyaránt reaktív jelenség. A megkettőződés oka az lehet, hogy a LEI vastagodása közben a mediából az intimába vándorló, ún. myointimalis sejtek [6, 11, 15, 40] „megrekednek” a LEI-ben. A „felrostozódás” valószínűleg nem felrostozódást, hanem új pszeudoelasztikus lemezek képződését jelenti, ami a károsodott valódi elasztikus réteget megerősíti. Nyilván az egyén életkorától, az érfalában levő kötőszöveti sejtek reakcióképességétől és a károsodás mértékétől függ, hogy az intimát erősítő folyamat milyen stádiumot — ill. mértéket — ér el, vagyis melyik rosttípus válik dominálóvá. *Rodgers* és *mtsai* szerint [33] a pszeudoelasztikus rostok is rugalmasak annak ellenére,

hogy elasztint nem tartalmaznak. A rácsrostok és a kollagén rostok nyújthatóságában levő különbség nem igényel bizonyítást.

A media rácsrostjai valószínűleg részben megóvják a túlnyújtástól a simaizom-sejteket, részben összerendezett működésüket biztosítják. Ma már közismert, hogy nemcsak a LEI-t, hanem minden elasztikus membránt III. típusú kollagén [17, 25] (vagyis rácsrost) veszi körül, amelynek a szerepe minden bizonnyal a rugalmas membránok túlnyújtással szembeni védelme [25].

A pszeudoelasztikus rostok valódi természete fénymikroszkópos eljárásokkal nem tisztázható. Biokémiai, ill. egyéb modern vizsgáló módszerekkel pontos szerkezetük meghatározható, de jelentőségük és esetleges funkciójuk csak a fénymikroszkóposan is látható és tudomásunk szerint eddig még nem közölt sajátosságaiknak figyelembevételével lesz lehetséges.

Összefoglalás

A szerzők 150, nem vascularis betegségben meghalt egyén intracranialis nagy artériáiban vizsgálták az érfalban levő kötőszövetes elemek fénymikroszkópos jellegzetességeinek az életkorral összefüggő változásait. A betegek életkora 1 naptól 80 éves korig terjedt. Az intimában előforduló rostok eltérő festődési tulajdonságai alapján háromféle pszeudoelasztikus rostot különítettek el. Ezek egyrésze elasztikus rostokra, másrésze rácsrostokra (1. és 2. típus), ill. a kollagén rostokra (3. típus) jellemzően festődtek. Az elasztikus-, ill. a rácsrostok egyes festődési tulajdonságaival rendelkező ún. pszeudoelasztikus rosttípusok a lamina elastica interna állandó részét képezik, csakúgy, mint a valódi elasztikus elemek. Az életkor előrehaladtával az egyes pszeudoelasztikus rostfajták, a rácsrostok és a kollagén rostok mindig ugyanazon sorrendben jelennek meg az intimában. Bizonyosan kórosnak csak a 3. típusú pszeudoelasztikus rostok és a kollagén rostok jelenléte tekinthető, mert az intimát merevvé teszik. A media simaizomsejtjeit körülvevő rácsrostok az életkor előrehaladásával párhuzamosan egyre durvábbakká válnak, kiegyenesednek és helyüket részben kollagén rostok foglalják el, tovább fokozva az érfal merevségét.

A szerzők tárgyalják az érfalban kimutatható rácsrostok feltételezett funkcionális szerepét és a pszeudoelasztikus rostok kialakulásának lehetséges módjait. Egyúttal felhívják a figyelmet arra, hogy a pszeudoelasztikus rostok valódi jellegének megítéléséhez további — biokémiai, immunhisztokémiai stb. — vizsgálatok szükségesek, amelyek értékeléséhez, ill. elvégzéséhez az ismertetett fénymikroszkópos megfigyelések alapot és segítséget jelenthetnek.

IRODALOM: 1. *Albert E. N.*: Developing elastic tissue. An electron microscopic study. *Amer. J. Pathol.* 69, 89 (1972). — 2. *Alexianu M., Vuia O.*: Fibro-elastic cushions at the level of the circle of Willis in the newborn infant. *Acta Neurol. Scand.* 45, 224 (1969). — 3. *Baker H. B., Jannone A.*: Cerebrovascular disease. I The large arteries of circle of Willis. *Neurology* 9, 321 (1969). — 4. *Becker U., Nowack H., Gay S., Timpl R.*: Production and specificity of antibodies against the aminoterminal region in type III collagen. *Immunology* 31, 57 (1976). — 5. *Benninghoff A.*: Die Arterien. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Möllendorf W (ed.) Berlin. Springer Verlag, Vol 6, pp: 49 (1930). — 6. *Buck R. C.*: Intimal-thickening after ligation of arteries. An electron-microscopic study. *Circ. Res.* 9, 418 (1961). — 7. *Campbell G. J., Eng P., Roach M. R.*: Fenestration in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries. *Stroke* 12, 489 (1981). — 8. *Carrasco F. H., Montes G. S., Krisztán P. M., Shigihara K. M., Carneiro J., Jungueira L. C. U.*: Comparative morphological and histochemical studies on the collagen of vertebrate arteries. *Blood Vessels* 18, 296 (1981). — 9. *Chung E., Keele E. M., Miller E. J.*: Isolation and characterization of the cyanogen bromide peptides from the α I (III) chain of human collagen. *Biochemistry (Wash)* 13, 3459 (1974). — 10. *Chung E., Miller E. J.*: Collagen polymorphism characterization of molecules with the chain composition [α I (III)]₂ in human tissue. *Science* 183, 1200 (1974). — 11. *Dahl E.*: Electron microscopic observations on

human intracranial arteries: Changes seen with aging and atherosclerosis in: *The Cerebral Vessel Wall*, J. Cervós-Navarro, E. Betz, V. Matakas, R. Wüllenweber, Raven Press, New York 61 (1976). — 12. *Dees M. B.*: On the fenestrated membrane of Henle. *Anat. Rec.*, 26, 161 (1923). — 13. *Dörfler J.*: Ein Beitrag zur Frage der Lokalisation der Arteriosklerose der Hirngefäße mit besonderer Berücksichtigung der Arteria carotis interna. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 103, 180 (1935). — 14. *Eros G.*: Observations on cerebral arteriosclerosis. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 10, 257 (1951). — 15. *Flora G. D.*, *Baker A. B.*, *Klassen A.*: Age and cerebral atherosclerosis. *J. Neurol. Sci.* 6, 357 (1968). — 16. *Fullmer H. M.*, *Lillie R. D.*: The staining of collagen with elastic tissue stains. *J. Histochem. Cytochem.* 5, 11 (1957). — 17. *Gay S.*, *Miller E. J.*: What is collagen, what is not. *Ultrastruct. Pathol.* 4, 365 (1983). — 18. *Gillman T.*: Reduplication, remodeling, regeneration, repair, and degeneration of arterial elastic membranes: Some implications for the pathogenesis of arterial diseases. *Arch. Path.* 67, 624 (1969). — 19. *Glegg R. E.*, *Eldinger D.*, *Lebionid C. P.*: Some carbohydrate components of reticular fibers. *Science* 118, 614 (1953). — 20. *Grunnet M.*: Changes in cerebral arteries with aging. *Arch. Path.* 88, 314 (1969). — 21. *Hackel W. M.*: Über den Bau und die Altersveränderungen der Gehirnarterien. *Virchows Arch. Path. Anat.* 266, 630 (1928). — 22. *Hassler O.*: Morphological studies on the large cerebral arteries. With reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.* 36, (Suppl. 154) (1961). — 23. *Hassler O.*: The windows of the internal elastic lamella of the cerebral arteries. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 335, 127 (1962). — 24. *Jackson J. G.*, *Puchtler H.*, *Sweat F.*: Investigation of staining, polarization and fluorescence microscopic properties of pseudo-elastic fibers in the renal arterial system. *J. roy micr. Soc.* 88, 473 (1968). — 25. *Kewley M. A.*, *Williams G.*, *Steven F. S.*: Studies of elastic tissue formation in the developing bovine ligamentum nuchae. *J. Pathol.* 124, 95 (1978). — 26. *Klassen A. C.*, *Sung J. H.*, *Stadlan E. M.*: Histological changes in cerebral arteries with increasing age. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 27, 607 (1968). — 27. *Maximov A. A.*, *Bloom W.*: A textbook of histology, ed. 4, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1944. — 28. *Miller E. J.*, *Epstein E. H.*, *Piez K. A.*: Identification of three genetically distinct collagens by cyanogen bromide cleavage of insoluble human skin and cartilage collagen. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 42, 1024 (1971). — 29. *Montes G. S.*, *Krisztin R. M.*, *Shigihara K. M.*, *Tokoro R.*, *Mourao P. A. S.*, *Junqueira L. C. U.*: Histochemical and morphological characterization of reticular fibers. *Histochemistry* 65, 131 (1980). — 30. *Moossy J.*: Morphology, Sites and Epidemiology of Cerebral Atherosclerosis. *Res. Publ. Assoc. Res. Neur. Ment. Dis.* 41, 1—22 (1966). — 31. *Oppenheim F.*: Über den histologischen Bau der Arterien in der wachsenden und alternden Niere. *Frankfurt Z. Path.* 21, 57 (1918). — 32. *Puchtler H.*, *Meloan S. N.*, *Pollard G. R.*: Light microscopic distinction between elastin, pseudo-elastica (type III collagen?) and interstitial collagen. *Histochemistry* 49, 1 (1976). — 33. *Rodgers J. C.*, *Puchtler H.*, *Gropp S.*: Transition from elastin to collagen in internal elastic membranes. Staining, polarization, and fluorescence microscopic studies of the renal arterial system. *Arch. Pathol.* 83, 557 (1967). — 34. *Ross R.*: The elastic fiber. A review. *J. Neurol. Res.* 21, 199 (1973). — 35. *Sear C. H. J.*, *Grant M. E.*, *Jackson D. S.*: The mature of the microfibrillar glycoproteins of elastic fibers. *J. Biochem.* 194, 587 (1981). — 36. *Sheffield E. A.*, *Weller R. O.*: Age changes of cerebral artery bifurcations and the pathogenesis of berry aneurysms. *J. Neurol. Sci.* 46, 341 (1980). — 37. *Stehbens W. E.*: Focal intimal proliferation in the cerebral arteries. *Amer. J. Path.* 36, 289 (1960). — 38. *Stehbens W. E.*: Pathology of the cerebral blood vessels CV Mosby Co, 1972. — 39. *Tuthill C. R.*: The elastic layer in the cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.* 26, 268 (1931). — 40. *Whissler R. W.*: The arterial medial cell: smooth muscle cell or multifunctional mesenchyme? *Circulation* 36, 1 (1967). — 41. *Wolkoff, K.*: Über Atherosklerose der Gehirnarterien. *Beitr. path. Anat. allg. Path.* 91, 515 (1933). — 42. *Wolff C. K.*: Elastica and Pseudoelastica der grossen Arterien: Ein Beitrag zur Frage der Neubildung elastischer Membranen. *Virchows Arch. Path. Anat.* 270, 37 (1928). — 43. *Wright I.*: The microscopical appearances of human peripheral arteries during growth and aging. *J. clin. Pathol.* 16, 499 (1963).

K. Hegedűs, and P. Molnár: *Alterations in the Reticular Fibres and Other Connective Tissue Elements of the Intracranial Large Arteries with Increasing Life Duration*

The life-span dependent alterations in the light- microscopic characteristics of the connective tissular elements in the wall of the intracranial large arteries were studied in 150 subjects died of diseases non-vascular in origine. The patients' age varied between one day and eighty years. Three types of pseudoelastic fibres were distinguished in the intima on the basis of their staining properties. The one part could be stained in

a way characteristic of elastic fibres, another part as the reticular fibres (Type 1 and Type 2) and the third one as the collagen fibres can be stained (Type 3). The so-called collagen fibre-types bearing some characteristics of the staining properties of elastic and reticular fibres, respectively, represent a permanent part of the lamina elastica interna, just as do the real elastic elements. With increasing age the various elastic fibre types, the reticular fibres, and the collagen fibres always appear in the very same succession in the intima. Of the fibres examined only Type 3 pseudoelastic fibres and the presence of collagen fibres can be regarded as being surely pathologic, for these are the fibres which make the intima rigid. The reticular fibres surrounding the smooth cells of the intima become increasingly rougher with increasing age. They will be straightened out and will partly give place to collagen fibres, an event further increasing the rigidity of the arterial wall.

The authors discuss the assumed functional role of the reticular fibres demonstrable in the arterial wall, as well as the possible ways of development of the pseudoelastic fibres. At the same time they call attention to the fact that further biochemical, immunochemical, etc. investigations are needed for judging the real characteristics of the pseudoelastic fibres. In the endeavour for such evaluations and for their performance at all the light-microscopic observations described may give good basis and may prove of good help.

A „methcarn” fixáló javítja a gliafibrilláris savanyú fehérje szövetmetszeten való feltüntethetőségét

MÉREI F. TIBOR és VETŐ FERENC

(Közlésre érkezett: 1985. jún. 29.)

A szöveti antigének fénymikroszkópos feltüntetése három úton tehető érzékenyebbé. Az első az immunhisztokémiai eljárás teljesítőképességének fokozása (*Falini és Taylor*, 1983), a második az immunhisztokémiai eljárás végterméke fényelnyelőképességének növelése (poszt-intenzifikáció, *Gallyas és Mérei*, 1985), a harmadik pedig az immunhisztokémiai eljárás megkezdése előtt végzett kémiai jellegű beavatkozások. Ez utóbbiak célja vagy a szöveti antigén „hozzáférhetőbbé” tétele (pl. tripszines előémésztés, *Mepharm és mtsai*, 1979), vagy a szöveti antigén mennél kisebb mértékű károsítása a szövettani előkészítő procedurák során (pl. a fixálószer helyes megválasztása, *Jacobsen és mtsai*, 1980; *Curran és Gregory*, 1980).

Az utóbbi években több szerző különféle szöveti antigének fixálására előnyösnek találta az ún. methcarn oldatot (metilalkohol az etilalkohol helyett a Carnoy fixálóban, *Puchler és mtsai*, 1970; *Mepharm*, 1982). Ennek alapján az agydaganatok immunhisztokémiai diagnosztikájával kapcsolatban megvizsgáltuk, hogy érvényes-e ez a megfigyelés a gliafibrilláris savanyú fehérje (GFAP) esetében is.

Anyag és módszer

14 műtéti úton eltávolított daganat azonos jellegű részét kettévágtuk. Az egyik felét 10%-os semleges formalinban 12—16 óráig, a másik felét methcarn oldattal (60% metilalkohol, 30% kloroform, 10% ecetsav) 12—16 óráig fixáltuk, majd alkoholon és benzolon keresztül paraffinba ágyasztuk.

A GFAP immunhisztokémiai feltüntetését az ORTHO-cég által forgalmazott Histoset® kittel végeztük, majd haematoxilinnal felülfestettük.

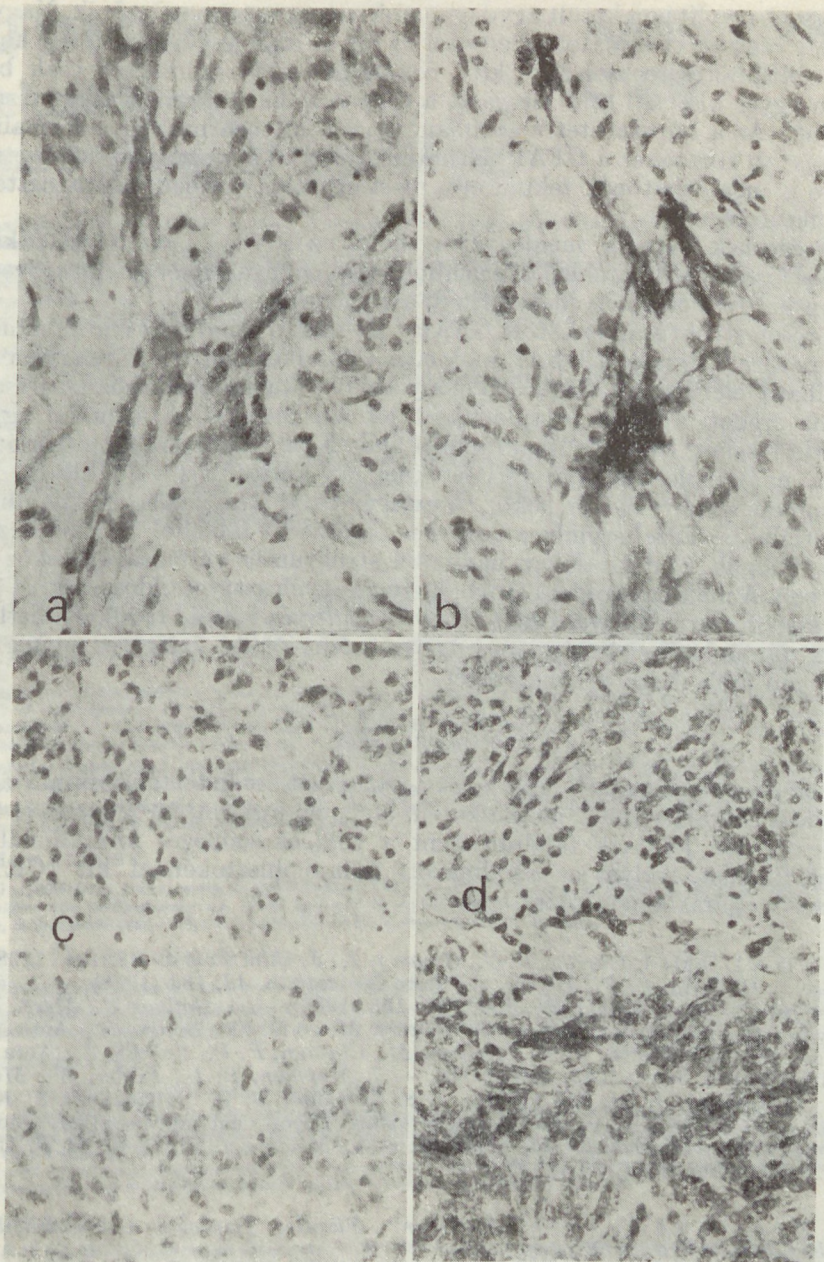
Eredmények

Az összehasonlításra került 14 gliaderetű agydaganatból 11-nél jelentősen intenzívebb GFAP-festődést láttunk a methcarn fixálást követően, mind az egész metszet szabad szemmel való megfigyelésével, mind pedig mikroszkópos vizsgálattal (1. ábra). Egy esetben a különbség kevésbé kifejezett volt; míg két — mindkét fixálás után igen gyengén GFAP-pozitív anyagon — érdemi különbség nem volt megfigyelhető. Egy esetben sem észleltünk jobb festődést a formalin fixálás után.

Megbeszélés

A bevezetésben idézett munkákból kitűnik, hogy a különféle szöveti antigének fixálására más-más rögzítőszer alkalmazásnak. A GFAP feltüntetésére szolgáló Histoset® kit használati utasítása több egyenértékű alter-

* Az Egészségügyi Tudományos Tanács és a Tudománypolitikai Bizottság támogatásával készült munka. Témaszám: 03 3—24 245; EüM-TPB—14.



1. ábra. Két glioblastoma multiforme (a, b és c, d) formalinban (a és c), ill. methocarn oldatban (b és d) fixált darabjainak azonos szöveti felépítésű területei a GFAP feltüntetéseére szolgáló immunhisztokémiai módszerrel megfestve és haematoxilinnel felülfestve

natíva között 10%-os formalinnal történő 12 órás fixálást ajánl. Részben ezért választottuk vizsgálatainkban ezt a fixálási módot összehasonlítási alapul; részben pedig azért, mert a legtöbb szerző (Deck és mtsai, 1978; Herpers és Budka, 1985) olcsósága és egyszerűsége miatt, formalinos fixálást használ.

Az összehasonlításra került agydaganatok száma szerénynek tűnik. Nagyobb anyagon végzett vizsgálatok ellen szől azonban az a sajnálatos tény, hogy a GFAP feltüntetésére szolgáló „kit” nehézségek árán szereshető csak be; s minden egyes kísérleti célú vizsgálat a diagnosztikai célú vizsgálatok számát csökkenti. Az a következtetés azonban, hogy a methcarn oldat a formalinnál alkalmasabb fixálószer a GFAP feltüntetése esetén a viszonylag kis esetszám ellenére is megbízhatónak tekinthető, mert egyetlen esetben sem tapasztaltuk az ellenkezőjét.

Szükségesnek tartjuk megjegyezni, hogy az agydaganat-diagnosztikában szokásos festési módszerekkel a formalinos anyagokéval egyenértékű szövettani kép nyerhető a methcarn oldattal fixált anyagokon.

Az erősen struktúrához kötött GFAP-t jól rögzíti mind a formalin, mind pedig a methcarn fixáló, a GFAP kioldódása mindkét esetben feltehetően elhanyagolható mértékű. A methcarn előnyösebb volta inkább abban keresendő, hogy az eredeti antigén tulajdonságot jobban megőrzi. A formalin ugyanis keresztkötéseket létesít a makromolekulák közt (Pearse, 1974), korlátozva ezzel a nagy molekulású antitesteknek az antigénhez való illeszkedését. Feltehetően, néhány helyen beköt az antigén tulajdonságot hordozó aminosav sequentiába is. Ezzel szemben a szerves oldószerek (alkohol, aceton) vízelvonással fixálnak, ami általában nagyfokú strukturális változásokat okoz a fehérjékben. A methcarn oldat előnye, hogy az egyéb szerves oldószereknél jelentősen kisebb struktúraváltozást okoz (Puchtler és mtsai, 1970). A methcarn a membránok áteresztőképességét növeli zsírkioldás útján; ez elősegítheti az antigén jobb megközelíthetőségét.

Összefoglalás

A szerzők a gliafibrilláris fehérjének agydaganatokban történő kimutatásánál a methcarn fixálást (60% metilalkohol, 30% chloroform, 10% ecetsav; 4—16 óra) jelentősen jobbnak találták mint a 10%-os semleges formalinnal való 12-órás fixálást, melyet az alkalmazott immunohisztokémiai kit (ORTHO, Histoset®) eljárás-leírása ajánl.

IRODALOM: 1. Curran, R. C., Gregory, I.: J. Clin. Pathol. 33, 1047 (1980). — 2. Deck, J. H., Eng, L. F., Bigbee, J.: Acta Neuropath. 42, 183 (1978). — 3. Falini, B., Taylor, R.: Arch. Pth. Lab. Med. 107, 105 (1983). — 4. Gallyas F., Mérei F. T.: Ideggyógy. Szemle, közlés alatt. — 5. Herpers, M. J. H. M., Budka, H.: Acta Neuropath. 64, 265—272 (1984). — 6. Jacobsen, M., Clausen, P. P., Smidth, S.: Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A 83, 369 (1980). — 7. Mephram, B. L., Fraier, W., Mitchell, B. S.: Histochem. J. 11, 345 (1979). — 8. Mephram, B. L.: Histochem. J. 14, 731 (1982). — 9. Pearse, A. G. E.: Histochemistry Theoretical and Applied. Churchill, London, 1974. — 10. Puchtler, H., Woldrop, F. S., Meloan, S. N., Terry, M. S., Conner, H. M.: Histochemie 21, 97 (1970).

F. T. Mérei and F. Vető „Methcarn” Fixative Improves Demonstrability of Gliofibrillar Acid Protein on Tissue Slide

For demonstrating gliofibrillar protein in cerebral tumours the authors found methcarn fixation [60% methanol, 30% chloroform and 10% acetic acid for 4 to 16 hours] to be considerably superior to the fixation with 10% neutral formol for 12 hours, a procedure recommended by the prospectus of the immunohistochemical kit generally used [ORTHO, Histoset®].

LUDIOMIL®

injekció 25 mg

draszé 10 mg, 25 mg, 50 mg

Antidepressiva

C 300

A Ludiomil pszichoaktív gyógyszerkészítmény, mely kiegyenlített hatásminősége következtében a depresszió minden fajtája ellen alkalmazható.

Hatása gyorsan érvényesül: az alvászavar akár az első napon enyhülhet. Naponta adagolva már a kezelés második hetében kiegyensúlyozott szintet ér el a szérumban, akár háromszorosra elosztott, akár egyszeri az adagolás. A napi egyszeri bevételt estére célszerű előírni, ami az esetleges alattószer vagy trankvilláns szükségletet csökkenti, egyben mérsékli a szer kolinolitikus és vérnyomáscsökkentő kísérő hatását. Jól alkalmazható járóbetegeknek.

ÖSSZETÉTEL:

25 mg mapretilinum methansulfenicum (2 ml) amp.-ként; 10 mg, 25 mg, 50 mg mapretilinum hydrochloricum draszéknént.

JAVALLATOK:

Endogén depressziók: periódusos ciklusos és késői (involúciós formák: pszichogén (reaktív és neurotikus) depressziók; szomatogén (szimptomás) depressziók; larvált depressziók; klimakteriális depressziók.

Más lehangoltsági állapotok: szorongó, dysphoriás és ingerlékeny, apátiás állapotok, különösen idős korban.

Pszichoszomatikus és szomatikus panaszok, depressziós és/vagy szorongató hátterrel.

Gyermekek- és ifjúkori depressziók és lehangoltsági állapotok.

Különösen idős korban.

ADAGOLÁS:

Depressziókban, elsősorban járóbetegeknek: naponta 3×25 mg, vagy este 75 mg egyszerre per os az első héten. További beállítás a beteg gyógyszertervére szerint. Tartós tünetmentesség esetén az adag csökkenthető.

Kifejezett depressziókban: naponta 3×50 mg, esetleg este egyszeri 150 mg per os az első héten. További beállítás a beteg gyógyszertervére szerint. Tünetmentesség esetén az adag csökkenthető, rosszabbodása esetén újra az előző nagyobb adag szükséges.

Az első és kifejezett depresszióban injekciós alkalmazás válhat szükségessé: az egyszeri adag 25–50 mg cseppinfúzióban, vénába (250 ml steril izotóniás konyhasó vagy glukóz oldatban $1 > 2$ óra alatt). Ha nagyobb adag szükséges, 75–150 mg-ot ugyanezen hígítással 2–3 óra alatt lehet beluttatni. Iv. a maximális napi adag 150 mg. Az infúziós kezelés kedvező hatása az első két héten beáll, azután a kezelés folytatása per os adagolással helyénvaló.

Lehangoltsági állapotokban, valamint időseknek és gyermekeknek: óvatosan, kis adagokkal célszerű kezdeni a kezelést. Kezdő adagja általában naponta 3×10 mg per os, később az egyes pl. az esti adag 25 mg-ra emelhető.

A szükséges adagot fokozatosan kísérletezve kell elérni, esetleg végül csak esti egyszeri bevételt írva elő. A felnőtt adagot csak nagyobb gyermekek kaphatják, indokolt esetben.

MELLÉKHATÁSOK:

Átmeneti szédüléserzés, szájszárazság, az első napokban fáradtság, valamint allergiás bőrtünetek, melyek a kezelés megszűnését általában nem teszik szükségessé. Ritkán átmeneti vérnyomáscsökkenés és tachycardia, nagyobb adagoktól reverzibilis T hullám, és vezetésváltozás. Ludiomil kezelés alatt ritkán görcsrohamokat is észleltek.

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK:

Tilos együtt adni: MAO-bénítőkkel (centrális izgalom fokozódik).

Óvatosan adható: -adrennerg neuronblokkolókkal (vérnyomáscsökkentő hatásukat csökkentheti, ill. megszüntetheti); direkt ható szimpatomimetikumokkal (kardiovaszkuláris hatásukat fokozhatja).

FIGYELMEZTETÉS:

A terhesség első három hónapjában alkalmazása nem ajánlatos.

Máj- és vesebetegségben, glaucoma, vizeletürítési nehézség (pl. prostata-betegségekben), valamint epilepsziára utaló anamnézis esetén csak fokozott óvatossággal alkalmazható. MAO-bénítő előzetes szedése után a Ludiomil-kezelés megkezdése előtt legalább két hét szünetet kell tartani. Idős szívbetegnek szív működését, EKG-ját és vérnyomását rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés alatt (ortosztatikus hipotónia veszélye). Alkalmazásának ideje alatt szeszes italt fogyasztani tilos, a későbbiekben az orvos véleménye szerint és ellenőrzése mellett végezhető. Hatóanyaga átmegey az anyatejbe.

MEGJEGYZÉS:

A 10 mg, 25 mg és 50 mg-os draszé csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismétélhető. **A 10 mg és 25 mg-os draszét** az orvos csak akkor rendelheti, ha azt a területileg, illetve számaileg illetékes fekvőbetegellátó osztály, szakrendelés (gondozó) szakorvosa javasolja. **Az 50 mg-os draszét** az a szakrendelés (gondozó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallatai szerint betegség esetén a beteg gyógyszerelésére területileg a szakmailag illetékes. **Az injekció kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti (gondozóintézeti) felhasználásra van vorgalomban.** A 10 mg, 25 mg és 50 mg-os draszét az illetékes mentálhigiénés (ideg) gondozó szakorvosa térítésmentesen rendeli.

CSOMAGOLÁS:

50 drg. (10 mg), 8,— Ft
30 drg. (25 mg), 10,— Ft.

30 drg. (50 mg), 15,— Ft
10 aöp. (25 mg), 47,30 Ft.

CHINOIN BUDAPEST
(CIBA-GEIGY AG. BASEL licencia)

STUGERON tabletta

ÖSSZETÉTEL

Tablettánként 25 mg cinnarizinumot tartalmaz

A Stugeron kifejezetten gátolja a különböző vasoaktív anyagok (adrenalin, noradrenalin, dopamin, angiotensin, vasopressin, histamin, serotonin, bradykinin, nictin) hatást. Ezen anyagok ismétlődő érszűkítő aktivitásának fontos szerepet tulajdonítanak az arteriosclerosis kialakulásában.

A Stugeron ezen felül fokozza az ereken átáramló vér mennyiségét, javítja a szövetek vérellátását, spasmolytikus hatást fejt ki az érfal simaizomzatára. A vérnyomást gyakorlatilag nem befolyásolja. Csökkenti a labirintus ingerlékenységét.

JAVALLATOK

A cerebrális keringési zavarai: arteriosclerosis cerebri, apoplexia és cerebrocranialis sérülések utókezelésében, egyensúlyzavarok, migraine. A perifériás erek megbetegedésében (Buerger-kór, Raynaud-syndroma, diabetes, acrocyanosis) a claudicatio intermittens, paraesthesia, trophicus zavarok kezelésére.

ELLENJAVALLAT

Ez ideig nem ismeretes.

ADAGOLÁS

Naponta 3×1 vagy 3×2 tablettá hónapokon keresztül, rendszeresen. Érzékeny betegeknél ajánlatos a kúrát 3×1 tablettával kezdeni és fokozatosan emelni az adagot.

MELLÉKHATÁS

Az átlagosnál nagyobb adagok alkalmazásakor előfordulhatnak: enyhe somnolentia vagy gastrointestinalis zavarok, amelyek az adag csökkentésére néhány nap múlva spontán megszűnnek.

MEGJEGYZÉS

Csak vényre adható ki, és az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal ismételhető).

CSOMAGOLÁS

50 tablettá, térítési díj: 4 Ft.

KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST X.

