

1305707

ISSN 0019-1442

vii 9

39
1986

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

XXXIX. ÉVFOLYAM
1—48 OLDAL

1

BUDAPEST, 1986. JANUÁR

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A MAGYAR IDEG- ÉS ELMEORVOSOK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR IDEGSEBESZÉK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR ELEKTROENCEPHALOGRAPHIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR PSZICHIÁTRIAI TÁRSASÁG KÖZLÖNYE

Főszerkesztő: Tariska István

Felölös szerkesztő: Tringer László

Szerkesztőségi titkár: Bitter István

Szerkesztő bizottság: Csanda Endre, Horányi Béla, Huszák István, Magyar István, Mérei F. Tibor, Molnár László, Obál Ferenc, Orosz Éva, Pálffy György, Pataky István, Pásztor Emil, Pollner György, Szilárd János, Szinetár Ernő

Kéziratokat, leveleket kérjük dr. Tringer László, 1082 Budapest, Nap u. 25. címre küldeni

TARTALOM

Mérei F. Tibor, Németh Péter, Mátyás György, Horváth Anna, Gallyas Ferenc: Glia fibrillaris savi fehérje Nude egérbe transzplantált humán anaplasztikus astrocytomában — — — — —	1
Szathmáry István dr., Selmeci László dr., Pósch Elek dr., Szobor Albert dr., Molnár János dr.: Myasthenia gravis: Hiperpláziás thymusok és thymus tumorok tejsavdehidrogenáz (LDH) összaktivitása és LDH izoenzim eloszlása — — — — —	8
Fazakas László, Fráter Judit, Zseni Annamária: Azotémiás vesebetegek csoportterápiájával és csoporthipnoterápiájával szerzett tapasztalataink — —	20
Mérei F. Tibor, Poór Gyula: Arterio-vénás angiomából származó peduncularis vérzés műtete — — — — —	31
Horváth Zoltán dr., Bodosi Mihály dr., Mérei F. Tibor dr., Stefanits János dr.: A nyaki carotis elágazódás scleroticus plaquejainak scanning elektromikroszkópos vizsgálata — — — — —	36
Beszámoló — — — — —	47

INHALT

Mérei, F. T., P. Németh, Gy. Mátyás, A. Horváth, F. Gallyas: Das saure Gliafibrilleneiweiss in einem in Nude-Maus transplantierten anaplastischen Astrozytom — — — — —	1
Szathmári, I., L. Selmeci, E. Pósch, A. Szobor, J. Molnár: Myasthenia gravis: Die Gesamtaktivität der Milchsäuredehydrogenase (LDH) und die Verteilung des LDH-Isoenzym im Muskelmuster — — — — —	8
Fazakas, L., J. Fráter, A. Zseni: Erfahrungen mit Gruppentherapie und Gruppenhypnotherapie azotämischer Nierenkranken — — — — —	20
Mérei, F. T., Gy. Poór: Operation einer Pedunkulusblutung aus arteriovenösem Angiom — — — — —	31
Horváth, Z., M. Bodosi, F. T. Mérei, J. Stefanits: Scanning-elektronenmikroskopische Untersuchung der sklerotischen Plaques der Verzweigung der Art. carotis communis — — — — —	36

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

Felölös kiadó: dr. Petrus György igazgató.

Terjeszti a Magyar Posta. Előfizethető bármely postahivatalnál, a Posta hírlapüzleteiben és a Posta Központi Hírlap Irodánál (KHI 1900 Budapest V., József nádor tér 1.) közvetlenül vagy postautalványon, valamint átutalással a KHI 215—96 162 pénzforgalmi jelzőszámra.

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

Megjelenik havonta.

Példányonkénti eladási ára: 46,— Ft.

Index: 25 392

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinikája¹ (igazgató: Dr. Mérei F. Tibor egyet. tanár) és Kórbonctani Intézete² (igazgató: Dr. Kelényi Gábor egyet. tanár) közleménye

Glia fibrillaris savi fehérje Nude egérbe transzplantált humán anaplasztikus astrocytomában*

MÉREI F. TIBOR¹, NÉMETH PÉTER², MÁTYÁS GYÖRGY²,
HORVÁTH ANNA² és GALLYAS FERENC¹

A szórtelen és thymus-hiányos Nude egértörzs izolálása (*Pantelouris*, 1968) új lehetőséget teremtett a humán daganatbiológiai kutatásokban. A legkülönbébb emberi daganatok subcutan, intraperitonealis, vagy intrathecalis oltásával lehetővé vált egyes esetekben in vivo körülmények között tanulmányozni azok sajátosságait. Szemben az irradiációval, gyógyszeres immunosuppresszióval átmenetileg toleránssá tett egerekkel a Nude xenotranszplantáció során egyrészt jobb graft megeredés, másrészt a beoltott tumor stabilitásának jobb megőrzése várható. A Nude xenotranszplantátumok a daganatok eredeti tulajdonságainak megtartása mellett tovább olthatók, in vivo fenntarthatók, az egyes passzálások során tulajdonságok változása (nyák, hormon, immunglobulin termelés stb.) nyomon követhető. A Nude egérbe történt tumor transzplantáció jelenti napjainkban a valósághoz legközelebb álló, in vivo daganatmodellt. Az ilyen módon „immortalizált” szövetek tanulmányozása kiindulási alapja lehet újabb klinikai vizsgálatoknak, diagnosztikus és terápiás kutatásoknak.

Eng és *mtsai* 1971-ben sclerosis multiplex plaquejaiból egy fehérjét állítottak elő, az ún. intermedier filamentumokból. E filamentumok elnevezése abból származik, hogy méretük (7—11 nm) az ún. mikrofilamentumoké (5—7 nm) és a mikrotubulusoké (22—25 nm) közé esik. A filamentumok ugyan valamennyi sejtben megtalálhatók, de morfológiai hasonlóságuk ellenére biokémiai és immunológiai sajátásaik tekintetében különböznek. Polymer formában vannak jelen, az őket alkotó polypeptidek molekulásúlya 40—70 kilodalton (Kd). E fehérjék öt csoportjának egyike az ún. glia fibrillaris savi fehérje (GFAP), mely a normalis és abnormalis astrocytákban, valamint kóros ependyma sejtekben található. E fehérjével szemben hagyományos immunizálási eljárással is specifikus ellenanyag termeltethető, mely lehetőséget teremt immunhisztológiai kimutatására normál és daganatosan átalakult szövetekben.

A GFAP immunmorfológiai kimutatásával biztosabbá válik a glia (astrocyta) eredetű daganatok felismerése. Az astrocyták daganataiban az anti-GFAP-val következetes pozitívitás mutatható ki, úgyszintén az astrocytomák anaplasztikus változataiban, továbbá a glioblastoma multiforme astrocyta eredetű sejtjeiben. Ezen daganatok Nude egérbe transzplantálva jó megeredési arányt mutatnak, továbbolthatók és az egyes passzálások során bekövetkező változások tanulmányozhatók.

Jelen dolgozatunkban a GFAP-termelés, mint a gliaeredetű daganatok „marker” sajátosságai fennmaradásának vizsgálatáról számolunk be egy fiatal nőbeteg malignus gliomája Nude egérbe oltott tumorának elemzése kapcsán.

* Az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatásával készült munka. Téma: szám: 03/3—24/245.

A 33 éves betegnek a műtét előtti hónapban három generalizált görcsrohamja volt, s ennek ideggyógyászati vizsgálata vezetett a bal temporalis lebenyben elhelyezkedő tumor kórisméjéhez. A műtétilag eltávolított daganat xenotranszplantációjának technikáját, valamint az eredeti tumorszöveten, ill. az egymásutáni átoltások kapcsán a Nude egerekben megeredt daganaton végzett immunhisztológiai megfigyeléseket kívánjuk ismertetni.

Anyag és módszer

Az eltávolított agytumort steril RPMI—1640 (Flow Labs.) tenyésztő médiumban óvatosan, üveglapáttal szétnyomogattuk, majd nylon-szöveten megszürtük. Az így nyert sejtszuszpenziót többször mostuk a tenyésztő médiummal. Az utolsó centrifugálás után az élő sejtek száma a trypankék kizárásos teszt segítségével vizsgálva 95 %-os volt.

E g e r e k : BALB/c és CBA alapú Nude egerek thymus-hiányos, homozygota, 5—6 hetes, nőtény egyedeként használtuk. Az állatokat fokozott tisztántartási körülmények közt, a Kórbonctani Intézet immunogenetikai állatházában tartottuk.

A sejtszuszpenzió előállítását követően egerenként 10^6 élő sejtet injiciáltunk a hát bőre alá 0,25 ml térfogatban. Az állatokat naponta ellenőriztük. Négy egerbe oltottunk tumort és mindegyikükben a 3—4. héten, a subcutan oltás helyén, kölesnyi szövetszaporulat volt megfigyelhető. A 8. hétre minden állatban a tumor elérte a 10 mm átmérőt, tömött tapintatú, a bőrrel összekapaszkodott volt, a hátizomzat felé elhatárolódott.

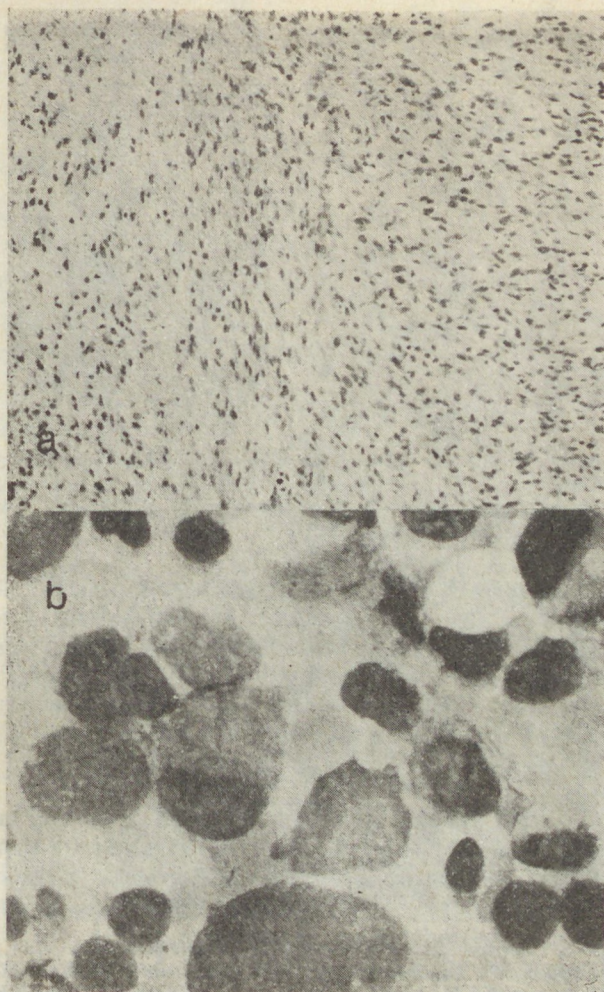
A 10. héten az egereket elvéreztettük és a tumort a környező kötőszövettel és bőrrel együtt methyl-Carnoy fixálóban, $+4\text{ }^\circ\text{C}$ -on 12 órát fixáltuk. Abszolút alkoholos mosások után paraffin-beágyazást végeztünk, majd metszeteket készítettünk és összehasonlítottuk az eredeti agytumormal. A rutin szövettani festések mellett mind az eredeti agytumoron, mind a Nude egerben megeredt transzplantátumon a GFAP immunhisztológiai kimutatását végeztük el (Immulok histoset, rabbit antiglial fibrillary acidic protein, S7850—30).

Kórszövettani megfigyelések

A *műtési preparátum* metszeteiben sejtdús, nagyfokban éretlen tumor proliferáció volt megfigyelhető. A helyenként vérzéses nekrotikus területek határán pallizad-szerű elrendezésű, polymorph, részben megnyúlt, orsó alakú, részben több-magvú daganatsejt-csoportok mutatkoznak. A tumor egyes területeiben a tágult, kanyargós érátmetszetek körül rozettoid sejtelrendeződés is látszott. A műtési preparatumból készített szuszpenzió cytocentrifugával ülepített készítményeinek cytologiai vizsgálata éretlen, polymorph tumor képét mutatta. Az erősen basophil cytoplasma, a durva chromatin rögöket tartalmazó mag jellegzetesnek tűnt (1. ábra).

A *xenotranszplantátum* szövettani vizsgálata során az eredeti tumorhoz nagyfokban hasonló mikroszkópos megjelenést tapasztaltunk. A megnyúlt, helyenként többmagvú, kötegekbe rendeződött tumorsejt-csoportok, a malignus érformációk jól megfigyelhetők voltak a Nude eger subcutan kötőszövetében elhelyezkedő tumorban. Feltűnt azonban, hogy a graftban a tumor fokozottan sejtdús volt, nekrozisokat nem tartalmazott.

Elvégezve a GFAP kimutatását, mind az eredeti műtési preparátum metszeteiben, mind a xenotranszplantátumban intenzív, intracytoplasmaris pozitivitás látszott (2. és 3. ábra).

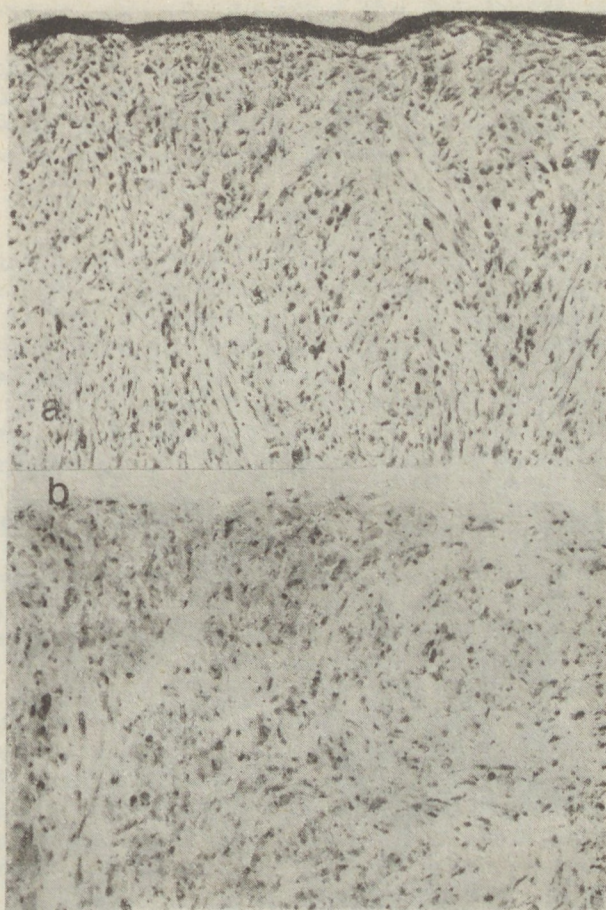


1. ábra. A műtéti preparátumból készült szövettani metszelben a) ritmikus magelrendeződés, részben megnyúlt, részben többmagvú tumorsejtek láthatók. A cytológiai preparátumban b) a sejtpolymorfizmus szembetűnő.
Nagyítás: a $\times 150$, b $\times 1000$

Megbeszélés

Az egyes gliaeredetű daganatok pontos azonosítása gyakran okoz nehézséget a kórszövettani vizsgálatnál. Ennek gyakorlati fontosságát aligha kell hangsúlyozni, miután gyakori és morfológiailag eléggé eltérő szöveti szerkezetű daganatokról van szó. Jelentős fejlődést képvisel a GFAP immunhisztokémiai kimutatása, mellyel egyes központi idegrendszeri daganatok eredete tisztázható (De Armond és mtsai, 1980; Deck és mtsai, 1978; Duffy és mtsai, 1979, 1977, 1977; Maunoury és mtsai 1977; van den Meulen és mtsai, 1978; Valesco és mtsai, 1980).

Positiv GFAP reakciót észleltek az astrocytomák normalis és kóros formáiban, a subependymomákban, a kevertsejtes gliomák astrocyta elemeiben

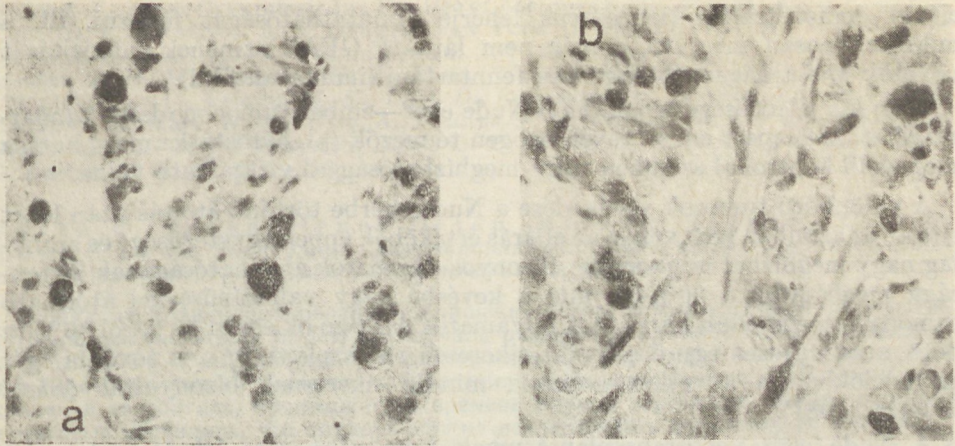


2. ábra. Homozygota, thymushányos Nude egérbe történt subcutan oltás után 10 héttel az eredeti tumorhoz nagyfokban hasonló szöveti szerkezetű tumor-proliferáció figyelhető meg a). A glia fibrillaris savi fehérje immun peroxidase módszerrel történő kimutatása során a sejtekben intenzív pozitivitás látszott b). Nagyítás: $\times 350$

(De Armond és mtsai, 1980) és a glioblastomákban. Immunperoxidase módszerrel festett GFAP a hypertrophizált astrocyták testében és nyúlványaiban diszkrét, granularis reakciót, vagy diffúz festődést okoz, mely élesen elkülönül a környező szövetből. A finomabb glianyúlványok sűrű hálózatot képezve a reakció után mint finom, szabálytalan, szakadozott barna vonalak tűnnek fel.

Ezzel szemben néhány primitív-sejteket tartalmazó daganatfélésekben GFAP pozitív sejtek is találhatóak; így medulloblastomákban, pinealoblastomákban és haemangioblastomákban, valamint gyermekkori éretlen supratentorialis daganatokban. A GFAP jelenlétét ezekben a sejtekben annak további bizonyítékának tartják, hogy e primitív (neuroectodermális) sejtekben adott az astrocyta irányában történő differenciálás lehetősége (Bonnin és mtsai, 1984).

Nehezebb magyarázni GFAP jelenlétét phagocytákban, pl. az ischaemiás gócek bizonyos stadiumában, valamint a capillaris haemangioblastoma stroma-sejteiben. Kepes és mtsai e sejteket astrocyták zsíros degenerációja



3. ábra. Az egyes egerek xenotranszplantatumainak szövettani vizsgálata során azonos szerkezetű és cytológiai felépítésű daganat-proliferáció volt megfigyelhető. A felvételen első a) és második b) passzálásból származó tumor antiglia fibrillaris savi fehérje immun peroxidase reakciója látható. Nagyítás: $\times 650$

végtermékének tartják, míg Deck és Rubinstein (1981) az angiogen eredetű stroma sejtjei GFAP felvételét tételezik fel, amidőn a szomszédoságban reaktív gliosis is van. GFAP jelenléte a myeloid eredetű sejtekben, ischaemiás góccokban valószínűleg hasonló mechanizmusra enged következtetni.

Nem tisztázott, hogy a GFAP pozitív reakció a nem astrocyta vonalhoz tartozó sejtekben a teljes fehérje molecula jelenlétét jelzi-e, vagy az immunreakcióhoz a fehérjepolymer valamelyik polypeptidjének izolált jelenléte is elégséges.

Úgy látszik, hogy a GFAP immunhisztológiailag olyan daganatokban és struktúrákban is (hypophysis mk. lebenye) megtalálható, melyek a velőcsőhamból származnak, s melyekben gliasejt irányában történő differenciálódás lehetőségei elvben adottak.

Új perspektívát ad e vizsgálatoknak az a lehetőség, melyet a humán daganatoknak Nude egérbe történő átoltása, s az így lehetségessé váló további passage-ok nyújtanak. Ennek kapcsán az átoltott daganat lehet a sebészeti eltávolításnál nyert készítményhez morfológiailag hasonló, de valamivel homogénebb; lehet attól eltérő, ami a sejtek alakját és a szöveti nekrosisok kialakulását illeti, de a mitosisok száma mk. daganatban (humán és átoltott) megközelítően azonos (Jones és mtsai, 1981).

Az átoltások során a daganatok egyrésze sejtűsabbá vált, míg mások megtartották eredeti jellegüket, s a daganatok többségében ($\frac{2}{3}$) kimutatható mennyiségű GFAP volt található. Utóbbi annak bizonyítékaként fogható fel, hogy a gazdaállatban a humán daganat fejlődésével szemben nincs jelentős ellenállás (Jones és mtsai, 1981). Hasonló eredményekre jutottak mások is (Rana és mtsai, 1977; Raid és mtsai, 1977; Wara és mtsai, 1977). Talán ez az egyik magyarázata, hogy a thymushiányos egérben tenyésztett anaplasztikus gliomák modellként való használata e daganatok biológiai tulajdonságának vizsgálatában növekszik.

Ennek kapcsán néhány kérdés tisztázásra vár, így pl. 1. változik-e az átültetett daganat biológiai tulajdonsága, 2. megmarad-e tartósan a daganatsejtekben a GFAP kimutathatósága, 3. lehet-e az immunhisztokémiai reak-

cióval demonstrált gliaspecificus fehérje kimutathatóságát fokozni, ill. a mikroszkóposan még, vagy már nem látható GFAP színének intenzitását növelni, 4. s a daganatot tartósan fenntartani (immortalizálni).

Nem kis jelentősége volna, ha a Nude egér—ember tumor-modellt standardizálhatnánk, mert ennek révén exogen tényezők (pl. cytostaticumok) hatása megfelelő kontrollal szemben nagy megbízhatósággal vizsgálható volna.

A különböző tumorok viselkedése a Nude egérbe történő átoltás után lehet eltérő, ez azonban nem von le az eljárás értékéből, éppen egyszerűsége és aránylag nagy megbízhatósága miatt. Bizonyos daganatok átoltóságának biztonsága meghaladja a 90%-ot, míg a kevésbé nagy valószínűséggel átoltható tumorok „megeredési” aránya a folyamatos passage-ok során 50%-ról 80%-ra nőtt, s ha egyszer egy daganatot sikeresen transzplantáltak, a további egér generációkban a következő oltások mindig sikeresnek bizonyultak (Sheld és mtsai, 1981).

A Nude egér xenotranszplantátumok tanulmányozása lehetőséget nyújt olyan elméleti megfigyelésekre is, melyek a daganatok „fejlődését” (differenciálódását, ill. dedifferenciálódását) vizsgálják in vivo laboratóriumi körülmények között. Az egyes „marker”-ek nyomkövetésének útján információt kaphatunk a daganatszövetben zajló változásokról. Mivel a GFAP jelenléte a glia eredetű sejtek egyik specifikus tulajdonsága, az ismételt átoltások során nyomkövetése mind elméleti, mind diagnosztikus szempontból nagy jelentőségű.

Eközben, cikkünk megírásának idején, több mint féleve tartjuk fenn Nude egérben a tumort és az egyes átoltások (eddig négy passage történt) során a GFAP minden transzplantatumban intenzív reakciót mutatott az immunhisztológiai vizsgálat során.

Összefoglalás

Egy 33 éves nő anaplasztikus astrocytomájának Nude egérbe transzplantált daganatában vizsgáltuk a glia fibrillaris savi fehérje (GFAP) viselkedését. Az immunperoxydase reakcióval kimutatható fehérjét tartalmazó sejtek aránya és jellege nagyfokú hasonlóságot mutatott az eredeti daganathoz és az első átoltás óta eltelt fél év alatt a daganat újabb átoltások révén biztosan fenntarthatónak bizonyult. A központi idegrendszeri gliaderetű tumorok jellegének vizsgálatához a leírt eljárás biztatónak tűnik.

A GFAP kimutatás olyan tumor-marker, melynek a központi idegrendszeri daganatok hisztogenezisében diagnosztikus jelentősége lehet. Ezt a tulajdonságot a Nude egér átoltások során az általunk vizsgált agytumor is megőrizte.

- IRODALOM: 1. Bonnin, J. M., Rubinstein, L. J.: J. Neurosurg. 60, 1121. (1984). — 2. De Armond, S. J., Eng, L. F., Rubinstein, L. J.: Pathol. Res. Pract. 168, 374. (1980). — 3. Deck, J. H. N., Eng, L. F., Bigbee, J. és mtsai: Acta Neuropathol. 42, 183 (1978). — 4. Deck, J. H. N., Rubinstein, L. J.: Acta Neuropathol. 54, 173. (1981). — 5. Duffy, P. E., Graf, L., Rapport, M. M.: J. Neuropathol. Exp. Neurol. 36, 645. (1977). — 6. Duffy, P. E., Graf, L., Huang, Y. Y. és mtsai: J. Neurol. Sci. 40, 133. (1979). — 7. Duffy, P. E., Huang, Y. Y., Rapport, M. M.: Acta Neuropathol. 52, 51. (1980). — 8. Eng, L. J., Vanderhaeghen, J. J., Bignami, A. és mtsai: Brain Res. 23, 351. (1971). — 9. Jones, T. R., Bigner, S. H., Schold, S. C. és mtsai: Am. J. Pathol. 105, 316. (1981). — 10. Kepes, J. J., Rengachary, S. S., Lee, S. H.: Acta Neuropathol. 47, 99. (1979). — 11. Maunoury, R., Delpech, A., Delpech, B. és mtsai: Neuro-Chirurgie 23, 173. (1977). — 12. Pantelouris, E. M.: Nature 217, 370. (1968). — 13. Rana, M. W., Pinkerton, H., Thornton, H., Nagy, D.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 155, 85. (1977). — 14. Reid, L. M.,

Holland, J., Jones, C. és mtsai: In: The Use of Athimic (Nude) Mice in Cancer Research. Edit.: D. P. Houchens, A. A. Ovejara, New York, G. Fischer, 1977. pp. 107—121. — 15. Sheld és mtsai: Id. Jones és mtsai: Am. J. Pathol. 105. 316. (1981). — 16. Van der Meulen, J. D. M., Houthoff, H. J., Evels, E. J.: Neuropathol. Appl. Neurobiol. 4, 177. (1978). — 17. Velasco, M. E., Dahl, D., Roessmann, U. és mtsai: Cancer 45, 484. (1980). — 18. Wara, W. M., Beeg, A., Phillips, T. L. és mtsai: In: The Use of Ahtymic (Nude) Mice in Cancer Research. Edit.: D. P. Houchens, A. A. Ovejara. New York, G. Fischer, 1977. pp. 251—256.

Мереи Ф. Тибор, Немет Петер, Матьяш Дьенди, Хорват Анна, Гайяш Ференц: Глиофибриллярный белок в человеческой анапластической астроцитоме, трансплантированной в мышей *Nude*

В опухоли, трансплантированной в лишенную шерсти мышь из анапластической астроцитомы женщины 33 лет, мы изучали поведение глиофибриллярного кислотного белка (GFAP). Пропорция и характер клеток, содержащих белок, выявляемый иммунопероксидазной реакцией, обнаружили большое сходство с исходной опухолью, и за полгода, прошедшие со времени первой перевивки, авторы с несомненностью убедились, что опухоль можно поддерживать путем новых перевивок. Описанный способ кажется подходящим для исследования характера опухолей центральной нервной системы глиозного происхождения.

Выявление GFAP является таким маркером опухоли, который может иметь диагностическое значение в гистогенезе опухолей центральной нервной системы. Это свойство сохранил также и тумор головного мозга, исследованный нами в ходе трансплантаций опухоли мышам *Nude*.

Mérei, F. T., P. Németh, Gy. Mátyás, A. Horváth, F. Gallyas: *Das saure Gliafibrilleneiweiss in einem in Nude-Maus transplantierten anaplastischen Astrozytom*

Im Transplantat des anaplastischen Astrozytoms einer 33-jährigen Frau in *Nude-Maus* wurde das Verhalten des sauren Gliafibrilleneiweisses (GFAP) untersucht. Die Eigenschaften und das Verhältnis der mit der Immunperoxydase-Reaktion dargestellten eiweisshaltigen Zellen waren weitgehend ähnlich dem des originalen Tumors. In weiteren Transplantierungen liess sich dieser im Verlauf eines Halbjahres erhalten. Zur Charakterisierung der Gliatumoren scheint diese Methode beitragen zu können.

HELYESBÍTÉS

Lapunk 1984. évi XXXVIII. évfolyamának tartalomjegyzékében számos hiba található. Olvasóinktól mindezekért szíves elnézést kérünk, s a hibákat egy új tartalomjegyzék közreadásával igyekszünk helyrehozni.

Fővárosi Tanács Róbert K. krt. Kórház-Rendelőintézet, Organikus Idegosztály (osztályvezető főorvos: dr. Faragó András), Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Kór-életani Intézet (igazgató: Prof. dr. Hársing László), Fővárosi Tanács Jahn Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Idegosztály (osztályvezető főorvos: Prof. dr. Szobor Albert), MÁV Tüdőgyógyintézet, Mellkassebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: dr. Molnár János)

Myasthenia gravis: Hiperpláziás thymusok és thymus tumorok tejsavdehidrogenáz (LDH) összaktivitása és LDH izoenzim eloszlása

SZATHMÁRY ISTVÁN DR., SELMECI LÁSZLÓ DR., PÖSCH ELEK DR., SZOBOR ALBERT DR. ÉS MOLNÁR JÁNOS DR.

Számos klinikai megfigyelés [25, 27, 41, 42], hisztológiai [9, 19, 34, 38] és immunológiai [1, 7, 24, 40, 48] vizsgálat bizonyítja, hogy a thymus a myasthenia gravis (my) patogenezisében jelentős szerepet játszik. Egyre több adat szól amellett, hogy a betegek sorsát quo ad sanationem a thymusban zajló autoimmun folyamat határozza meg [3, 27, 41], illetve thymus tumor esetén az esetleges malignitás quo ad vitam döntő lehet [19, 34]. Ugyanakkor a thymectomia során eltávolított thymus szövettani vizsgálata nem ad elegendő információt a betegség szempontjából releváns immunológiai folyamat intenzitására vonatkozóan, illetve gyakorlatilag használhatatlan a thymus tumorok tényleges klinikai malignitásának prognosztikai célú megítélésére. Az antigén-antitest reakción alapuló hagyományos immunológiai módszerek hátránya viszont éppen az autoimmun betegségekben az, hogy a betegség lezajlása idején a keringő antitestek nagyrésze a célszervhez, vagy immunkomplexek formájában kötött, illetve az immunreaktív sejtek felszíni — vizsgálható — receptorai specifikus antigénekkal fedettek. Emiatt ezek a metodikák a betegek klinikai állapotának követésére csak fenntartással alkalmazhatók.

Ismeretesek viszont olyan módszerek, melyek az immunsejtek érését, differenciálódását, az adott állapotra és csak arra jellemző intracelluláris enzimek kimutatásával jelzik [5, 18]. 1977-ben Plum *et al.* írták le először, hogy a tejsavdehidrogenáz (LDH) izoenzimek eloszlásának vizsgálata alkalmas nemcsak a T és B lymphocyták elkülönítésére [29], hanem az egész thymus dependens sejtvonal érési folyamatának követésére is [30]. A módszer a hematológiai diagnosztikában lymphocytá markerként használatos [4], de újabban autoimmun betegségben történt alkalmazásáról is beszámoltak [35]. Az LDH izoenzimek my-s betegek thymusában történő meghatározásának jelentőségét növeli, hogy számos megfigyelés szerint — az LDH összaktivitásának változásával együtt — különböző szövetek tumoros, illetve malignus átalakulását is jelezhetik [13, 36].

Az LDH, mely a glikolízis utolsó lépésében a piroszőlósvav tejsav átalakulásában játszik szerepet, ezen sokoldalúságát az adja, hogy 5 hasonló működésű, de különböző szerkezetű, ún. izoenzimből áll. Noha a szövetek egyedfejlődésével, differenciálódásával párhuzamosan a különböző szervekre jellemző — bár nem szervspecifikus — izoenzim képek alakulnak ki, ezek aránya a genetikusan meghatározottság ellenére, környezeti hatások révén módosulhat. Az egyes izoenzimek, melyeket két genetikusan determinált alegység (H és M) különböző kombinációja ad (LDH₁=

* Jelenlegi munkahelye MÁV Tüdőgyógyintézet, Idegosztály.

HHHH, LDH₂=HHHM, LDH₃=HHMM, LDH₄=HMMM, LDH₅=MMMM) elektrofo-rézissel jól elkülöníthetők. Elfogadott az a nézet, mely szerint a fokozott oxidatív működésű szövetekben az LDH_{1,2} (H alegység), a magas anaerob glikolitikus akti-vitású szövetekben az LDH_{4,5} izoenzimiek (M alegység) dominálnak [6]. Az LDH összaktivitás meglehetősen nagy szórása miatt — melynek oka a szövetek struktu-rális inhomogenitása — az enzim összaktivitását gyakran ugyanazon minta egy másik enzimének aktivitására vonatkoztatják [17]. Mivel az almasavdehidrogenáz (MDH) elsősorban az oxidatív energiatranszportban játszik szerepet, a két en-zim hányadosa (MDH/LDH) különböző szövetek oxidatív, illetve glikolitikus anyag-cseréjének arányáról tájékoztat [12, 17].

A fentiek alapján jelen munkánkban a következő kérdésekre kerestünk választ: milyen a my-s betegek thymusmintáinak LDH összaktivitása, MDH/LDH aránya és LDH izoenzim eloszlása, röntgen, valamint immunszuppresszív kezelés módosítja-e az értékeket, van-e összefüggés a thymusban észlelt lymphatikus hiperplázia fokával, illetve milyen a thymus tumorok enzimakti-vitása, különös tekintettel a szövettani, de főleg a klinikai malignitás je-leire. A viszonylag nagy esetszám lehetőséget adott a klinikummal való öss-zehasonlításra, illetve matematikai elemzésre is. My-ban ilyen vizsgálat még nem történt, illetve ugyanazon betegek anyagunkhoz hasonló hosszú követé-se — mely a módszer több, mint nyolc éve történt bevezetéséből adódik — a my irodalomban még a hagyományos immunológiai metodikák vonatkozásá-ban is nagyon ritka.

Beteganyag és módszer

62 my-s beteg (48 nő és 14 férfi) thymectomia során nyert thymus-mintáját dol-goztuk fel. A betegek átlagos életkora 29 év, a legfiatalabb 15, a legidősebb 54 éves volt. 39 betegen a folyamat lassú, 23 esetben gyors progressziót mutatott. 55 esetben a betegség lokalizációja generalizált, egy-egy esetben okulo-, illetve bul-boszkeletális, 3 betegen szkeletális és 2 esetben tisztán bulbáris volt. Az átlagos be-tegségstartam (a betegség kezdete és a vizsgálat — műtét — időpontja közti idő) 4,7 év, a legrövidebb 4 hónap, a leghosszabb 20 év, a műtét utáni átlagos követési idő 6,5 év (a legrövidebb 5 év, a leghosszabb 8,5 év) volt. 12 beteg anamnesisében sze-repelt gépi lélegeztetést is szükségessé tevő légzési krízis. 25 beteg részesült a mű-tét előtt különböző időpontokban (1 hó — 7 év) mediasztinális röntgen (3 hét alatt 5000 r = 15x174 cGy összdózis mélybesugárzási feltételek mellett, dr. Gimes Béla, dr. Rakonczay Gyula) és/vagy immunszuppresszív (90 napig napi 100 mg azathio-prine=Imuran p. os) terápiában. Csak az egyik kezelést kapta 21 beteg (ebből 14 a vizsgálat előtti 2 éven belül), míg 4 beteg — eltérő időintervallumokkal — kom-binált terápiában részesült (három esetben az egyik a vizsgálat előtt két éven belül történt). Szteroidot, vagy az immunszisztémát befolyásoló egyéb kezelést a betegek nem kaptak, viszont valamennyien részesültek kolinergiás és adjuváns te-rápiában.

A thymus medián sternotomia útján került eltávolításra. A velőállományból vett thymusminták mikroszkópos, rutin diagnosztikai feldolgozása hematoxylin-eosin festéssel történt (dr. Korényi-Both András, dr. Répássy Gábor). Az észlelt lymphocyta proliferáció foka, illetve a germinatív centrumok növekvő száma alapján a mintákat, egyikünk máshol ismertetett felosztása szerint [42], hiperplázia I., II. és III. csoportba soroltuk. 7 betegnek volt thymus tumora, ebből 6 thymomának, egy pedig Hodgkin típusú lymphomának bizonyult. A 6 thymomából 3 esetben mi-nimális lymphocytás reakciót (egy világos, egy sötét és egy kevert sejtes tumor [19, 34]), egy esetben markáns, illetve 2 betegen túlnyomó lymphocytás reakciót észleltünk [19]. Az utóbbi kettő közül az egyikben kifejezett polimorfizmust, illetve a mitózisok számának fokozódását találtuk, melyet malignizálódási jelnek értékel-tünk. Ezt az egy beteget a későbbiekben el is veszítettük. A Hodgkin típusú lymphoma esetében a granuloma terjedelme vetette fel rosszindulatúság lehetőségét, de a szövettani kép malignitásra nem utalt. Kontrollként 10 hasonló korú — 18 és 53 év közötti (átlag 34 év) — substernalis struma, rekeszsérv, bullózus emphysema miatt operált beteg (7 nő, 3 férfi) thymusmintája szolgált.

Az LDH és MDH összaktivitást a foszfát pufferben (pH 7,4, 0,05 mol) frissen ho-mogenizált thymusminták felülúszójából ultrabolya spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. Az enzimaktivitásokat nedvessúlyra vonatkoztatuk (mikromol/g/

min) és kiszámítottuk egymáshoz viszonyított arányukat (MDH/LDH). Az LDH izoenzimeket agar-gél elektroforézissel [49] választottuk szét és Van der Helm [47] módszerével festettük, majd direkt denzitometriával határoztuk meg (Kipp and Zonen, Holland). Az aktivitásokat az elektroforetikus értékelésnél szokásos módon, relatív százalékban fejeztük ki. Az izoenzimek százalékos eloszlásának ismeretében kiszámítottuk az egyes minták H és M alegységeinek százalékos arányát is [43]. Az adatok matematikai elemzése során egy- és kétmintás t próba, egyszempontos variancia analízis, valamint lineáris regresszió és korreláció számítás történt.

Eredmények

Az I. táblázatból látható, hogy 55 nem tumoros my-s beteg thymusának LDH és MDH összaktivitása szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb a kontrollok átlagánál, ugyanakkor az MDH/LDH arány a kontrollok átlagához viszonyítva nem változott. A vizsgálat előtt két éven belül történt röntgen, vagy azathioprine kezelés után, a nem kezeltékhez viszonyítva, lényeges változást nem észleltünk sem az LDH, illetve MDH összaktivitásában, sem az MDH/LDH hányadosban akár az átlagokat, akár az egyes értékeket külön-külön vizsgáltuk. (A „nem kezelték” közé soroltuk azokat a betegeket is, akik a vizsgálat előtt két évnél régebben részesültek valamelyik terápiában. Valamennyi adatunk elemzésénél csak $p < 0,001$ esetén értékeltünk egy változást biológiailag jelentősnek.) A thymus hiperplázia fokával — lényegében változatlan MDH/LDH arány mellett — mind az LDH, mind az MDH összaktivitás emelkedett, az eltérés a hiperplázia I—II. és a hiperplázia I—III. csoport átlaga között mindkettő esetében jelentős ($p < 0,001$) volt. Az LDH és MDH összaktivitások, illetve MDH/LDH hányadosok az említett klinikai adatok egyikeivel sem mutattak összefüggést.

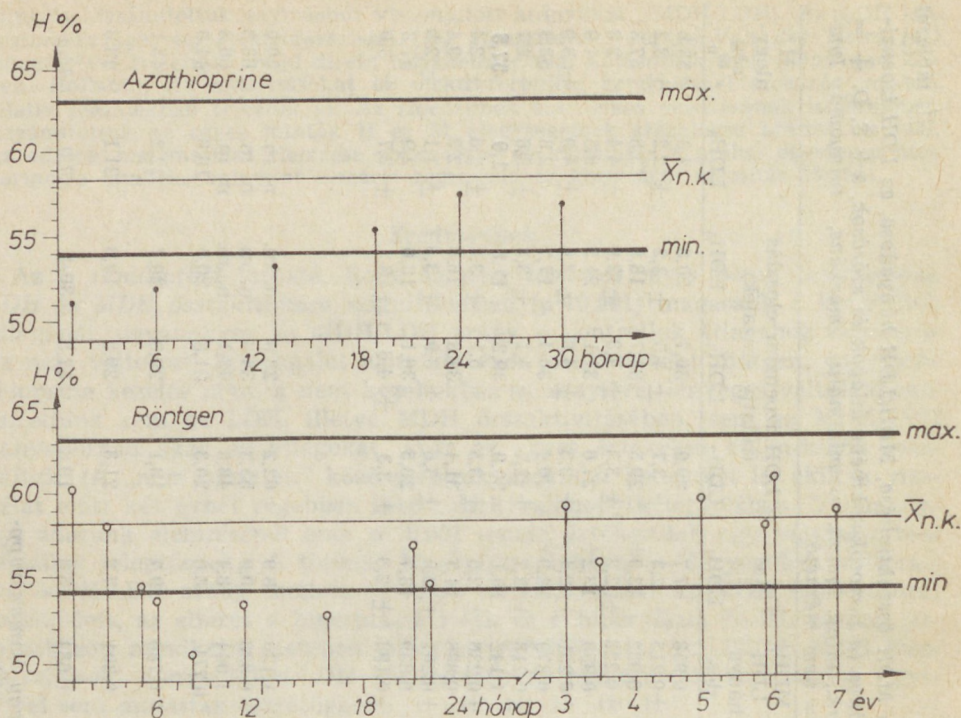
A 7 thymus tumor közül 5 thymomában és a Hodgkin típusú lymphomában az LDH és MDH összaktivitása ugyan jelentősen magasabb volt a kontrollokénál, de nem különbözött a hiperplázia II. és III. csoportba sorolt thymusok ugyancsak emelkedett értékeitől. Ezekben a tumorokban az MDH/LDH arány lényegesen nem változott, bár két fokozott lymphocytás reakcióval járó thymomában és a Hodgkin típusú lymphomában bizonyos csökkenési tendencia volt észlelhető. Ugyanakkor a polimorfizmussal, mitózi-sokkal is jellemzett thymomában az LDH összaktivitás a hiperplázia III. csoportéhoz viszonyítva is jelentősen megemelkedett, illetve a változatlan MDH összaktivitás miatt az MDH/LDH hányados kifejezetten csökkent.

Az I. táblázatból kitűnik, hogy 55 nem tumoros my-s beteg thymusának LDH izoenzim eloszlása és H alegység aránya abban különbözik a kontroll thymusoktól, hogy az LDH₁ izoenzim, valamint a H alegység százalékos arányának átlaga szignifikánsan magasabb a kontrollénál ($p < 0,001$). Ugyanakkor a vizsgálat előtt két éven belül röntgen, vagy azathioprine kezelésben részesült 17 beteg thymusában a 38, hasonló terápiában két éven belül nem részesült beteghez viszonyítva szignifikáns ($p < 0,001$) H alegység arány csökkenés volt észlelhető. Egyes esetekben a H alegység csökkenés igen kifejezett volt, és összefüggést mutatott a kezelés befejezése és a vizsgálat között eltelt időtartam hosszával (I. diagram). Azathioprine után például a legrövidebb időtartam (1 hónap) esetén észleltük a legalacsonyabb, a nem kezelt betegek alsó határértékénél (54,2%) kisebb értéket (51,1%), majd az eltérés az időtartamok növekedésével fokozatosan megszűnt. Röntgen terápiát követően csak hónapok múlva mutatkozott fokozatosan egyre jelentősebb H alegység csökkenés, mely azon betegnél volt a legkifejezettebb, ahol a kezelés és a vizsgálat között 8. hónap telt el (50,4%), majd az időtartamok további

Myasthenia gravisban szenvedő betegek thymusmintájának LDH és MDH összektivitása, MDH/LDH hányadosa, az LDH izoenzimek százalékos megoszlása, valamint a H alegység százalékos aránya (a tumorokat kivéve átlagok és szórások, $x \pm S. D.$ + = a kontrollhoz viszonyított szigmifikáns változás ($p < 0,001$) min., mark., túlny. lymph. = minimális, markáns, túlnyomó lymphocytás n. m. = nem mérhető

Kontroll	Eset- szám	Összektivitás mikromol/g/min		MDH/ LDH hányado- s	LDH izoenzim eloszlás (relatív százalék)					H alegy- ség % 0/0
		LDH	MDH		LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH ₄	LDH ₅	
Myasthenia gravis nem tumoros kezelt* n = 17	10	6,14 ± 3,92	5,92 ± 3,15	0,958 ± 0,215	7,7 ± 2,3	29,9 ± 3,7	36,7 ± 4,5	20,8 ± 3,2	4,8 ± 2,2	53,8 ± 3,2
nem kezelt n = 38	55	24,70+ ± 14,37	22,80+ ± 10,19	0,932 ± 0,228	13,0+ ± 2,2	29,5 ± 3,3	34,7 ± 4,3	18,9 ± 2,9	3,8 ± 4,4	57,3+ ± 2,8
hiperplázia I. (n = 12)		30,30+ ± 15,22	29,22+ ± 13,87	0,953 ± 0,231	13,2+ ± 2,4	27,6 ± 3,5	31,1 ± 4,8	21,5 ± 2,6	6,5 ± 4,9	54,9 ± 3,0
hiperplázia II. (n = 15)		22,19+ ± 10,42	19,93+ ± 7,61	0,879 ± 0,218	12,9+ ± 2,7	30,4 ± 2,7	36,4 ± 4,1	17,7 ± 3,4	2,6 ± 3,6	58,3+ ± 2,7
hiperplázia III. (n = 11)		7,05 ± 4,11	8,17 ± 3,99	1,142 ± 0,230	10,1 ± 2,0	30,9 ± 3,5	39,2 ± 5,1	17,8 ± 3,2	1,9 ± 2,8	57,9 ± 2,4
tumoros thymoma (n = 6)	7	23,23+ ± 12,92	20,75+ ± 6,91	0,886 ± 0,201	14,5+ ± 2,9	31,4 ± 3,6	34,3 ± 3,9	16,9 ± 3,5	2,8 ± 1,1	59,4+ ± 2,9
min. lymphocytás reakcióval (n = 3)		37,30+ ± 19,66	31,63+ ± 11,85	0,839 ± 0,198	13,7+ ± 2,3	28,5 ± 3,3	36,1 ± 4,6	18,6 ± 3,1	2,9 ± 2,7	57,8 ± 3,0
világos sejtes sötét sejtes kevert sejtes		25,47 ± 21,60	28,77 ± 18,00	1,130 ± 0,833	8,9 ± 9,9	62,2 ± 55,3	28,9 ± 34,8	n. m. n. m.	n. m. n. m.	70,0 ± 68,8
mark. lymphocytás/ reakcióval (n = 1)		27,06 ± 19,20	28,26 ± 14,80	1,044 ± 0,771	8,4 ± 8,6	48,5 ± 20,3	43,1 ± 31,8	n. m. 20,5	n. m. 18,8	66,3 ± 44,8
túlny. lymphocytás reakcióval (n = 1)		30,00	23,40	0,780	9,7	18,1	29,3	20,7	22,2	43,1
reakcióval túlny. lymph. reakcióval és polimorfizmussal (n = 1)		97,20	29,56	0,304	7,8	21,8	29,5	19,8	21,1	43,8
Hodgkin típusú lymphoma n = 1		38,60	26,40	0,684	5,3	19,8	37,5	30,4	7,0	46,5

(* Kezelésén azt értjük, hogy a beteg két éven belül röntgen, vagy immunszuppresszív — azathioprine — terápia valamelyikében részesült)



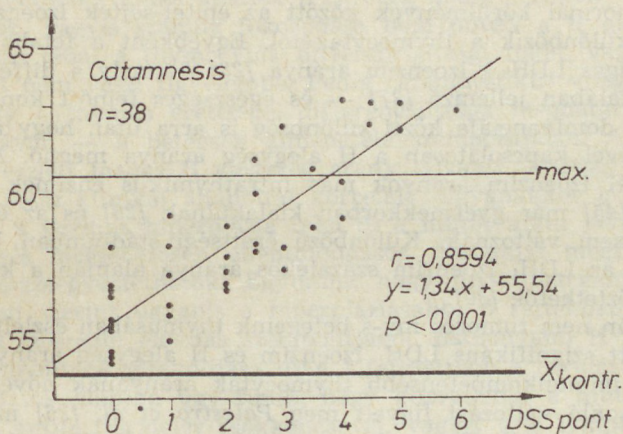
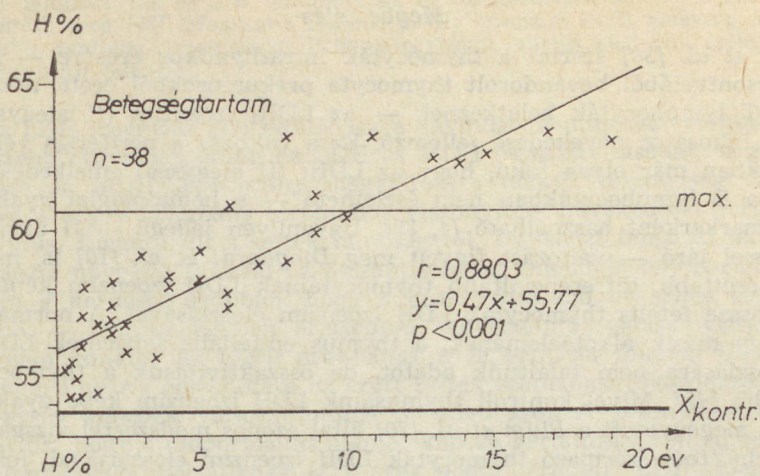
1. diagram. A H alegység százalékos aránya myasthenia gravisban szenvedő különböző, nem tumoros betegek thymusmintájában azathioprine, illetve röntgen kezelés befejezése után eltérő időpontokban.

$\bar{X}_{n.k.}$ min., max. = két éven belül azathioprine, vagy röntgen kezelésben nem részesült, nem tumoros betegek átlaga, valamint legalacsonyabb és legmagasabb értéke.

növekedésével az értékek szintén lassan normalizálódtak. 18 hónappal a kezelése után már egyetlen esetben sem kaptunk 54,2%-nál kisebb értéket.

38 nem tumoros, „nem kezelt” my-s beteg thymusának LDH izoenzim eloszlását a thymus hiperplázia foka szerinti bontásban vizsgálva (I. táblázat), a hiperplázia I. csoportban az LDH₁ izoenzim átlaga szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabbnak bizonyult a másik két csoport LDH₁ izoenzim átlagánál és nem volt jelentősen magasabb a kontrollénál. A hiperplázia II. és III. csoport LDH₁ átlaga nem tért el egymástól. A H alegység arány a hiperplázia foka szerint változást nem mutatott. Ugyanakkor korreláció volt észlelhető a H alegység százalékos aránya és a betegségtartam ($r = 0,8803$, $p < 0,001$), illetve a műtét után átlag 6,5 évvel észlelt klinikai állapot ($r = 0,8594$, $p < 0,001$) között (2. diagram). (A betegek klinikai státusát egyikünk [39] által kidolgozott, 0 és 10 között változó pontrendszerrel jellemeztük, ahol a magas értékek rossz, az alacsonyak jó állapotnak felelnek meg.) Nem észleltünk összefüggést a H alegység arány és a betegek kora, neme, a betegség progresszivitása, formaköre, lélegzési krízisek előfordulása között. Az egyes izoenzimek százalékos aránya egyik klinikai paraméterrel sem mutatott korrelációt.

A 7 thymus tumor közül mind a 3 minimális lymphocytás reakcióval járó thymoma LDH izoenzim eloszlásában — függetlenül attól, hogy világos, sötét, vagy kevert sejtes tumorról volt szó (I. táblázat) — jelentős eltolódás



2. diagram. A H_a alegység százalékos arányának összefüggése a betegségtartalommal, illetve a thymectomia után átlag 6,5 évvel észlelt klinikai állapottal myasthenia gravisban szenvedő, nem tumoros, két éven belül azathioprine vagy röntgen kezelésben nem részesült betegek thymusmintájában.

DSS = a klinikai állapotot kifejező pontskála, ahol a magas pontértékek rossz állapotnak felelnek meg.

$\bar{X}_{kontr.}$ max. = a kontrollok átlaga, illetve legmagasabb értéke.

mutakozott az LDH₂ izoenzim, illetve a H alegység javára - mind a kontrollhoz, mind a nem tumoros my-s csoporthoz viszonyítva, miközben LDH_{4, 5} nem volt mérhető. Ugyanakkor mind a 3 fokozott lymphocytás reakcióval jellemzett thymomában az LDH izoenzim kép változása ellentétes irányúnak bizonyult: az LDH₅ izoenzim százalékos aránya emelkedett meg, miközben az LDH₂ kisebb lett, és ennek megfelelően a H alegység százalékos aránya csökkent. A változás nemcsak a kontrollok, hanem a nem tumoros betegek megfelelő átlagaihoz viszonyítva is jelentős volt. A Hodgkin típusú lymphomában az LDH₂ izoenzim és a H alegység arányának csökkenése teljesen hasonlóan bizonyult, de nem az LDH₅, hanem az LDH₄ izoenzim emelkedése volt kifejezett.

Plum et al. [30] szerint a thymocyták intrathymikus érése — mely során a csontvelőből bevándorolt thymocyta prekurzorokból érett, immunkompetens T lymphocyták keletkeznek — az LDH₁ izoenzim (H alegység) arányának fokozatos növekedése jellemző. Ez a változás a perifériás vér T lymphocytákban már olyan fokú, hogy az LDH₁ (H alegység) emelkedése — mivel az a B lymphocytákban nem észlelhető — a hematológiai gyakorlatban T sejt markerként használható [4, 29]. Ugyanilyen jellegű — H alegység növekedéssel járó — változást figyelt meg *Dioguardi et al.* [10] is, mikor felnőttek érettebb, differenciáltabb thymocytáinak LDH izoenzim képét hasonlította össze fetalis thymocyták LDH izoenzim eloszlásával. A normál csecsemőmirigy másik alkotóelemének, a thymus epiteliális sejtjeinek LDH izoenzim eloszlására nem találtunk adatot, de összaktivitásuk a thymocytákénál magasabb [45]. Mivel kontroll thymusaink LDH izoenzim képe gyakorlatilag teljesen megegyezett a *Plum et al.* [30] által azonos módszerrel vizsgált, egészséges felnőttekből származó thymocyták LDH izoenzim eloszlásával, fel kell tételeznünk, hogy normál körülmények között az epitel-sejtek izoenzim képe lényegesen nem különbözik a thymocytákétól. Egyébként a fetalis thymuszövet relatíve magas LDH_{3,4} izoenzim aránya [28] — mely a differenciálatlan szövetekre általában jellemző [37] — és egészséges felnőtt kontrolljaink LDH_{2,3} izoenzim dominanciája közti különbség is arra utal, hogy a thymus fejlődésével, éréssel kapcsolatosan a H alegység aránya megnő. A jellemzőnek tartott LDH izoenzim arányok más intrathymikus enzimek aktivitásához hasonlóan [45] már gyermekkorban kialakulnak [29] és az élet során lényegében már nem változnak. Különböző érettségi stádiumban lévő thymocyták azonban az LDH₁ izoenzim százalékos aránya alapján a későbbiekben is megkülönböztethetők [30].

A fentiek alapján nem tumoros my-s betegeink thymusában észlelt, a kontrollhoz viszonyított szignifikáns LDH₁ izoenzim és H alegység arány emelkedést az érettebb, immunkompetensebb thymocyták arányának növekedésével magyarázzuk. Hasonló változást figyelt meg *Palestro et al.* [26] my-s betegek thymusában egy másik T lymphocyta marker — az alfa-naftil acetát-észteráz reakció — alapján is. A jelenség a thymus epiteliális sejtjei által termelt egyik hormon, a thymocyták érést, differenciálódását serkentő *Goldstein*-féle thymosin alfa₁ [14] my-s thymusban fokozottabb aktivitásával [9] magyarázható. Valószínű, hogy az érett T sejtek aránya még nagyobb, mint amit az LDH₁ (H alegység) növekedése jelez. Ennek oka az, hogy a my-s thymusban zajló autoimmun folyamat során, a normál thymustól eltérően, nagy számmal jelennek meg az antitestszintézisben szerepet játszó B lymphocyták is [1, 7], melyek LDH₁ aktivitása (H alegysége) alacsony [4, 29] és ez mérsíklí az említett változást. Végeredményben azonban a két egymással ellentétes irányú hatás eredőjeként a my-s betegek thymusa egészében véve az érettebb, differenciáltabb thymocytákra jellemző LDH izoenzim képet mutatja.

Ez összeegyeztethető azokkal az újabb megfigyelésekkel, melyek szerint — noha a my-ra jellemző neuromuszkuláris blokkot a B lymphocyták által termelt specifikus antitestek okozzák — az érett, differenciált T lymphocytáknak a betegség patogenezisében jelentős szerepük van. Az érettebb T sejtek immunreaktibilitása, mitogén aktivitása az éretlen T sejtekénél ugyanis lényegesen nagyobb [15]. Ezen aktivált, blasztosan traszformálódott T sejtek száma viszont éppen az autoimmun folyamattal összefüggésben jelentősen fokozódik a my-s thymusban [2, 7, 40]. Egy különlegesen differenciált, érett T lymphocyta szubpopuláció — helper T sejtek —

pedig a T lymphocyták és a B lymphocyták antitesttermeléséhez szükséges kapcsolatot teremtik meg [48]. Magasabb thymus LDH₁ izoenzim és H alegység arány tehát érettebb, immunkompetensebb T lymphocytákat, vagyis aktívabb celluláris immunreaktivitást jelent.

Míg az LDH izoenzim kép eltolódása a thymusban minőségi változást fejez ki („érettebb” thymus), addig az LDH és MDH összaktivitásának szignifikáns fokozódása az MDH/LDH arány megváltozása nélkül, mennyiségi változást tükröz, és a sejtes állomány stromához viszonyított növekedését jelzi („sejt-dús” thymus) függetlenül a sejtek minőségétől. Ugyanezt fejezi ki az is, hogy a hiperplázia növekvő fokával az összaktivitások emelkedő tendenciát mutatnak. Arra a kérdésre azonban, hogy a hiperpláziásabb — sejtes elemekben gazdagabb — thymus egyben érettebb-e, egyértelmű válasz vizsgálataink alapján nem adható. Az LDH₁ arányának a hiperplázia fokával történő, bizonyos, nem lineáris emelkedése az érett sejtek számának fokozódása mellett, a H alegység százalék változatlansága az ellen szól. A bizonytalanság okát abban látjuk, hogy a csoportosítás alapját képező germinatív centrumok nagyrészt B lymphocytákból állanak [21], ezek pedig „éretlen” LDH izoenzim képet adnak, vagyis számuk fokozódása nem növeli a H alegység arányt. Az osztályozás tehát a thymocyták differenciáltsági fokát, vagyis immunkompatibilitását nem veszi figyelembe. Pedig catamnesticus vizsgálataink arra utalnak, hogy a thymus érettsége, differenciáltsága meghatározó — legalábbis hosszú távon — a betegség kimenetele szempontjából. Az eltávolított thymusban észlelt magas H alegység arány ugyanis — átlag 6,5 évvel a műtét után — rossz klinikai állapottal korrelált. Ugyanakkor irodalmi adatok szerint [27] a thymus hiperplázia foka és a műtét utáni javulás mértéke közti összefüggés meglehetősen ellentmondásos, bár saját megfigyeléseink a fentiekkel összeegyeztethetők. Egyikünk nagy my-s beteganyagon szerzett tapasztalatai szerint ugyanis a hiperpláziásabb, B sejtekben gazdagabb — tehát LDH izoenzim eloszlás szempontjából alacsonyabb H aránnyal jellemezhető — thymusok eltávolítása után kifejezettebb a javulás mértéke [41]. Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy közvetlenül a műtét után észlelt javulás az antitesttermelés csökkenésével, vagyis a B lymphocytákban gazdag hiperpláziás thymus eltávolításával függ össze [22], míg a hosszú távú prognózist illetően a thymus „érettsége”, tehát a keringésbe került lymphocyták thymus dependenciája döntő lehet [3]. Ennek oka valószínűleg az, hogy az érett T lymphocyták élettartama a keringésben a B lymphocytáknál lényegesen hosszabb, így számuk csökkenésére, tehát a klinikai állapot javulására még a thymectomy utáni 7—9. évben is számítani lehet [3]. Az a megfigyelésünk, mely szerint a rossz prognózist jelző magas H alegység arány hosszú műtét előtti betegség tartammal függ össze, érthetővé teszi azt a klinikai megfigyelésekre alapozott álláspontot, mely a thymectomy minél korábbi elvégzését szorgalmazza a betegségben [25, 41]. A betegség tartam és a patológiás immunfolyamatok (thymus tenyészet antitest szintézise) között egyébként mások is hasonló összefüggést találtak [24].

Ugyancsak a H alegység arány jelentőségét húzzák alá a röntgen és aza-thioprine kezelés után észlelt thymus H alegység változások is. Állatkísérletes adatok szerint a thymus röntgen besugárzása nemcsak biokémiai [46], hanem jelentős immunológiai változásokkal is jár [11]. Ennek egyik oka a sugárkezelés hatására bekövetkező sejtdepláció [32], mely során a thymus fiatal, radioszenzitív sejtekben szegényebb, öregebb, differenciáltabb, radiorezisztens sejtekben relative gazdagabb lesz [31]. A változás az LDH izoenzim

képben is tükröződik, amennyiben közvetlenül a besugárzás után a thymus az érettebb thymocytákra jellemző H arányt mutatja [31]. Később az izoenzim kép fokozatosan normalizálódik, majd meghatározott idő után ellentétes irányba tolódik el, jelezvén, hogy a regeneráció során a fiatalabb, differenciálatlan thymocyták aránya megnőtt. Anyagunkban erre a második („fiatalódó”) fázisra jellemző H alegység csökkenés, illetve annak az idő függvényében történő fokozatos megszűnése volt észlelhető. Tekintettel arra, hogy betegeink a kezelés befejezése után 1 hónapon belül egyetlen esetben sem történt vizsgálat, valószínűnek tartjuk, hogy az első fázis, melyre a H alegység — illetve az LDH összaktivitás [44] — növekedése lenne jellemző, ebben az első hónapban, vagy még a kezelés alatt zajlik le. Azok a klinikai megfigyelések, melyek szerint röntgen kezelés közben, illetve közvetlenül utána a betegek állapota gyakran rosszabbodhat, és a kedvező hatás csak a későbbiekben alakul ki, de néha évekig is tarthat, a H alegység változás és a terápiás effektus párhuzamosságára hívják fel a figyelmet. Úgy tűnik, hogy a H alegységnek, vagyis a thymus differenciáltsági fokának csökkenése — mint azt már a műtét utáni kimenet vonatkozásában is láttuk — kedvező a betegség alakulása szempontjából. Valószínű, hogy az általunk alkalmazott sugárdózis hatásosabb, mint a napi 100 mg-os azathioprine kezelés, mivel a H alegység arány növekedése, vagyis a thymocyták érése jóval későbbben indult meg röntgen kezelés után, mint azathioprine terápiát követően.

A thymus tumorok LDH izoenzim eloszlásának elemzése nemcsak a kisebb esetszám miatt nehéz, hanem azért is problematikus, mert a tumorokra, illetve a malignus szövetekre általában jellemző izoenzim képet módosíthatják a thymomák sajátos szövettani szerkezetéből adódó hatások is. Ezek a tumorok ugyanis az epiteliális komponens mellett, irodalmi adatok szerint valószínűleg nem neoplaziás eredetű T sejtekből álló [20, 21], különböző fokú lymphocytás infiltrációt is mutatnak [19, 21]. A 3 fokozott lymphocytás reakcióval járó thymoma LDH₅ izoenzim dominanciája azonban a vártak megfelelő volt, tekintettel arra, hogy a tumorokra a relatív szöveti hipoxia miatt általában az LDH₅ emelkedése (H alegység csökkenése) jellemző [13]. Ugyancsak nem meglepő a Hodgkin típusú lymphoma fetalis, differenciálatlan thymusszövethez [28] hasonló LDH₄ dominanciája sem. Érdekes, hogy bár ezt a jelenséget más tumorokban az ontogenezis korai szakára jellemző differenciálatlan szövetekhez való hasonlóság miatt többnyire a malignitás jelének tekintik [36], esetünkben a hosszú — 8 éves — követési idő alatt ez nem volt megfigyelhető. Malignitásra utaló jelnek bizonyult viszont mind szövettani, mind klinikai vonatkozásban az egyetlen kifejezett — a hiperplaziás thymusok felső értékét jóval meghaladó — LDH összaktivitás emelkedés. Ez tekintettel a kórosan csökkent MDH/LDH hányadosra, ugyancsak a sejtűsségből adódó relatív szöveti hipoxia jelének fogható fel, mivel enyhe formában a 3 másik tumorban is észlelhető volt.

A 3 minimális lymphocytás reakcióval járó thymomában észlelt teljesen ellentétes irányú — kifejezett LDH₂ izoenzim (H alegység) emelkedést okozó — izoenzim változás, illetve a változatlan MDH/LDH hányados a fentiekkel nem magyarázható. A H alegység arány növekedését még indokolná, hogy éppen ezen thymomákban a legmagasabb a lymphocyták differenciálódási foka [20], de erre egyrészt az LDH₁ izoenzim emelkedése is jellemző lenne, másrészt a lymphocyták minimális száma [34] miatt ebben a tumorban az izoenzim képet elsősorban a burjánzó epitel-sejtek határozzák meg. Ha viszont az izoenzim eloszlást az epiteliális sejtek, de nem azok malignus karak-

ORAP[®] tabletta

ÖSSZETÉTEL: 1 tabletta 1 mg, ill. 4 mg pimozidumot tartalmaz.

JAVALLATOK: Elbocsátott schizophreniás betegek tartós utókezelése, valamint krónikus paranoid schizophreniás betegek rehabilitációja és fenntartó kezelése. Enyhe tünetekkel zajló akut paranoid schizophreniás betegek egy részében az Orap alkalmazása a hospitalizációt elkerülhetővé teszi és önmagában is tünetmentes klinikai remissiót eredményezhet.

Izgalmi tünetek fennállásakor a kúrát erősebb psychosedatív hatású, nem fluorozott neurolepticumokkal és szükség esetén néhány relaxatívban végzett ES-kal kell kombinálni.

ELLENJAVALLATOK: Extrapyramidalis kórképek, depressív állapotok minden formája.

ADAGOLÁS: A kezdő adag általában napi 2–6 mg, amely szükség szerint 8, legfeljebb 10 mg-ig emelhető. A gyógyszert legcélszerűbb reggel, egy adagban beadni. Minthogy a készítmény íztelen és szagtalan, szükség esetén a beteg ételébe keverve is beadható.

MELLÉKHATÁSOK: Nagyobb adagok alkalmazásakor, különösen a kúra kezdetekor, enyhébb extrapyramidalis tünetek előfordulhatnak. E tünetek a kezelés megszakítását soha nem teszik szükségessé, Parkan, Pipolphen hatására, de rövid idő alatt spontán is megszűnnek. Tartós kezelés néhány esetben gyengeséget, fáradékonyságot, étvágytalanságot és enyhe hangulati nyomottságot okoz. E mellékhatások a szokásos roboráló és thy-moleptikus szerekkel jól befolyásolhatók.

GYÓGYSZERKÖLCSONHATÁSOK: Óvatosan adható:

— központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel!

FIGYELMEZTETÉS: E gyógyszer szedésekor fokozott elővigyázatosság szükséges.

RENDELHETŐSÉG: ✠✠ Az 1 mg-os tablettát az orvos akkor rendelheti, ha azt a területileg, illetőleg szakmailag illetékes fekvőbetegellátó osztály, szakrendelés (gondozó) szakorvosa javasolja. A 4 mg-os tablettát az a szakrendelés (gondozó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallatai szerinti betegség esetén a beteg gyógyszerelésére területileg és szakmailag illetékes. Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

CSOMAGOLÁS:
50 x 1 mg tabletta
20 x 4 mg tabletta



KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR



TRISEDYL

inectió, tablettá, cseppék



ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (1 ml) 2,5 mg triflupe-ridol. hydrochlor.-ot, 1 tablettá 0,5 mg triflupe-ridol. hydrochlor.-ot 1 üveg (10 ml) 10 mg triflupe-ridol. hydrochlor.-ot tartalmaz.

JAVALLAT: Motoros és psychés nyugtalansággal járó körképek, a paranoid – hallucinatoros syndromák különböző formái – delirium tremens – lázas, infekciós és toxikus eredetű deliriumok. Más anti-emeticummal nem befolyásolható hányás.

ELLENJAVALLAT: Extrapyramidalis pályarendszer és a pyramis-pálya organikus megbetegedései és funkciózavarai.

ADAGOLÁS: A parenteralis alkalmazás elsősorban súlyosabb psychosisokban indokolt, ha kifejezett a psychomotoros nyugtalanság, vagy más okból az orális adagolás keresztülvihetetlen.

Átlagos egyszeri adagja a felnőtteknek 1/2–1 ampulla im. Ezt az adagot szükség esetén intézeti kezelésben emelni lehet és 24 órán belül 3–4-szer is meg lehet ismételni. 0,5 mg-os per os kezdő adag után az egyéni szükséglet és tűrőképeség figyelembevételével fokozatosan 1,5–2 mg-ig lehet emelni felnőttek napi adagját. Intézeti körülmények között előbbinél lényegesen magasabb adagok is adhatók.

Gyermekeknek az életkor és testsúly figyelembevételével 5 éves korig általában a felnőtt adag egynegyede, 5–15 éves korig a felnőtt adag fele adagolható.

MELLÉKHATÁSOK: Extrapyramidalis tünetek, elsősorban akathisia, fokozott izomtónus, tremor, izomgörcs, álmoóság, anorexia, izzadás, túlzott nyáladzás, bőrreakciók, sárgaság, nagyon ritkán hypotensió és vér-dyscrasia.

GYÓGYSZERKÖLCSÓNHATÁS:

Csak óvatosan adható:

– központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel: barbitálokkal, ópiátokkal, benzodiazepinekkel (hatásfokozódás).

FIGYELMEZTETÉS: E gyógyszerrel történő kezelés folyamán gépjárművet vezetni, magasban vagy veszélyes gépen dolgozni és szeszes italt fogyasztani tilos.

RENDELHETŐSÉG: ✖ Az a szakrendelés (gondzó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallatai szerinti betegség esetén a beteg gyógyszerelésére területileg és szakmailag illetékes. – Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

CSOMAGOLÁS:

5x1 ml amp.

50 tabl.

1 üveg (10 ml)



KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR



tere határozza meg, akkor elképzelhető, hogy az anyagcsere oxidatív irányú eltolódását jelző LDH izoenzim kép az epitel-sejtek speciális működésével kapcsolatos. Számos, köztük hazai megfigyelés bizonyítja a thymusepitel szekréciós működését [8, 9, 14, 23, 33]. Ugyancsak irodalmi adatok utalnak arra, hogy a thymus epitel-sejtjei oxidatív enzimekben gazdagabbak, mint a thymocyták [16, 45], illetve thymoma epiteliális sejtjeiben a szekréciós tevékenység feltűnően aktív [38]. A főleg epiteliális sejtekből álló thymomák fokozott oxidatív aktivitására utaló LDH₂ izoenzim (H alegység) emelkedés tehát az epitel-sejtek szekréciós jele lehet.

A nem tumoros thymusban az epitel-sejtek lényegesen kisebb száma miatt az LDH₂ változása a mérhetőség küszöbét nem éri el, de hatása közvetve a H alegység arányban jelentkezik. A H százalék ugyanis tartalmazza az LDH₁-et, mint a thymocytá érés markerét teljes egészében (LDH₁=HHHH), valamint az LDH₂ jelentős részét (LDH₂=HHHM), mely utóbbi viszont az epitelszekréció kifejezőjének tűnik. Mindkét változás egyirányú, mert végeredményben egy közös okra, az epitel-sejtek szekréciós működésére vezethető vissza: az LDH₂ az epitelszekréciót általában jelzi, míg az LDH₁ a thymocytá érés révén közvetett módon, a termelt hormonok egyikének — a thymosin alfa₁-nek — a hatását tükrözi. A thymus my-ban játszott patogenetikai szerepének ismeretében így nem meglepő, hogy a betegek bizonyos klinikai adatai a thymus mindkét — lymphatikus és epiteliális — komponensét együttesen jellemző H alegységgel korreláltak.

Összegezve, a thymus LDH izoenzim eloszlásának — H alegység arányának — és LDH összaktivitásának vizsgálata elméleti érdekességén túl, hasznos lehet a thymus differenciáltsági fokának, és ebből adódóan my-s betegek thymectomia utáni hosszú távú prognózisának megítélésében, valamint a fokozott lymphocytás reakcióval járó thymomák klinikai malignitásának előrejelzésében. Mindkét adat a műtét után nem megfelelően javuló betegek további terápiájának megválasztásában (plazmaferézis, immunszuppresszió, posztoperatív röntgen besugárzás) informatívan egészíti ki a thymus hagyományos szövettani vizsgálatát.

Összefoglalás

A szerzők 62 myasthenia gravisban szenvedő beteg thymectomia során eltávolított 55 hiperpláziás és 7 tumoros thymusában meghatározták a tejsavdehidrogenáz (LDH) és almasavhidrogenáz (MDH) nedvessúlyra vonatkoztatott összaktivitását, illetve az LDH izoenzimek százalékos eloszlását, valamint kiszámították az MDH/LDH hányadost és a H alegység százalékos arányát. Az LDH és MDH összaktivitás fokozódása arra utal, hogy a myastheniás betegek thymusa a kontrollhoz viszonyítva sejtes elemekben gazdagabb, az LDH₁ izoenzim és H alegység emelkedése pedig az érettebb, differenciáltabb thymocyták arányának növekedését jelzi. A thymus tumorok a daganatokra általában jellemző LDH₅, vagy LDH₄ dominanciájú izoenzim eloszlást mutatnak, kivéve a minimális lymphocytás reakcióval járó thymomákat, ahol az LDH₂ izoenzim izolált, kifejezett emelkedése véleményük szerint az epitel-sejtek specifikus (szekréciós) működésére utalhat. A H alegység arány, mint a thymus mindkét — lymphatikus és epiteliális — komponensét együttesen jellemző paraméter, szoros korrelációt mutatott bizonyos klinikai adatokkal (prognózis, betegség tartam, kezelés), csökkenése kedvező, növekedése kedvezőtlen prognosztikai jelnek bizonyult. A tumorok klinikai malignitásával az LDH összaktivitás emelkedése, illetve az MDH/LDH arány csökkenése mutatott összefüggést. Vizsgálataik hasznosak lehetnek a thymectomia után nem megfelelően javuló myastheniás betegek további kezelésének megtervezésében.

Köszönetnyilvánítás

A matematikai elemzés szíves elvégzéséért ezúton mondunk köszönetet Baranyi Károly matematikusnak, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Számító Központ osztályvezetőjének.

I R O D A L O M: 1. *Abdou, N. I., Lisak, R. P., Zweiman, B., Abrahamsohn, I., Penn, A. S.*: The thymus in myasthenia gravis. Evidence for altered cell populations. *N. Engl. J. Med.* 291, 1271 (1974). — 2. *Ambrus M., Varga Sabján M., Sáfrány B., Hernádi E., Bárdosi L., Gassner P., Pálffy Gy., Bajtai G.*: Az immunreactivitas vizsgálata néhány myasthenia gravisban szenvedő betegben: a csecsemőmirigy eltávolítás hatása. *Orv. Hetil.* 119, 1467 (1978). — 3. *Berrih, S., LeBrigand, H., Levasseur Ph., Gaud, C., Bach, J. F.*: Depletion of helper/inducer T cells after thymectomy in myasthenic patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 28, 272 (1983). — 4. *Blatt, J., Spiegel, R. J., Papadopoulos, N. M., Lazarou, S. A., Magrath, I. T., Poplack, D. G.*: Lactate dehydrogenase isoenzymes in normal and malignant human lymphoid cells. *Blood* 60, 491 (1982). — 5. *Bollum, F. J.*: Terminal deoxynucleotidyl transferase as a hematopoietic cell marker. *Blood* 54, 1203 (1979). — 6. *Cahn, R. D., Kaplan, N. O., Levine, L., Zwilling, E.*: Nature and development of lactic dehydrogenases. The two major types of this enzyme form molecular hybrids which change in makeup during development. *Science* 136, 962 (1962). — 7. *Christensson, B., Biberfeld, P., Matell, G., Smith, C. I. E., Hammarström, L.*: Immunological findings in thymic biopsies in myasthenia gravis: thymic immunohistology and mitogen reactivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377, 818 (1981). — 8. *Csaba G., Kovács P., Török O.*: Histamin-content of Gomori-positive cells in the rat thymus. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 29, 45 (1981). — 9. *Dalakas, M. C., Engel, W. K., McClure, J. E., Goldstein, A. L., Askanas, V.*: Identification of human thymic epithelial cells with antibodies to thymosin α_1 in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377, 477 (1981). — 10. *Dioguardi, N., Ideo, G., Mannucci, P. M., Fiorelli, G.*: Lactate dehydrogenase (LDH), glutamic oxalacetic transaminase (GOT) and malate dehydrogenase (MDH) isoenzymes in lymphocytes from foetal and adult thymus, spleen and from peripheral blood. *Enzym. biol. clin.* 6, 324 (1966). — 11. *Gallyas A., Antal S., Pellet S.*: Ionizáló sugárzással és kortizonkezeléssel károsított immunrendszer regenerációja. *I. Thymus. Izotóptechnika (Budapest)* 21, 473 (1978). — 12. *Goetze, T., Goetze E.*: Isozymmuster und Aktivität der Laktatdehydrogenase und Malatdehydrogenase im Labyrinth und in der Verbindungszone von Rattenplazenten. *Acta biol. med. german.* 18, 187 (1967). — 13. *Goldman, R. D., Kaplan, N. O., Hall, T. C.*: Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. *Cancer Res.* 24, 389 (1964). — 14. *Goldstein, A. L., Thurman, G. B., Low, T. L. K., Rossio, J. L., Trivers, G. E.*: Hormonal influences on the reticuloendothelial system: current status of the role thymosin in the regulation and modulation of immunity. *J. Reticul. Soc.* 23, 253 (1978). — 15. *Griend, R. J., van de, Astaldi, G. C. B., Ende, A. van den, Loos, J. A., Roos, D.*: Subpopulations of T lymphocytes from human blood differing in density and stage of maturation. *Eur. J. Immunol.* 10, 70 (1980). — 16. *Hoyer, P. E., Andersen, H.*: Specificity in steroid histochemistry, with special reference to the use of steroid solvents. *Distribution of 11 beta-hydroxysteroiddehydrogenase in kidney and thymus from the mouse.* *Histochemie* 24, 292 (1970). — 17. *Kleine, T. O., Chlond, H.*: Enzyme distribution patterns of healthy human skeletal, heart and smooth muscles and their pathological changes in progressive musculare dystrophy (Erb) and other conditions. *Clin. Chim. Acta* 15, 19 (1967). — 18. *Kulenkampff, J., Janossy, G., Greaves, M. F.*: Acid esterase in human lymphoid cells and leukaemic blasts: a marker for T lymphocytes. *Brit. J. Haematol.* 36, 231 (1977). — 19. *Lapis K., Szende B., Répássy G., Simon K., Besznyák L., Szobor A., Molnár J.*: Morphologic and clinico-pathologic features of thymus tumours. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 29, 109 (1981). — 20. *Lauriola, L., Maggiano, N., Marino, M., Carbone, A., Piantelli, M., Musiani, P.*: Human thymoma: immunologic characteristics of the lymphocytic component. *Cancer* 48, 1992 (1981). — 21. *Levine, G. D., Rosai, J.*: Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum. Pathol.* 9, 495 (1978). — 22. *Lindstrom, J. M.*: An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 7, 36 (1977). — 23. *Mándi B., Glant T.*: Thymosin-producing cells of the thymus. *Nature New Biol.* 246, 25 (1973). — 24. *Newsom-Dawis, J., Willcox, N., Scadding, G., Calder, L., Vincent, A.*: Anti-acetylcholine receptor antibody synthesis by cultured lymphocytes in myasthenia gravis: thymic and peripheral blood cell interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377, 393 (1981).

- 25. Oosterhuis, H. J. G. H.: Myasthenia gravis. A survey. Clin. Neurol. Neurosurg. 83, 105 (1981). — 26. Palestro, G., Valente, G., Micca, F. B., Novero, D., Arisio, R.: Detection and distribution of alfa-naphthyl acetate esterase activity in thymocytes of normal, myasthenic thymus and thymoma. (Histochemical and cytochemical study in relation to E-rosetting.) Virchows Arch. B. Cell Path. 35, 33 (1980). — 27. Penn, A. S., Jaretski III., A., Wolff, M., Chang, H. W., Tennyson, V.: Thymic abnormalities: antigen or antibody? response to thymectomy in myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 377, 786 (1981). — 28. Pflleiderer, G., Wachsmuth, E. D.: Alters- und funktionsabhängige Differenzierung der Lactatdehydrogenase menschlicher Organe. Bioch. Z. 334, 185 (1961). — 29. Plum, J., Ringoir, S.: Lactate dehydrogenase isoenzyme pattern as a measure of cellular differentiation in lymphocytic cells. J. Reticul. Soc. 21, 225 (1977). — 30. Plum, J., Ringoir, S., de Smedt, M.: Lactic dehydrogenase activity in thymocyte populations. Lancet II., 721 (1977). — 31. Plum, J., Monteyne, R., Dhont, E., de Smedt, M.: Lactate dehydrogenase isoenzyme pattern: marker for differentiation of lymphocytes. Scand. J. Immunol. 7, 515 (1978). — 32. Puck, T. T.: Cellular aspects of the mammalian radiation syndrome. II. Cell depletion in bone marrow, spleen, and thymus of young mice. Radiat. Res. 27, 272 (1966). — 33. Rappay Gy., Bukulya B., Bácsy E.: Fine structure, distribution and function of the rat thymic reticular cells in the perinatal life. Acta Biol. Acad. Sci. Hung. 22, 187 (1971). — 34. Répássy G., Szende B., Lapis K., Besznyák I., Szobor A., Szathmáry I., Molnár J.: Az epithelialis thymomák ultrastruktúrája és felosztása. Morph. és Ig. Orv. Szemle 19, 192 (1979). 35. Rovensky, J., Lukác, J., Zitnan, D., Vojtková, J., Továrek, J., Lokaj, J.: Isoenzymes of lactate dehydrogenase in T lymphocytes in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 26, 932 (1983). — 36. Schapira, F.: Resurgence of fetal isozymes in cancer: study of aldolase, pyruvate kinase, lactic dehydrogenase, and beta-hexosaminidase; in: Isozymes: current topics in biological and medical research. Vol. 5. pp. 27—75. Alan R. Liss, New York, 1981. — 37. Starkweather, W. H., Spencer, H. H., Schwartz, E. L., Schoch, H. K.: The electrophoretic separation of lactate dehydrogenase isoenzymes and their evaluation in clinical medicine. J. Lab. Clin. Med. 67, 329 (1966). — 38. Szekamova, Sz., Répássy G., Lapis K., Szobor A., Szathmáry I.: A thymus és neuromuscularis junctio finomszerkezete myastheniás és nem myastheniás betegekben. Morph. és Ig. Orv. Szemle 18, 107 (1978). — 39. Szobor A.: Myasthenia gravis: a quantitative evaluation system. Disability status scale (DSS) applied for myasthenia gravis. Eur. Neurol. 14, 439 (1976). — 40. Szobor A., Staub M., Szathmáry I., Csuka I., Antoni F.: Myasthenia gravis: mitotic activity of thymus-dependent and blood-lymphocytes. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 33, 25 (1976). — 41. Szobor A.: A myasthenia gravisról. Orvosképzés 56, 3 (1981). — 42. Szobor A., Molnár J.: A myasthenia gravis műtéti kezelése. Orvosképzés (Közlés alatt). — 43. Thorling, E. B., Jensen, K.: The lactate dehydrogenase isoenzymes in various organs of the rabbit in anaemia, hypoxia, and after cobalt administration. Acta pathol. microbiol. scand. 66, 426 (1966). — 44. Thyagarajan, P., Vakil, U. K., Sreenivasan, A.: Distribution of lactic dehydrogenase in X — irradiated tissues. Environ. Physiol. Biochem. 5, 283 (1975). — 45. Timperley, W. R., Ahmed, A.: Histochemistry of the thymus and a thymoma. Arch. Path. 89, 405, (1970). — 46. Törő I., Bácsy E., Ókrös I., Vadász Gy., Rappay Gy.: Postirradiation changes in ultrastructure and enzyme cytochemistry of rat thymus. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 25, 355 (1968). — 47. Van der Helm, H. J.: Simple method of demonstrating lactic acid dehydrogenase isoenzymes. Lancet II., 108 (1961). — 48. Wekerle, H., Hohlfeld, R.: Thymic myogenesis, T-lymphocytes and the pathogenesis of myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 377, 455 (1981). — 49. Wieme, R. J.: An improved technique of agar-gel electrophoresis on microscope slides. Clin. chim. Acta 4, 317 (1959).

Сатмари Иштван, Шельмеци Ласло, Пош Элек, Собор Альберт, Молнар Янош: Myasthenia gravis: суммарная активность молочнокислой дегидрогеназы (LDH) и распределение изоэнзима LDH в гиперпластическом тимусе и в опухоли тимуса

Szathmáry, I., L. Selmeçi, E. Pósch, A. Szobor, J. Molnár: Myasthenia gravis: Die Gesamtaktivität der Milchsäuredehydrogenase (LDH) und die Verteilung des LDH-Isoenzym im Muskelmuster.

*Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Belklinika (igazgató: Fehér János Dr. Prof.)
és Pszichiátriai Klinika (igazgató: Huszár Ilona Dr. Prof.)*

Azotémiás vesebetegek csoportterápiájával és csoporthipnoterápiájával szerzett tapasztalataink

FAZAKAS LÁSZLÓ, FRÁTER JUDIT*, ZSENI ANNAMÁRIA **

(Közlésre érkezett: 1985. június 25.)

A kompenzáló poliúria stádiumában levő krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a rendszeres nefrológiai gondozás során kell választ kapniuk egzisztenciális kérdéseikre. A súlyos betegség tudata, a teljes gyógyulással sohasem kecsegtető jövő, a géphez való kötöttség tudata, a betegséggel járó szociális izoláció és önértékelés-csökkenés állandó szorongást, gyakran depressziót vált ki [1, 2, 3, 4, 5]. A nefrológiai gondozást végző orvos feladata tehát nem csupán szakellátás, tanácsadás, egészségnevelés, hanem bizonyos fajta lelki vezetés, szociális gondozás is kell hogy legyen.

A szűrővizsgálatok eredményeképpen hazánkban egyre több vesebeteg kerül idejekorán gondozásba. A renális insufficienciában szenvedők dialízis-és transzplantációs programra kerülése nem mindig követheti ezt. A nefrológiai gondozás során egyik célunk az, hogy a veseelégtelenséget lehetőleg minél tartósabban „konzerválni” tudjuk, annak progresszióját lehetőség szerint lassítsuk, a kompenzáló poliúria szakát — amennyire csak lehet — megnyújtsuk. Mindezt az ismert konzervatív kezelési módszerekkel igyekszünk elérni, abban a reményben, hogy sikerül kitolni a rendszeres dialízis kezelése megkezdésének időpontját [6].

Tapasztalataink szerint akkor érhetjük el az előbbieken vázolt célt, ha az azotémiás beteg tájékoztatására, fölvilágosítására, nevelésére is elégséges időt és energiát fordítunk. Ha ez megtörténik, a betegek együttműködése ugrásszerűen javulni szokott. Mivel a nefrológiai gondozás időkeretei szűkösek, hatékonyabb módszer keresésébe fogtunk. Eerre inspirált az a fölismerés is, hogy e betegek szomatikus gondozása, kezelése elégetelen, ha a szorongató betegségtudatot nem próbáljuk meg oldani, azaz a betegséget elfogadtatni, ha az ismeretlen dialízis kezeléstől, esetleges veseátültetéstől való félelmet nem csökkentjük, ha a krónikus betegséggel járó szociális izoláció okozta introverziót, depressziót nem igyekszünk enyhíteni. Mindezt egyéni, vagy csoportos pszichoterápiás módszerekkel érhetjük el. Választásunk azért esett a csoportterápiára, mert az időben gazdaságosabb, és előfeltevéseink szerint effektívebb is. A hipnoterápiát azért választottuk, mert úgy véltük, hogy egész mély rétegeket is meg kell mozgatnunk a betegekben. E két pszichoterápiás módszer kombinált alkalmazásáról számolunk be dolgozatunkban.

Beteganyag és módszerek

A II. Belklinika nefrológiai gondozásán összesen 31 újonnan jelentkező, kompenzáló poliúria stádiumában levő azotémiás vesebeteget tájékoztattunk csoport-hipnoterápiás tervünkről. Húszan jelentkeztek a foglalkozásokra.

* Jelenlegi munkahelye: Pomázi Munkaterápiás Intézet

** Jelenlegi munkahelye: Főv. Tanács Tétényi úti Kórház—Rendelőintézet

Közülük 9 utazási nehézségek, családi kötöttségek miatt visszalépett, ők kerültek a kontrollként szolgáló csoportba. 11-en vettek részt egy éven át a csoportterápiás üléseinken. E kísérleti és a kontroll csoport klinikai adatai, hipnotikus fogékonysága hasonlóak voltak, (ld. I. táblázat) köztük szigni-

I. táblázat

A kísérleti és a kontroll csoportot alkotó vesebetegek adatai csoporthipnoterápia megkezdése előtt

	Csoport-hipnoterápiában is résztvélő kísérleti csoport	Csak hagyományos nefrológiai gondozásban részesülő kontroll csoport
Betegszám:	11	9
férfi:	6	3
nő:	5	6
Alapbetegség:		
glomerulonefritisz	10	6
pielonefritisz	1	3
Átlagos életkor (év):	35,64 ± 7,81 SD	35,66 ± 13,22 SD
Átlagos szérum-kreatinin szint (μmol/l)	512,5 ± 156,58 SD	446,3 ± 107,5 SD
A napi diurézis átlaga (ml/nap)	1.785 ± 324,55 SD	1.623 ± 422,35 SD
Átlagos hipnotikus fogékonyság (SHSS)	7,09 ± 2,38 SD	6,55 ± 3,88 SD

fikáns eltérést kimutatni nem tudtunk. A betegek hipnotikus fogékonyságát (szuggesztibilitását) a hazánkban Mészáros és munkatársai által adaptált és ellenőrzött Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála („SHSS”) [7], ill. a Harvard Csoport Skála [8] módszerével állapítottuk meg a foglalkozások megkezdése előtt.

Mindkét csoport tagjai rendszeresen, havonta jártak nefrológiai gondozásra, amelynek során fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, testsúlykontroll, laboratóriumi ellenőrzés után megbeszéltük az étrendi, életrendi teendőket, a gyógyszeres javaslatokat. Mindkét csoport betegei legalább hetente egyszer megmérték a fogyasztott folyadék és az ürített vizelet mennyiségét, naponta számolták az elfogyasztott fehérje mennyiségét és minőségét, s naponta (ugyanabban az időben) megmérték testsúlyukat.

A kísérleti csoport mindezekén túlmenően csoport-hipnoterápiás kezelésben is részt vett. Az első két hónap során heti két alkalommal, később heti egy alkalommal végeztük a hipnóziskezelést, egy éven át. A találkozások ritkítását az tette lehetővé, hogy a foglalkozások során autohipnózisra is fokozatosan megtanítottuk a betegeket. Ezt a részleges leválasztást otthonra személyre szólóan elkészített magnetofon kazettára fölvelt hipnoterápia segítette elő.

E kazetták segítségével betegeink naponta otthon is végezték, s jórésük jelenleg is végzi otthon a megtanított gyakorlatokat. A foglalkozások ritkítása az ablációval egyidejűleg történt.

Az egyes hipnózis kezeléseket fölváltva hol munkacsoportunk pszichiáter tagja, hol a pszichológus, vagy a belgyógyász végezte. A hipnózis előtt vérnyomást mértünk, majd kb. félórás kiscsoport ülés során az aktuális kérdéseket, problémákat vettük sorra, még a hipnózis előtt. A fölmerülő szomatikus, vagy pszichés panaszokat, életviteli-, diétás, vagy gyógyszerelési kérdéseket, és — ahogy a betegek egyre jobban megnyíltak — lelki gondjaikat, családi, vagy munkahelyi konfliktusaikat beszéltük meg közösen. Az ezt követő 30—40 perces hipnoterápia során csaknem mindig az e célra külön összeállított többórás anyagból zenei háttérrel is alkalmaztunk, az aktuális hangulatú zenei anyagot kiválogatva. A csoport-hipnózist követően ismét vérnyomásmérés következett, majd a közös élmények megbeszélése, éber állapotban, kb. $\frac{1}{4}$ órán át. Így egy-egy ülés $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ órás időtartamú volt.

Az első három hipnózisülés alatt különböző testi érzések átélését gyakoroltattuk. Döntő a negyedik ülés volt, amikor a beteg vesékkal kapcsolatos negatív indulatokat, érzéseket dolgoztunk föl, azaz igyekeztünk elfogadtatni a beteg szervet, ill. ezen át a betegség-helyzetet. Ezen ülés után vezettük be azokat a „kondicionáló tréning”-eket, amelyek a diétás-, folyadékfogyasztási és életrendi javaslatok elfogadtatására és megtanulására irányultak, fokozatos tanulási lépcsőkben. Így pl. hipnózisban végzett imagináció során közös bevásárlásra indultunk, amikor a piacon olyan élelmiszereket vettünk meg, amelyek előnyösek a vesebeteg-diéta szempontjából. Igyekeztünk ezeket az ételféleségeket meg is kedveltetni hipnózisban, amiket poszthipnotikus szuggesztiókkal próbáltunk elmélyíteni. Szuggesztiókat adtunk hipnózisban arra is, hogy egyre könnyebben képesek több folyadékot is elfogyasztani (amire a kompenzációs poliúria minél jobb kihasználása miatt van szükség). Számos üdítőitalt igyekeztünk megkedveltetni a hipnózisban végzett imaginatív persuasíóval. Külön poszthipnotikus szuggesztiókkal igyekeztünk azt is elérni, hogy legyen kedvük kiszámolni nap mint nap a diétával elfogyasztandó fehérjemennyiséget és a beviendő energiamennyiséget, s ne feledjék el bevenni a javasolt gyógyszereket sem. Később arra is kaptak poszthipnotikus szuggesztiókat, hogy otthon önállóan naponta végezzék el a tanult autohipnózis gyakorlatokat.

Végigkísérte munkánkat annak hangsúlyozása, hogy képesek saját belső erőforrásaikra támaszkodni, ezzel is igyekeztünk csökkenteni a tőlünk való függőségi érzésüket. Ezeken túlmenően szimbólikus imaginációkat is bevezettünk, (elsősorban *Leuner*, féle elemeket [9]: pihenés napsütötte réten, út a forráshoz, ivás a forrásból, fürdés tiszta tóban, hegy megmászása, út a tengerszemhez, ivás a tengerszemből, repülés, a nap sugara stb.). A későbbiek során e vázolt technikákat a legkülönbözőbb ötvözetben igyekeztünk variálni egy éven át.

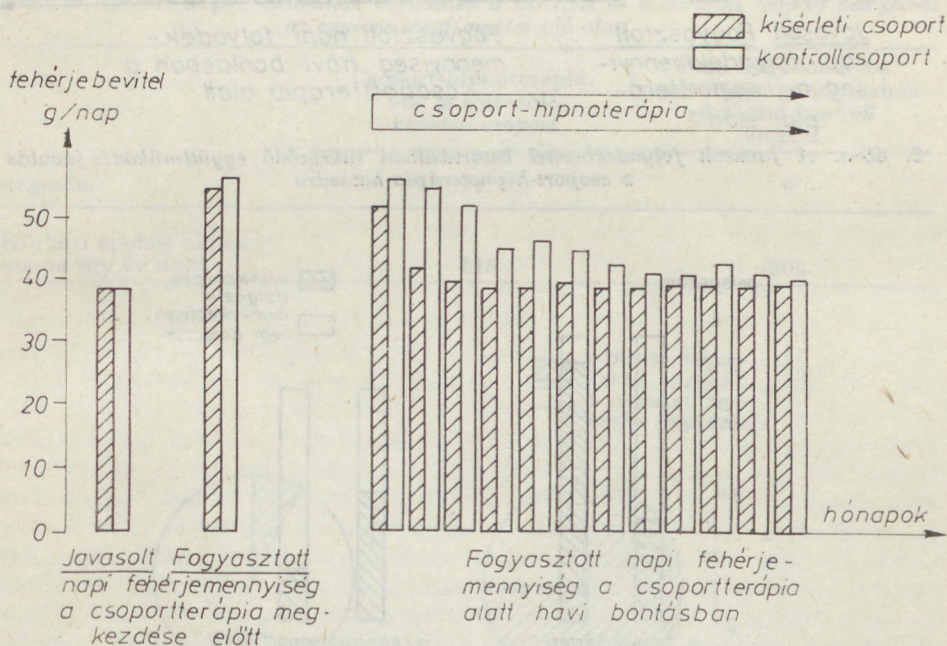
A statisztikai elemzéshez egy mintás „t”-próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Szubjektív pozitív ítéletként értékeljük azt a tényt, hogy a kísérleti csoport betegei nagy pontossággal és örömmel jártak a csoportterápiás ülésekre, tartósan egy beteg sem maradt el. A ragaszkodás jelzője volt az is, hogy még nyári szünetet sem tartottunk.

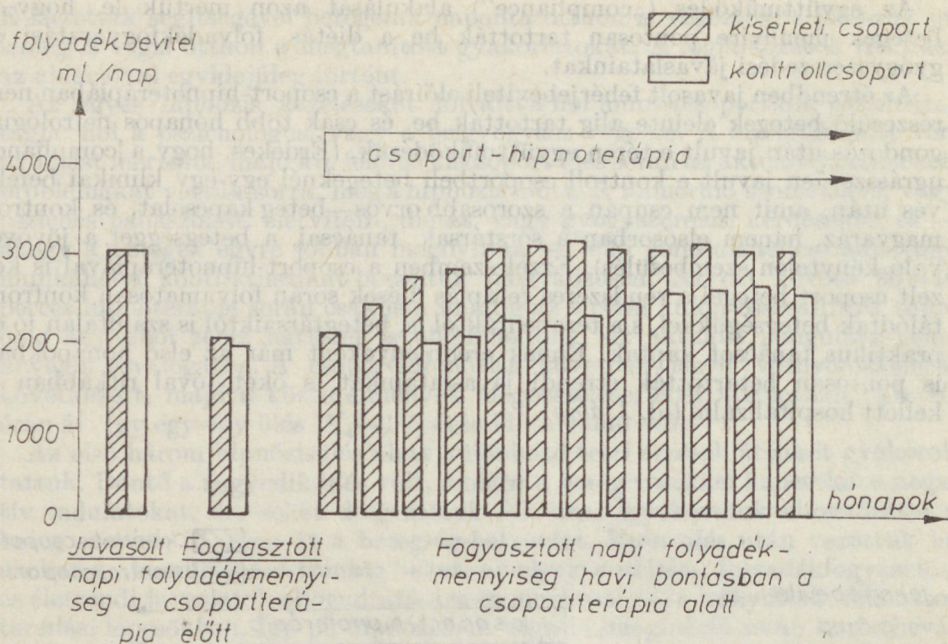
Az együttműködés („compliance”) alakulását azon mértük le, hogy a betegek mennyire pontosan tartották be a diétás, folyadékfogyasztási és gyógyszereszedési javaslatainkat.

Az étrendben javasolt fehérjebeviteli előírást a csoport-hipnoterápiában nem részesülő betegek eleinte alig tartották be, és csak több hónapos nefrológiai gondozás után javult e téren együttműködésük. (Érdekes, hogy a compliance ugrásszerűen javult e kontroll csoportbeli betegeknél egy-egy klinikai befekvés után, amit nem csupán a szorosabb orvos—beteg kapcsolat, és kontroll magyaráz, hanem elsősorban a sorstársak tanácsai, a betegséggel, a jövővel való kénytelen szembesülés). Ezzel szemben a csoport-hipnoterápiával is kezelt csoport betegei a rendszeres terápiás ülések során folyamatosan konfrontálódtak betegségükkel, s a terapeutáktól is, betegtársaiktól is számtalan jó és praktikus tanácsot kaptak. Ennek eredményeként már az első hónapokban is pontosan betartották étrendi javaslatainkat, s őket jóval ritkábban is kellett hospitalizálni (ld. 1. ábra).

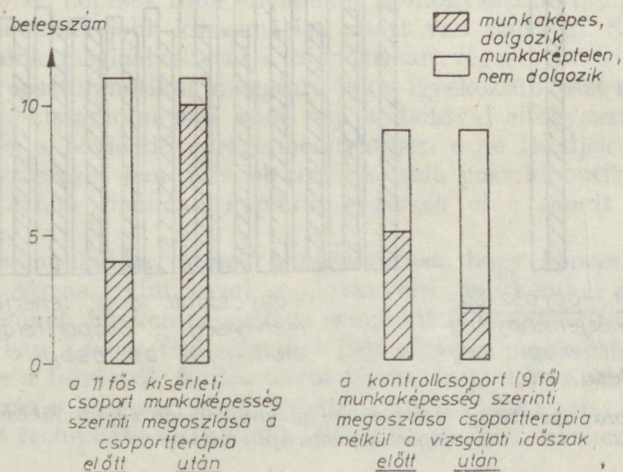


1. ábra. Az étrend betartásában megnyilvánuló együttműködés-javulás a csoport-hipnoterápia hatására

Jóllehet a fokozott folyadékbevitel fontosságát, a kompenzációs poliúria adta lehetőségek minél jobb kiaknázását mindkét csoportnak racionális szinten is részletesen kifejtettük a havi nefrológiai gondozás során, mégis különbség mutatkozott a két vizsgált csoport között. A kísérleti csoport jobb együttműködési készségét mutatja a folyadékbevitelre tett javaslatunk jóval korábbi és pontosabb követése, míg a csoport-hipnoterápiában nem részesülők e téren is nagyobb ellenállást tanúsítottak (ld. 2. ábra).



2. ábra. A javasolt folyadékbevitel betartásában tükröződő együttműködés-javulás a csoport-hipnoterápia hatására



3. ábra. A munkaképesség változása a csoport-hipnoterápia hatására

A gyógyszerbevitel szándékos elhagyását, vagy elfelejtését a kísérleti csoportban nem észleltük. A kontroll csoportban a gyógyszerek bevitelének rövidebb-hosszabb megtagadását, a dózis önkényes redukcóját, vagy a bevitel elfelejtését viszont 9-ből 5 betegnél tapasztaltuk.

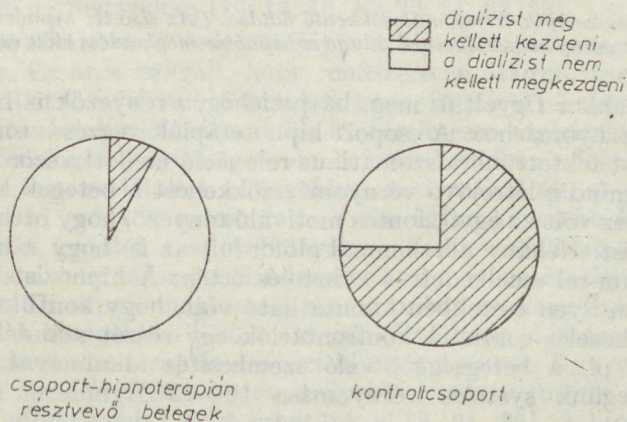
A munkaképesség kedvező alakulását a 3. ábra mutatja.

A csoport-hipnoterápiában résztvevők csaknem mindegyike munkába állott, sőt: tartósan dolgozott. A csupán nefrológiai gondozásra járó kontrollként szolgáló betegek zöme a vizsgálati periódus elején munkaképtelen volt, s a megfigyelési időszak egy éve során ezek száma tovább nőtt: csaknem megduplázódott. A betegek hogylétének mutatója az is, hogy — alapbetegségük, vagy annak szövődménye miatt — milyen gyakorisággal kell hospitalizálni őket. A követési időszak alatt a kontroll csoport betegei egyenként átlagosan háromízben igényeltek kórházi ellátást a veseelégtelenség, ill. annak szövődménye miatt. Ezzel szemben a csoportterápiában is részesülő betegeket átlagosan csupán egyízben kellett fölvennünk a klinikára a vizsgálat egy éve alatt. Ez az eredmény, amelynek népgazdasági hasznát külön kiemeljük, de azt is hangsúlyozzuk, hogy a beteg pszichoszomatikus közérzete is jobb, ha kevesebbet kell kórházban fekvődni, az ápolási napok számában tükröződik még szembeötlőbben: a klinikai ápolási napok számát harmadára sikerült csökkenteni a csoport-hipnoterápia révén. (ld. II. táblázat).

II. táblázat

A kórházi ápolási napok számának alakulása a kísérleti és a kontroll csoport betegeinél az egyéves megfigyelési idő alatt

	Csoport-hipnoterápiában is részesülő kísérleti csoport	Csak hagyományos nefrológiai gondozásban részesülő kontroll csoport
Betegszám:	11	9
Kórházi ápolási napok száma egy év alatt	115	305

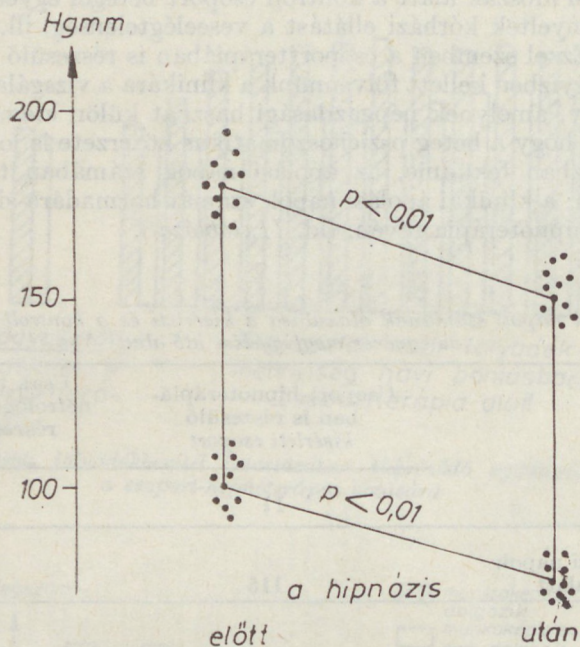


4. ábra. A rendszeres dialízis kezelés megkezdésének szükségessége a megfigyelési év alatt

A pszichoterápia révén a beteg általános állapota várhatóan javul a pszichoszomatikus és szomatopszichés interakciók révén. Ezt az előfeltevésünket igazolja az a tény, hogy a megfigyelési idő alatt a 11 csoport-hipnoterápián résztvevő betegünk közül csupán egynél kellett megkezdeni a rendszeres dialízis kezelést, a 9 tagú kontroll csoportnál pedig 6 beteg kellett, hogy dia-

lízis programba kerüljön állapotának romlása miatt (ld. 4. ábra). Kísérleti csoportunknál tehát sikerült megnyújtanunk a kompenzációs poliúria stádiumát.

A hipnoterápia önmagában vérnyomáscsökkentő hatású. A hipnózis okozta relaxáció szignifikáns ($p < 0,01$) szisztolés és diasztolés ($p < 0,01$) tenziócsökkenést okoz. (ld 5. ábra.)



5. ábra. A hipnoterápia vérnyomáscsökkentő hatása. (Az első tíz hipnózis-ülés 11 betegnek mért vérnyomásértékeinek átlaga a hipnózis megkezdése előtt és után)

Ezt főleg akkor figyeltük meg, ha pszichogén tényezők is hozzájárultak a magasabb vérnyomáshoz. A csoport-hipnoterápiák végzése során ezért különös hangsúlyt fektettünk a szomatikus relaxáció mellett a szorongás oldására. A csaknem mindig létrejövő vérnyomáscsökkenést a betegek közös sikerként élték meg, s ez volt az egyik fontos motiváló tényező, hogy otthon is végezzék az önhipnózist. Néhány alkalommal előfordult az is, hogy a hipnózis végére 10–20 Hgmm-rel emelkedett a szisztolés érték. A hipnózist mindig követő kikérdezésben ilyen esetekben kimutatható volt, hogy konfliktus zajlott le a betegben a kezelés során. A konfrontációk egy részét szándékosan magunk idéztük elő, pl. a betegséggel való szembesítés alkalmával kivétel nélkül minden betegünk systolés vérnyomása 10–25 Hgmm-rel emelkedett az ülés végére.

A megfigyelési periódus egy éve alatt a vérnyomás-értékek a kísérleti csoportban viszonylag állandóak, annak ellenére, hogy a hipertónia egyensúlyban tartásához szükséges antihipertenzív gyógyszerek mennyiségét mérsékelni is tudtuk néhány esetben, ill. a kombinációban résztvevő gyógyszerek számát is egy-egy esetben csökkenteni lehetett. A kontrolles csoport gyógyszer-adagjait egy ízben sem tudtuk redukálni, sőt: általában azok adagját emelnünk kellett, vagy a kombináció szélesítése vált szükségessé a megfigyelési időszakban.

Megbeszélés

Az urémiás stádium felé haladó veseelégtelenség progressziójának fékezése mai tudásunk szerint a beteget diétáztatnunk kell, s folyadék-elektrolit háztartását, valamint sav-bázis viszonyait egyensúlyban kell tartanunk, vérnyomását rendszeresen kell ellenőriznünk, s gyógyszerrel csökkentenünk, s mindezek mellé még tüneti szereket adagolunk [6]. Mindez csak akkor valósulhat meg kielégítően, ha a beteg együttműködik velünk: azaz be is tartja étrendi, életrendi, folyadék-fogyasztási, gyógyszereszedési javaslatainkat, s pontosan jár a gondozásra. Tapasztalataink szerint a nefrológiai gondozás során nem jut mindig elegendő idő az alapos tájékoztatásra, fölvilágosításra, az egészségügyi nevelőmunkára, az együttműködés részletes ellenőrzésére. Különösen kevés az idő a pszichoszociális kérdések megbeszélésére, hiszen a betegek szorongásainak, félelmeinek föltárása, feldolgozása önmagában is időigényes munka.

Nemcsak saját tapasztalatunk, hanem számos irodalmi adat [2, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15] utal arra, hogy a krónikus veseelégtelenségben szenvedők a szomatikus gondozáson túlmenően pszichoterápiás vezetést is igényelnek. Az egyéni pszichoterápia az egyik lehetőség, aminek számos ismert előnye is lehet. Mi két okból választottuk mégis a csoportterápiát. Az első okunk gyakorlatias: egyszerre több betegnél érhetjük el a kívánt hatást, ugyanannyi idő alatt. A második ok inkább elméleti: az a meggyőződésünk, hogy — bármilyen szuggesztív is legyen az orvos — az egyéni persuasionál sokkal hatékonyabb a csoportfolyamatok során kialakítható kollektív döntések sorozata alkalmával kiérlelt csoportnorma-rendszer. Ez ugyanis sokkal inkább interiorizálódott értékrend, mint a szakrendelésen hallott-tanult — utasításként megélt — sokszor nehezen érthető javaslat, mégha a direkt vagy larvált szuggesztív eszközöket vetjük is be, vagy az egyéni meggyőzést alkalmazzuk is. Az orvosi álláspontot a kollektív csoportdöntés emeli belső értékrenddé, a hétköznapi szabályozó normatívákká [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Az általunk alkalmazott csoportterápia a hipnoterápiát megelőző 30 percen zajlott le. Ez arra szolgált, hogy rendszeresen átadjuk tanácsainkat, javaslatainkat, illetve a fölmerülő kérdések kapcsán minél részletesebben válaszoljunk az orvosi tanácsok racionális okait. Pl. részletesen taglaltuk a kompenzáló poliúria patofiziológiai jelentőségét, ennek következtében a fokozott folyadékbevitelt célzó instrukcióinkat könnyebben racionalizálták. A részünkről kifejtett meggyőző erő a csoportmunka során egyre kevesebb lehetett, egyre inkább egymást győzték meg a betegek, s hamarosan kialakult a csoport közös érték- és normarendszere. Mindezeket a zömmel racionális szinten mozgó téma-orientált kiscsoport-megbeszéléseket azonban önmagukban elégtelennek éreztük volna a betegekben levő szorongás, feszültség oldására. Ezért egészítettük ki a kiscsoport-terápiát csoport-hipnoterápiával. Úgy véltük, hogy e módszerrel a személyiségstruktúra mélyebb rétegeit tudjuk megmozgatni, áthangolni, s effektívebb hatást érhetünk el [8, 24, 25]. A hipnózis terápiás hatékonyságára különböző szomatikus betegségekben a magyar *Schaffer Károly* már 1895-ben fölhívta a figyelmet. A veseműködés vonatkozásában az első kísérletes adatok szintén magyar szerzők tollából jelentek meg [25, 27], de mások is foglalkoztak vele [28, 29].

A csoport-hipnoterápiás módszert azért választottuk, mert azt reméltük, hogy az eleinte én idegen utasításként megélt javaslatok, tanácsok viszonylag gyorsan beépülhetnek a beteg értékrendjébe az ún. poszthipnotikus szuggesztíók

segítségével. A hipnózissal nem csupán az együttműködési készség fokozatos javulását értük el, hanem a betegek szorongása is csökkent, introverziójuk oldódott, s jobban megtalálták helyüket a családban és a társadalomban, munkahelyen a betegség okozta megváltozott léthelyzetükben.

Az alkalmazott szocioterápiás módszerrel a betegek szociális adaptációját fejlesztettük, s ezzel elősegítettük reszocializációjukat. Demokratikus vezetési stílussal jó csoportklímát sikerült teremtenünk. A csoport közös döntései szerint viselkedtek a csoport tagjai. A kollektíva közösen kiérlelt döntése pl. a diétázás elfogadása, s betartása volt. Ezen együttes döntés során élték át a csoport tagjai a „mi normarendszerünk” erejét. Ez jóval hatékonyabb viselkedés-szabályozó, mint a felvilágosítás és a meggyőzés után kialakult értékrend [30]. A csoport hamar összeforrott, s kialakult a csoportkohézió. Természetesen nálunk is kialakultak a típusos vezérszerepek, s a „követők” is, de egy-egy bűnbakunkhoz érdemi „ellenzék” nem csapódott. Tabu témákat nem hagytunk, vitás kérdésekben pedig szavazással döntöttünk. Megítélésünk szerint terápiás csoportunk olyan „vonatkoztatási csoport” volt betegeink számára, ami elősegítette őket abban, hogy jobban el tudják magukat fogadtatni a környezetükkel

Nyilvánvaló, hogy eredményeink zömét a gyakori orvos—beteg találkozás, az átlagosnál jóval szorosabb kontroll önmabában is magyarázhatja. Az sem lehet vitás, hogy a terapeuta dolga sokkal könnyebbé vált, amint megindultak a csoport belső mozgásai. Itt nem csupán olyan eseményekre utalunk, mint pl. arra, hogy a csoport tagjai közös nőnap, karácsonyi ünnepélyt kezdeményeztek, s közös csoportkirándulást szerveztek stb., hanem inkább arra, hogy sikerült a csoporttiléseket úgy vezetnünk, hogy a betegek pozitív irányultságát meg-megerősítve kialakultak a csoportban azok a belső norma- és értékrendszerek, amelyek jóval erősebb hatásúak a „kívülről jövő” belgyógyászati javaslatoknál. Betegeink egymást tanították, nevelték, kisebb-nagyobb tanácsokat adtak egymásnak, mi csak akkor szóltunk bele e folyamatba, ha téves tanács hangzott el. A csoport kollektív „bölcssége”, betegségtűrése, érzelmi stabilitása hétről hétre nőtt. Egymásnak adott jó példáikkal (amelyeket igyekeztünk mindig „jutalmazni”) olyan magatartásminták váltak mindenki által elfogadottá a kísérleti csoportban, amelyek ideális betegségfogadást, jó, betegséghez való alkalmazkodást, toleráns magatartást, a terapeutákkal való jó együttműködést jelentettek. A csoportban az vált értékké, ami ezt a célt jól szolgálta. [31]

Módszerünket a nefrológiai gondozó munka kiegészítéseként, a dialízis-és vesetranszplantációs programra való pszichés fölkészítés egyik módszereként jó hatásúnak találtuk, s ajánljuk.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton is kifejezik köszönetüket a Magyar Pszichiátriai Társaság Hipnózis Munkacsoportjának munkájukhoz nyújtott segítségükért.

Összefoglalás

A szerzők leszögezik a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekkel való fokozott törődés fontosságát. Felfogásuk szerint a komplex pszichoszomatikus kezelés többet segít rajtuk, mint a csupán szomatikus nefrológiai gondozás. Ezt bizonyítandó 11 fős krónikus veseelégtelenségben szenvedő kísérleti csoport részére rendszeres csoportterápiás és csoport-hipnoterápiás foglalkozásokat végeztek egy éven át; kontrollként 9 hasonló stádiumban levő beteg

adatai szolgáltak. A betegek együttműködése a javasolt étrend, és folyadékbevitel betartásában egyaránt kifejezetten javult. A kísérleti csoport 11 tagjából 10 vált munkaképesé, a kontroll csoportban ugyanekkor a munkaképtelenek aránya duplázódott meg. A kórházi ápolási napok számát harmadára csökkentették a csoportterápia segítségével. A kísérleti csoport betegei később kerülnek dialízisre: a komplex pszichoterápia segít megnyújtani a kompenzációs poliúria stádiumát. A hipnoterápia szignifikáns vérnyomáscsökkentő hatását is igazolták. Módszerüket a dialízis programra való pszichés felkészítés szakaszában jó hatásúnak tartják, és szélesebb körű bevezetését ajánlják.

I R O D A L O M: 1. *Fazakas, L., Zseni, A., Fráter, J.*: Hypnosis and kidney functions. 3rd European Congress of Hypnosis in Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Padova, 1984. (in press). — 2. *Levy, N. B.*: Psychonephrology—1. Psychological Factors in Hemodialysis and Transplantation. Plenum, New York, 1981. — 3. *Levy, N. B.*: Psychonephrology—2. Psychological Problems in Kidney Failure and Their Treatment. Plenum, New York and London, 1983. — 4. *Szombathelyi É., Makó J.*: Pszichológiai megfigyelések dializált betegeken. Urol. nephrol. Szle, 9, 3. 160. (1982). 5. *Zseni, A., Fráter, J., Fazakas L.*: Experiences with chronic kidney patients in group hypnotherapy. 3rd European Congress of Hypnosis on Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Padova, 1984. (in press). — 6. *Taraba I.*: A veseelégtelenség és kezelése. Medicina, Budapest, 1983. — 7. *Greguss A. Cs., Bányai É., Mészáros I., Csókay L., Gerbner M.*: A hipnózis iránti érzékenység standard vizsgálata magyar nyelven. M. Pszich. Társ. IV. Tud. Jub. Nagygyűlése. Szerk.: Benedek L. és Székely T., Budapest, 61—62, 1975. — 8. *Mészáros I.*: Hipnózis. Medicina, Budapest, 1984. — 9. *Leuner, H.*: Guided affective imagery (GAI): A method of intensive psychotherapy. Am. J. of Psychother. 23, 4, (1969). — 10. *Bloom, V.*: Function of liason psychiatrist in a kidney center. Dial. and Transplant. 10, 51—55, (1981). — 11. *Gauss, E., Köhle, K.*: Die Therapie der chronischen terminalen Niereninsuffizienz aus psychosomatischer Sicht. In: *Uexküll, T.*: Lehrbruch der Psychosomatischen Medizin. Urban und Schwarzenberg, München, 1979. — 12. *Klumbies, G.*: Psychotherapie in der Inneren und Allgemeinen-medicin. S. Hirzel, Leipzig, 1980. — 13. *Klumbies, G.*: Hypnosentherapie. S. Hirzel, Leipzig, 1981. — 14. *Dy, A. J., Fabbri, R.*: The Use of Hypnosis with the Hemodialysis Patient. Amer. J. Clin. Hypnosis 14, /3/ 173, (1972). — 15. *Diamond, R. E.*: Hypnotic treatment of a Kidney Dialysis Patient. Amer. J. Clin. Hypnosis 23/4/ 284, (1981). — 16. *Buda B.*: Az empátia — a beleélés lélektana. Gondolat, Budapest, 1978. — 17. *Buda B.*: (vál.) Pszichoterápia. Gondolat, Budapest, 1981. — 18. *Császár Gy.*: Pszichoszomatikus orvoslás. Medicina, Budapest, 1980. — 19. *Csepeli Gy.*: (vál.): A kísérleti trászadalomléktan főárama. Gondolat, Budapest, 1981. — 20. *Juhász P., Pethő B.*: Általános pszichiátria 1—2. Medicina, Budapest, 1983. — 21. *Pataki, F.*: (vál.): Csoportlélektan. Gondolat, Budapest, 1980. — 22. *Pataki F.* (szerk.): Pedagógiai szociálpszichológia. Gondolat, Budapest, 1976. — 23. *Simon L., Zöld B.*: Csoporthipnózis — hatásos eszköz az önismereti csoportokban és neurotikus betegek csoportpszichoterápiájában. Ideggy. Szle. 37, 398, (1984). — 24. *Bagdy E., Koronkay B.*: Relaxációs módszerek. Medicina, Budapest, 1978. — 25. *Roheim, J. M.*: Psychological complications of chronic hemodialysis and its therapeutic modalities. Ideggy. Szle. 37, 70, 1984. — 26. *Földi, M., Kleinsorge, H., Bolland, G., Friedrich, P., Solti, F., Wittig, H. H.*: The influence of the cerebral cortex upon renal function and renal hemodynamics. M. Tud. Akad. Orv. Oszt. Közl. 7, 411, (1956). — 27. *Gerbner, M., Altmann, K., Mészáros, I.*: The mechanism of the increase in diuresis induced by hypnotic suggestions. J. Psychosomatic Res. 3, 282, (1959). — 28. *Bolland, G.*: Experimentelle Untersuchung über die psychische Beeinflussbarkeit der Nierenfunktion in Hypnose. Z. Psychother. 7, 109, (1957). — 29. *Kleinsorge, H., Földi, M., Bolland, G., Wittig, H. H.*: Änderung der Nierenfunktion und Hämodynamik durch zentralvenöse Einflüsse. Med. Klin. 51, 2077, (1956). — 30. *Tringer, L., Mórotz K.*: Klinikai viselkedésterápiák. Magyar Pszichiátriai Társaság, Budapest, 1985. — 31. *Fazakas L.*: Az idült veseelégtelenségben szenvedő betegek pszichés gondozása. (In: Balogh F., Rényi—Vámos F., Taraba I.: Dialízis). Medicina, Budapest (nyomdában).

Фазакаш Ласло, Фратер Юдит, Жени Аннамария: *Наш опыт, полученный при групповой терапии и групповой гипнотерапии почечных больных с азотемией*

Авторы подчеркивают важность усиленной заботы о больных, страдающих хронической почечной недостаточностью. Они считают, что комплексная психосоматическая терапия больше помогает таким больным, чем только соматическое нефрологическое эпатронирование. Для доказательства этого, авторы проводили в течение года регулярные групповые терапевтические и групповые гипнотерапевтические занятия с экспериментальной группой, состоящей из 11 человек, страдающих хронической почечной недостаточностью; контролем служили данные 9 больных, находящихся в сходной стадии заболевания. Сотрудничество больных в отношении соблюдения диеты и введения жидкости выражено улучшилось. Из 11 членов экспериментальной группы 10 стали работоспособны, тогда как число нетрудоспособных в контрольной группе удвоилось. Количество дней пребывания больных в стационаре уменьшилось на одну треть с помощью групповой терапии. Больные экспериментальной группы позже попали на диализ: комплексная психотерапия помогает продлить стадию компенсаторной полиурии. Авторы показали также, что гипнотерапия оказывает достоверное гипотензивное действие на кровяное давление. Свой метод, в период психической подготовки к программе диализа, они считают вполне эффективным и рекомендуют использовать его более широко.

Fazakas, L., J. Fráter, A. Zseni: *Erfahrungen mit Gruppentherapie und Gruppenhypnotherapie azotämischer Nierenkranken*

*A Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinikájának
(igazgató: Mérei F. Tibor egyet. tanár) és*

*a Mohácsi Városi Tanács Kórháza Idegosztályának (o. v. főorvos: Poór Gyula dr.)
közleménye*

Arterio-venás angiomából származó peduncularis vérzés műtete

IMÉREI F. TIBOR és POÓR GYULA

A mesencephalon vérzései szerencsére nem gyakoriak, s még ritkábbak a pedunculusban előfordulók. Kóriszméjük és kórszármazásuk tisztázása még a jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikai eszközök birtokában sem mindig egyszerű. A leírt esetek nagyobb részében a vérzést a műtéttel kezelt betegekben, egyéb elváltozást feltételezve, találták meg.

Szerzők egy angiographiával diagnosztizált pedunculus angiomából származó vérzés sikeres eltávolításáról kívánnak beszámolni.

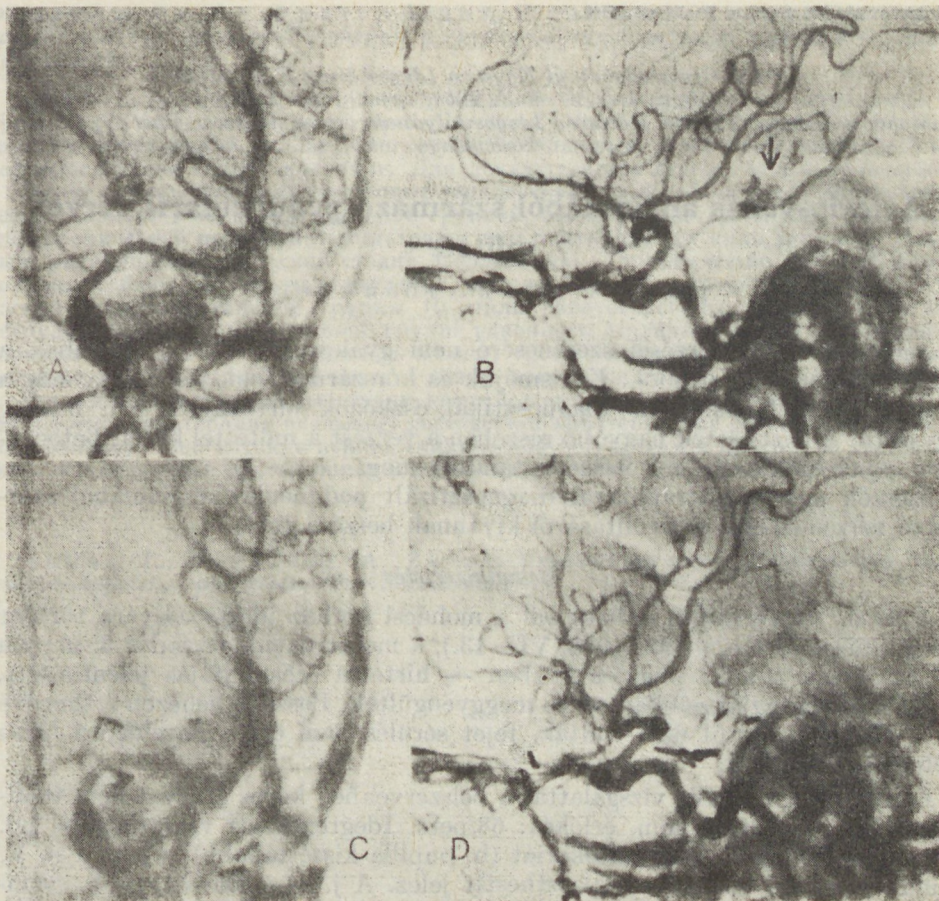
Betegismertetés

A 27 é., 3-gyermekes nőbetegnél a mohácsi kórház idegosztályára történt beszállítása előtt röviddel (1983. VII. 13.), a menstruációs periódus 3. napján — háztartási munka végzése közben — hirtelen erős fejfájás jelentkezett, majd j. o. végtagjai zsibbadtak és meggyengültek. Beszéde nehezen érthetővé vált. Szívbetegségről nem tudtak, fejét sérülés nem érte, megelőzően lázas betegsége nem volt.

Felvételekor fizikális vizsgálattal a belszervekben kóros eltérést nem találtunk. RR: 110/70 Hgmm, érlökés: 68/perc. Idegrendszeri vizsgálatánál j.o. homonym hemianopsiát, anisokoriát (b. pupilla kissé tágabb), s j. o. a n. V. mindhárom ága területén hypaesthesiát jelez. A j. o. szemrés tágabb, szembecsukás gyengült erővel történik. A j. o. nasolabialis redő elsimult, a j. szájjug mozgásban elmarad. A j. o. végtagok hypotoniásak, a j. felső végtag plegiás, az alsó súlyos fokban paretikus. J. o. Babinski-jel, hemihypaesthesia, közepes fokú, motoros aphasia. Enyhén somnolens.

Vérkép, vizelet, vvtsüllyesedés normális. EKG: sinus rhytmus, normalis tengelyállás, szabályos repolarizáció. A lumbalis liquor minden vonatkozásban negatív. EEG: b. o. körülírt temporalis lassulás. A b. o. carotis angiographia során temporalisan az a. communicans posterioron keresztül telődő, kb. kisujjperenyi nagyságú angioma ábrázolódott, amelynek alsó-hátsó részéből medialis irányba futóan, a sinus rectus hátsó részét is feltüntető arterio-venás shunt látható (*I a, b ábra*). Felvételét követően értágítót kapott, tudatállapota javult, s a j. o. hemianopsia megszűnt; a j. alsó végtag mozgásteljesítménye is kissé javult.

1983. VII. 20-án a Mohácsi Városi Kórház Idegosztályáról műtéti megoldás céljából átvett betegnél fizikálisan belszervi eltérést nem találtunk. Vérnyomása 120/80 Hgmm, P:70/perc. Idegrendszeri vizsgálatánál a tarkó szabad, a j. pupilla szűkebb, a j. arcfélen hypalgésiát jelez. J. o. centralis típusú facialis paresis, j. o. petyhüdt hemiplegia, fokozott mély-, renyhe hasbőrreflexek, pyramisjelek. A j. testfélen hemihypalgésiát jelez. Psychésen: éber, rendezett. A magával hozott b. o. carotis angiogramokon agytörzsi lokalizációjú,



1. ábra. A—B A preoperatív a—p és oldal-angiographia arteriás fázisa, melyen az angioma jól látható (nyíl)

C—D A fentieknek megfelelő postoperatív a—p és oldal-angiographia arteriás fázisa, melyen az angioma már nem látható

I. táblázat

Operált subependymalis agytörzsi vérzések az irodalomban

Gros és mtsai	(1948)
Scoville és Poppen	(1949)
Dandy	(1959)
Kempe	(1964)
Matson	(1968)
Obrados és mtsai	(1970)
Abroms és mtsai	(1971)
Arseni és Stanciu	(1971)
Kowada és mtsai	(1971)
Papo és mtsai	(1976)
Dóczi és Thomas	(1979)
Inoue és Sato	(1983)

kisujjbegynyi nagyságú arterio-venás angioma látható, mely vérellátását a chorioidea anterior felől nyeri, a vénás elfolyást pedig a már az arteriás fá-

HALOPERIDOL

injekció, tableta, cseppek

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (1 ml) 5 mg haloperidolumot, 1 tableta 1,5 mg haloperidolumot, 1 üveg (10 ml) 20 mg (10 csepp=1 mg) haloperidolumot tartalmaz.

JAVALLATOK: Minden olyan kórkép, amely motoros és pszichés agitációval jár, mania, oligophrenia, paranoid hallucinatoros állapotok és epileptiformis psychosisok, delirium tremens, Huntington chorea, csillapíthatatlan hányás.

ELLENJAVALLATOK: Izomtónus fokozódással járó extrapyramidalis megbetegedések és az anamnesisben megismert ilyen jellegű mozgászavarok. Depressiók és depressív hangulattal járó elmeegógyászati tünetcsoportok.

ADAGOLÁS: Az injekció alkalmazása általában akkor javallt, amikor az orális adagolás valamilyen okból lehetetlen (pl. nagyfokú agitatio). Adagja ilyenkor intramuscularisan 1 ampulla (5 mg). Felnőttek átlagos orális napi adagja 4,5–18,0 mg (3–12) tableta. Gyermekek napi orális dózisa 5 éves korig átlagosan 0,5–1 mg ($1/2$ – $2/3$) tableta vagy 5–10 csepp, 6–15 éves korig 1–2 mg (10–20 csepp).
Krónikus hányásban általában 2x10 cseppet (2 mg) adnak naponta.

MELLÉKHATÁSOK: Huzamosabb ideig tartó kezelés után a betegek nagy részénél akinesia, tremor, izomhypertonia, vagy egyéb parkinson-szerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek az adag csökkentésére, vagy a kezelés átmeneti abbahagyása után spontán megszűnnek, illetve antiparkinsonos szerekkel kupírozhatók.

GYÓGYSZERKÖLCÖNHATÁSOK: A Haloperidolt ne alkalmazzuk együtt:

- anticholinerg készítményekkel (növekedhet az intracocularis nyomás)
- központi idegrendszeri bénítókkal (hatásfokozódás)
- MAO inhibitorokkal (hatásfokozódás)
- antihipertenzívumokkal (hatásfokozódás)
- Tricyclikus, depressio elleni szerekkel
- Orális anticoagulansokkal együtt adva újra be kell állítani a beteg anticoagulans adagját.

FIGYELMEZTETÉS: A gyógyszer alkalmazása idején fokozott elővigyázatosság szükséges, és alkohol fogyasztása tilos.

MEGJEGYZÉS: ✕ A tablettát és a cseppeket az orvos akkor rendelheti, ha azt a területileg, illetőleg szakmailag illetékes fekvőbeteg-ellátó osztály, szakrendelés (gondozó) szakorvosa javasolja.

Az injekciót az a szakrendelés (gondozó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallatai szerinti betegség esetén a beteg gyógyszerelésére területileg és szakmailag illetékes.

Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

CSOMAGOLÁS:

- 5 ampulla (1 ml)
- 50 tableta
- 1 üveg (10 ml)



KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR



CAVINTON

tabletta, injekció

ÖSSZETÉTEL: 1 tabletta 5 mg vinpocetinumot, 1 ampulla (2 ml) 10 mg vinpocetinumot tartalmaz.

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

Hypertensiv encephalopathia, intermittáló vascularis cerebrialis insufficientia, angiospasticus agyi kórképek, továbbá endarteriitis cerebri. Ischaemiás agyi károsodásokban, előrehaladott agyi arteriosclerosisban a kollaterális keringés javítására.

Szemészetben az érhártya és ideghártya vascularis, elsősorban arteriosclerotikus, ill. angiospasmus okozta maculadegenerációk, partialis thrombosisok, érelzáródás következtében kialakuló másodlagos zöldhályog. Fülészetben korrall járó vascularis vagy egyes toxikus (gyógyszeres) halláscsökkenés, labyrinth eredetű szédülés.

Parenterálisan: kizárólag cseppinfúzióban.

Neurológiai indikációban olyan akut, göccs ischaemiás cerebrovasculáris kórkép, amelyben a vérzéses eredet biztonsággal kizárható.

ELLENJAVALLAT: *Orálisan:* terhesség.

Parenterálisan: Súlyos ischaemiás szívbetegek, súlyos szívritmuszavarok. Terhesség.

ADAGOLÁS: *Orálisan:* Naponta 3x1—2 tabl., a fenntartó adag napi 3x1 tabl., hosszabb időn keresztül.

Parenterálisan: kezdő napi adag 20 mg lassú cseppinfúzióban (2 amp. tartalma 500—1000 ml infúziós oldatban) infundálva.

A továbbiakban a szokásos napi adag 30 mg (3 amp. tartalma 500—1000 ml infúziós oldatban), lassan cseppinfúzióban infundálva.

Amennyiben a beteg állapota szükségessé teszi — és a toleranciája megengedi — óvatosan emelve az adagot, a tizedik napon az infúzióban adott napi összmenyiség elérheti az 1 mg (tskg-ot).

A készítmény iv. és im. nem alkalmazható.

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

Az injekció heparinnal incompatibilis, ezért az infúziót olyan beteg nem kaphatja, aki heparin kezelésben részesül.

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

FIGYELMEZTETÉS: *Parenterális* alkalmazása során az ampulla sorbitol tartalma miatt diabetések vércukor szintje a kezelés alatt ellenőrizendő.

MEGJEGYZÉS: ✕ A tabletta csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

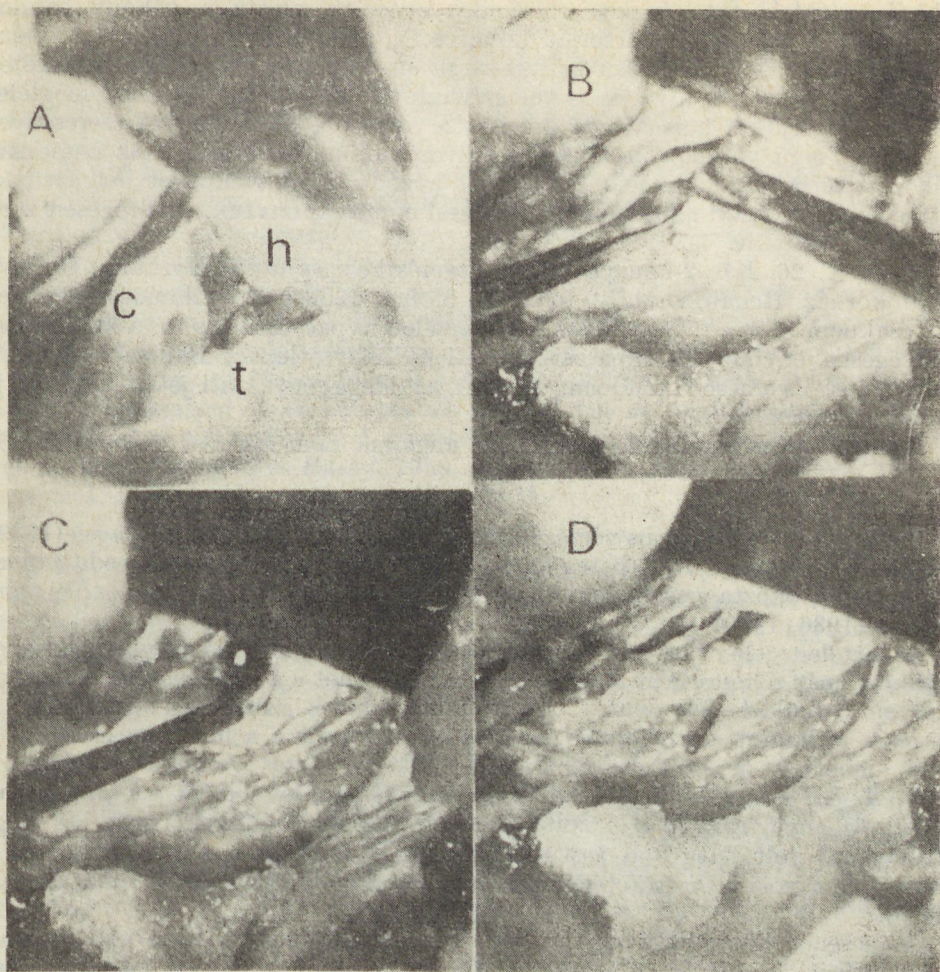
Az injekció csak fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra van forgalomban.

COSMAGOLÁS: 10 amp. (2 ml)
50 tabl.



KŐÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR





2. ábra. A a feltárás kezdete, temporalis lebeny elemelése,
c a carotis interna a communicans anterior eredésével
h a hippocampus, t a tentorium

B A pedunculus oralis részén az agyállomány felszíne elszíneződött és e helyen a punctio során véres folyadékot nyertünk, s ennek megfelelően a haematoma ürét felnyitottuk

C A megnyitott haematoma üre látható, benne a sötétben csillogó véres folyadékkal

D Az alvadék kiszívása után a pedunculus összeesett, az angiomát ellátó arteria a nyílás közepén helyezkedik el. A kép közvetlenül lezárása, átmetszése és kiszívása előtt ábrázolja

zisan telődő vena basalis Rosenthal biztosítja. Rutin laboratóriumi értéke: 3.800.000 vvt, 5,800 fvs, Hg: 98 g/l, Htc: 40%, Na: 140, K: 4,1, Cl: 98 maeq/l, CN: 5,3 mmol/l, öf: 59 g/l, se.bi: 6,4 mmol/l, We:1/60, 2/82 mm. A pontosabb megítélhetőség kedvéért b. o. carotis és retrograd brachialis angiographiát végeztünk. Megállapítható volt, hogy az angioma a vertebrobasilaris rendszer felől nem telődik, mérete nem változott.

Előkészítést követően, VII. 26-án, intratrachealis narkózisban műtétet végeztünk. B. o. fronto-temporalis craniotomiából (liquorleocsatás, Furantrol és Mannitol adása következtében) a jelentősen összeesett temporalis lebenyt a koponyaualapról elemeljük. Ekkor láthatóvá válik a carotis és az

abból hátrafelé futó vaskos chorioidea anterior, alatta a vékony comm posterior. A vastagabb arteriát követve, a pedunculus lateralis felszínén, fillérnyi (2b ábra) területén barnás-sárga elszíneződést látni. Ezt a területet megpungálva, sötét, alvadékos vér szívható le. A punctio helyének megfelelően megnyitjuk a haematoma üregét (2c ábra) és kiöblítjük. A cseresznyemag nagyságú vérzés volt felelős a súlyos klinikai tünetekért. Az angiomát ellátó arteria, angioma felé (2d ábra) húzódó, ágaira clipeket helyeztünk, átmetszettük, majd az angiomát vérzéssel együtt kiszívtuk. A rétegesen zárt seb p.p. gyógyult.

1983. X. 26. Kb. 2-hónapos rehabilitációs kezelés után (Harkány, Gyógyfürdőkórház, Rehab. Osztály, főo.: Dr. Molnár Lajos) az oculomotorius paresis csaknem teljesen megszűnt. A b. arcfélen hypaesthesia, j. o. a korábbinál lényegesen enyhébb hemiparesis, spasticus mélyreflexek, Babinski-tünett. Járóképes. Psychésen: rendben, miután az ideggyógyászati jelek javuló hajlamot mutatnak.

Kontroll-angiographiánál a korábbi angioma nem látható (1c—d ábra).

Megbeszélés

A nagy kiterjedésű pons vérzés klinikai tüneteit és lefolyását *Környey* (1939) egy élőben diagnosztizált beteg kórlefolását elemezve, írta le. A pedunculus-pons lesiók okozta neurológiai tünetek leghasználhatóbb leírása is tőle származik (1936, 1970).

A hirtelen jelentkező súlyos neurológiai tünetekkel járó megbetegedésnél gyakran már a liquorlelet alapján gyanakodni lehet a kórkép hátterében valamilyen vascularis folyamatra. Az irodalmi adatok szerint az oculomotorius paresis, valamint a trigeminus területi hypaesthesia s a hemiparesis együttléte mellett a mesencephalonban elhelyezkedő vérzés gyanúja is felmerülhet (*Arseni* és *mtsai*, 1971), mint ez esetünkben is történt. A gyanút az elvégzett angiographia is igazolta, s ennek alapján a műtéti eltávolítás megkísérelhető volt. Meg kell jegyezni, hogy CT-vizsgálattal az angioma, ill. a vérzés nem volt látható (ebben azonban a használt készülék is elmarasztható).

A mesencephalon vérzések sebészi eltávolítására már többen vállalkoztak (*I. táblázat*), s minthogy a betegek többsége fiatal, a műtéti kilátások sem rosszak (*Abroms* és *mtsai*, 1971). Pedunculusban elhelyezkedő vérzés, ill. angioma műtéti megoldásával a rendelkezésre álló irodalomban csak eggyel találkoztunk (*Scoville* és *Poppen*, 1949).

Korántsem ilyen optimisták a kilátások a 4. életévétizedtől kezdve. *Kowade* és *mtsainak* betegei — valamennyien 40 évesnél idősebbek — a vérzést és a beavatkozásokat egy kivételével nem élték túl.

A pontin- és az oralis mesencephalon vérzés elkülönítése — amennyiben erre mód van — lényeges, hiszen meghatározza a beavatkozás jellegét. Míg előbbinél, főleg a tegmentalis pons vérzéseknél, a hátsó koponyagödri feltárás, a pedunculus vérzések, ill. vascularis malformációk műtétében a fronto-temporalis behatolás előnyösebb.

Feltűnő, hogy az irodalomban milyen gyakori volt a feltételezett sclerosis multiplex (*Abroms* és *mtsai*, 1971; *Papo* és *mtsai*, 1976). Néha kisagyhídszögleti térfoglalás és trigeminus tumor gyanúja is felmerült. A vérzést és az esetleges malformációt csak a műtétnél sikerült felismerni.

A betegeknel más vascularis rendellenesség nem volt, s egyetlen mesencephalon vérzéses betegnek sem volt hypertoniája.

A magas agytörzsi vérzéseknél a pedunculus lateralis felszínén a vérfestényes beivódás rámutathat a vérzés helyére. Esetünkben a tápláló arteria itt perforálta a piát s az agyállományt és a haematoma ürének megnyitása s a vérzés kiszívása után szabadon lebegett a vérzés ürében. Lezárása és kimetszése nem okozott gondot.

A műtéti kilátások, amennyiben az elpusztult agyállomány nem túl nagy, jók (Carton és Hickey, 1955). Papo és mtsai egyik betege 3 hónap múlva eredeti foglalkozásához visszatérhetett. A mi betegünk is házimunkáját 6 hónappal a műtét után már elláthatta.

A vérzés eredetének tisztázása nem egyszer a műtéti beavatkozás során sem sikerült. Ezért többen írtak ún. „rejtett” vascularis lesiokról, amely alatt kis angiomasos elváltozást tételeznek fel, amit a vérzés komprimál (elpusztít), s a vérzéssel együtt észrevételenül kerül eltávolításra. Utóbbi valószínűségét aligha lehet kizárni olyan betegeknek, akiknél sem az angiographiánál, sem a műtétnél nem volt található a vérzésért felelős kóros elváltozás (Margolis és mtsai, 1954; Crowford és Russel, 1956; McCormick és Nofzinger, 1966; Prakash és mtsai, 1983).

Összefoglalás

A szerzők fiatal nőbeteg bal oldali pedunculusában elhelyezkedő arteriovenás angiomából származó vérzését műtéti úton sikerrel távolították el. Felhívják a figyelmet arra, hogy az aránylag kis kiterjedésű agytörzsi vérzések sebészi úton sikerrel kezelhetők fiatal egyéneknek. A kor előreheladtával mind a megfelelő időben történő kórisme, mind a sebészi kezelés lehetőségei csökkennek.

I R O D A L O M: 1. Abroms, I. F., Yessayan, L., Shillito, L., Barlow, C. F.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 157, (1971).—2. Arseni, C., Stanciu, M.: Acta Neurochir. (Wien) 28, 323, (1973). — 3. Carton, C. A., Hickey, W. C.: J. Neurosurg. 12, 414 (1955). — 4. Crowford, J. V., Russel, D. S.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 19, 1 (1956). — 5. Dandy, W. E.: Surgery of the Brain. In: Practice of Surgery Vol. 12. p. 613. Prior Co., Hagerstown, Md. 1959. — 6. Doczi T., Thomas, G. T.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 42, 1058 (1979). — 7. Gros, C., Giraud, G., Latour, H.: Presse Médicale 56, 890 (1984). — 8. Inoue, Y., Sato, O.: Acta Neurochirurg. (Wien) 69, 69 (1983). — 9. Kempe, L. G.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27, 78 (1964). — 10. Kowada, M. Ito, Z., Matsuoka, Sh., Yamaguchi, K.: Acta Neurochirurg. (Wien) 25, 269 (1971). — 11. Környey, St.: Symptomatologie des verlangerten Marks, Der Brücke, des Mittelhirns und des Sehhügels. In: Bumke—Foerster: Hdb. d. Neurologie Bd. 5, 445 (1936). — 12. Környey, St.: Arch. of Neurol. 41, 793 (1939). — 13. Környey, St.: Klinik d. Gegenwart 9, 477 (1960). — 14. Margolis, G., Odom, G. L., Woodhall, B., Bloor, B. M.: J. Neurosurg. 8, 564 (1951). — 15. Matson, D. D.: Clinical Neurosurg. 15, 247 (1968). — 16. McCormick, W. F., Nofzinger, J. D.: J. Neurosurg. 24, 865 (1966). — 17. Obrador, S., Dierssen, G., Odoriz, B. J.: J. Neurosurg. 33, 82 (1970). — 18. Papo, I., Pasquini, U., Salvolini, U.: Neuroradiol. 11, 279 (1976). — 19. Prakash, B., Beohar, P. C., Misra, R. C.: Acta Neurochir. 69, 61 (1983). — 20. Scoville, W. B. Poppen, J. L.: Arch. Neur. Psych. (Chic.) 61, 688 (1949).

М е р е и Ф. Т и б о р, П о о р Д ю л а: Операция по поводу педункулярного кровотечения происходящего из артерио-венозной ангиомы

M é r e i, F. T., G y., P o ó r: Operation einer Pedunkulusblutung aus arteriovenösem Angiom

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinikájának közleménye

A nyaki carotis elágazódás scleroticus plaquejainak scanning elektronmikroszkópos vizsgálata

HORVÁTH ZOLTÁN dr. BODOSI MIHÁLY dr.
MÉREI F. TIBOR dr. STEFANIST JÁNOS dr.

A carotis területi központi idegrendszeri ischaemiás megbetegedések több mint felében kórokként a carotis-villa közelében elhelyezkedő atherosclerosis tétélezhető fel (Hass és mtsai, 1968). Az atheroscleroticus elváltozás felszínéről a véráram által tovasodott rögök, méretüktől függően, különböző súlyosságú és lokalizációjú ischaemiás megbetegedést okozhatnak; utóbbiban jellegzetes megoszlás is megfigyelhető (Winter és mtsai, 1960; Gács és mtsai, 1982).

Az érelváltozás nem egyszer komoly lumenszűkülettel is jár, s ha ez 70%-ot meghaladó mértékű, haemodynamikai zavar lehet felelős az ischaemiás rohamért.

A manapság elfogadottabbnak tűnő nézetek szerint, a scleroticus plaque-ok elsősorban emboliaforrásként játszanak szerepet az ischaemiás folyamatokban (Barnett, 1974). Hasonló következtetésre jutottunk tünetokozó carotis-szűkületek műtéti eseteinek klinikai és angiographiás elemzése alapján magunk is (Bodosi és Mérei, 1984).

Az ischaemiás megbetegedés gyanúja esetén a rutin neurológiai és szemészeti, valamint CT-vizsgálat mellett a nyaki főverőerek angiographiás vizsgálatát minden esetben elvégeztük. Ennek során gyakran (65%) találtunk kifejezett szűkületet, néhány betegnél viszont — noha ismételt ischaemiás tünetek jelentkeztek — a szűkület, ill. a plaque előemelkedése nem volt jelentős. Ezek közül néhánynál, akiknél a múlt ischaemiás roham ismétlődése existenciális kockázattal járt, (pl. múlt aphasia nyelvtanáránál) endarterektomiára is sor került.

A műtéti indikációnk tehát a klinikai tünetek és lefolyás értékelésén, valamint a scleroticus plaque felszínének radiológiai elemzésén alapult. Kézenfekvőnek látszott megvizsgálni, vajon az eltávolított érbelhártya felszínének tanulmányozása igazolja-e azt a feltételezésünket, hogy bizonyos esetekben nagyobb lumenszűkület s durva röntgen-elváltozás hiányában is található olyan elváltozások az eltávolított érbelhártya felszínén, mely múlt ischaemiás roham kialakulásához alapul szolgálhat. Erre a célra ideálisnak tűnt a pásztázó (scanning) elektronmikroszkóp (SEM) felhasználása, melynek előnyeivel már korábban több közlemény (Kawamura és mtsai, 1974; Cope és Roach, 1975; Albert és Nayak, 1976) is foglalkozott.

Beteganyag és vizsgálati módszer

A pécsi Idegsebészeti Klinikán az elmúlt 6 évben 167 betegen végeztünk endarterektomiát. Ezek közül 24 betegnél a kimetszett plaque felszínét — a következőkben részletesen ismertetett módon — pásztázó elektronmikrosz-

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



1. ábra. B. Z. 50 éves a.: jobb oldali carotis angiogramm, oldalirányú felvétél. A carotis interna eredése fölött 1 cm-rel krátterszerű kifekélyesedett sclerotikus plaque látható. b): a plaque SEM-képe oldalnézetből, 300× nagyítással. c) a kráter széli részének SEM-képe 300× nagyítással. Feltűnő az endothel spirális redőzöttsége. d. a kráter felülnézetből 150× nagyítással. A kontrasztbeli eltérések a kráter mélységét jelzik.

kópos (SEM) módszerrel vizsgáltuk. A betegek fontosabb klinikai, angiographiás és műtéti leleteit táblázatban tüntettük fel (I. táblázat).

Az endarterektómiát általános érzéstelenítésben, heparinizációban, többnyire intraluminalis bypass használata mellett végeztük. Az eltávolított plaque-ot élettani sóoldattal azonnal leöblítettük, a felszínt praeparáló mikroszkóp alatt megvizsgáltuk, majd lefénképeztük. Ezután a műtéti készítményt 2%-os glutaraldehidben fixáltuk 7,2 pH mellett 3 napon át. A fixálószer az anyagból kétszer 1—1 órás mosással (2 M-os foszfát-puffer) távolítottuk el, majd a készítményeket emelkedő koncentrációjú ethylalkoholsorban víztelenítettük. Kritikus ponton szárítottuk, végezetül rézlemezre ragasztottuk és arany-palladiummal vontuk be. A SEM-vizsgálatot JEOL-készülékkel, 20 kV erősítéssel végeztük, 150—10 000-szeres nagyításokat alkalmazva.

N é v kor	Nem	Klinikai állapot alakulása	Ideggyógyászati vizsgálat lelete	Vér- nyomás (Hgmm)	Angiographiás lelet			Mítéti lelet			
					oldal	szű- kület mér- téke %	ulce- ratio	fali thr.	media kiség elzá- ródás	ulce- ratio	fali thr.
Cs. I.	67 ffi	20 MIR után	latens faciobrachialis paresis	140/90	bal	20	-	APP	+	-	2 cm
R. GY.	50 ffi	CS	kp. súlyos hemiparesis	140/90	jobb	30	-	AR	+	-	2 cm
Dr. Z. R.	48 ffi	CS	latens hemiparesis, szótalálási nehézség	155/95	bal	30	-	ANG	-	-	1,5 cm
K. P.	62 ffi	3 MIR után	latens hemiparesis	160/100	bal	30	+	-	+	-	2,5 cm
B. S.	52 ffi	PS	enyhe hemiparesis	150/90	bal	50	-	-	-	-	2 cm
M. T.	67 ffi	CS	enyhe hemiparesis	170/100	jobb	50	-	-	-	-	2 cm
G. S.	65 ffi	CS	kp. súlyos motoros aphasia	170/100	bal	60	+	-	+	-	2,5 cm
B. Z.	50 ffi	3 CS	kp. súlyos hemiparesis	160/95	jobb	60	++	-	+	+	2 cm
O. I.	71 nő	CS	enyhe + amm. aphasia	170/100	bal	60	++	-	AR, APP	++	2 cm
M. S.	53 ffi	CS	latens hemiparesis	150/90	bal	70	++	-	++	-	1,5 cm
N. F.	53 ffi	CS	súlyos hemiparesis	160/100	bal	70	++	+	AR, APP	++	2 cm
M. J.	61 ffi	2 CS	latens hemiparesis	160/100	bal	80	-	-	-	-	2,5 cm
P. F.	55 ffi	2 CS	súlyos hemiparesis	160/95	jobb	80	-	-	APP, ANG	-	2 cm
M. J.	47 ffi	CS	latens hemiparesis	155/100	bal	80	++	-	-	+	2,5 cm
CS. J.	67 ffi	3 MIR után	enyhe hemiparesis	170/100	jobb	90	+++	-	-	+++	2,5 cm

Név kor	Nem	Klinikai állapot alakulása	Ideggyógyászati vizsgálat lelete	Vér- nyomás (Higmm)	Angiographiás lelet			Műtéti lelet			
					oldal	szű- kület mér- téke %	ulce- ratio	fali thr.	media kiság elzá- ródás	ulce- ratio	fali thr.
S. I.	55 ffi	PS 2 MIR után CS	latens hemiparesis	140/90	jobb	90	++	-	++	+	2,5 cm
M. G.	54 nő	1 MIR után CS	enyhe hemiparesis	165/100	jobb	90	+++	-	+++	-	2,5 cm
T. K.	74 ffi	10 MIR után CS	jelzett hemiparesis	170/100	jobb	90	+++	-	+++	-	1,5 cm
M. A.	48 nő	2 MIR után CS	enyhe motoros aphasia	140/90	bal	90	++	+	++	+	2 cm
H. L.	52 ffi	6 MIR után CS	kp. súlyos hemiparesis	160/100	jobb	90	+++	-	+++	-	2 cm
D. P.	58 ffi	4 MIR után CS	súlyos hemiparesis	150/90	jobb	90	+++	-	AR, APP	+	2,5 cm
R. D.	52 ffi	CS	enyhe motoros aphasia	160/100	bal	50	-	-	+	-	2 cm
S. A.	77 ffi	2 MIR	körjelmentes	170/100	bal	80	+	-	+	-	2 cm
SZ. L.	54 ffi	MIR után CS	enyhe hemiparesis	140/90	jobb	60	+	-	+	-	1,5 cm

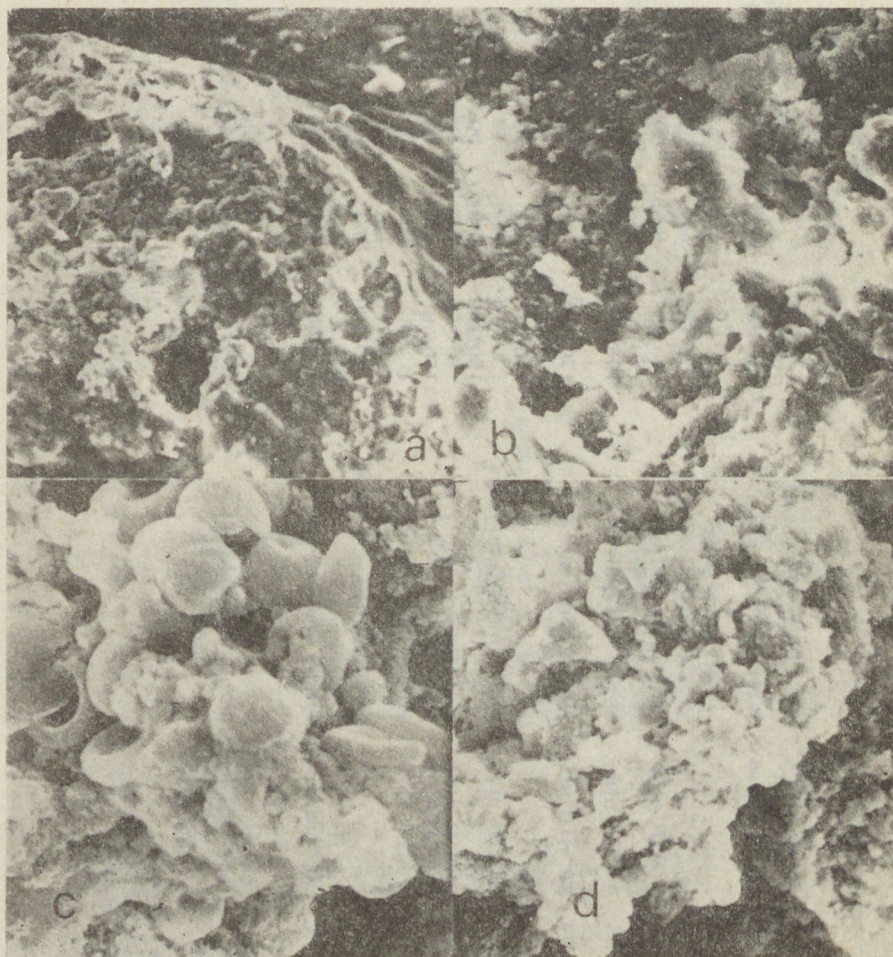
MIR = múltó ischemiás roham
 CS = szélütés, maradandó idegrendszeri kórjelekkel
 Ulceratio:
 - nincs
 + enyhe mértékű
 ++ közepes mértékű
 +++ súlyos mértékű

AR = arteria Rolandica
 APP = arteria parietalis posterior
 ANG = arteria angularis
 Fali thrombus:
 - nincs
 + enyhe fokú
 ++ súlyos fokú

Eredmények

A tünetokozó plaque-ok vizsgálatakor a legváltozatosabb felszíni képekkel találkozhattunk. 5 beteg angiogrammain és a műtét során mély, kráterszerű fekélyesedést láttunk (1/a ábra), amelynek alapja mikroszkóposan simának tűnt ugyan, de a SEM-képeken (1/b, c, d ábrák) egyenetlen volt. Jól látható a kráter szélén, hogy az endothel sejtsorok spirálisan futnak a kráter mélye irányában, mely jelentheti a kráterben kialakuló örvénylő áramlás irányát.

A pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat igazi előnyét elsősorban a makroszkóposan finom felszíni egyenetlenséget mutató plaque-ok vizsgálatakor láttuk. 11 betegnél a környezet endothel felszínéből kiemelkedő szegély jelezte a kifekélyesedés határát. A fekély bennéket helyenként amorphnak tűnő



2. ábra. M. S. 53 éves Endothelsérülés folytán felszínes helyzetűvé vált scleroticus plaque SEM-képe $300\times$ (a. ábra), illetve $1000\times$ (b. ábra) nagyítással. Egyenetlen felszínű amorph anyag alakos vérelemek nélkül.

c. és d. ábra: K. P. 62 éves. Vörösvértestekből, thrombocitákból s amorph masszából álló mikrothrombusok láthatók $3000\times$ (c. ábra), illetve $1000\times$ (d. ábra) nagyítással.



e. és f. ábra: O. I. 71 éves. A kifekélyesedett felszínen a váráram által tovasodorhatóan k tűnő scleroticus lemezek látszanak 1000× (e. ábra) és 300× (f. ábra) nagyítással

anyag alkotta (2. ábra a és b), amely durva, egyenetlen felszínű volt és alakos vérelemek nem tapadtak hozzá. Másutt viszont vörösvértestekből, thrombocytákból, s amorph masszából álló mikrosthrombusok képét láthattuk (2 c—d ábrák). Ismét másutt az ulcerált felszínen töredezett lapocskákat (mészlemezeket) találtunk, melyek „szabadnak”, nem beépültek, a véráramlás által elsodorhatóan látszóttak (2/e—f ábrák).

A kifekélyesedett terület környékén durva endothel-redőzetet, s ezen tapadó vérlemezeket, alakos elemeket (3/a—d ábrák) és közöttük néhol cholesterol-kristálykákat is láthattunk.

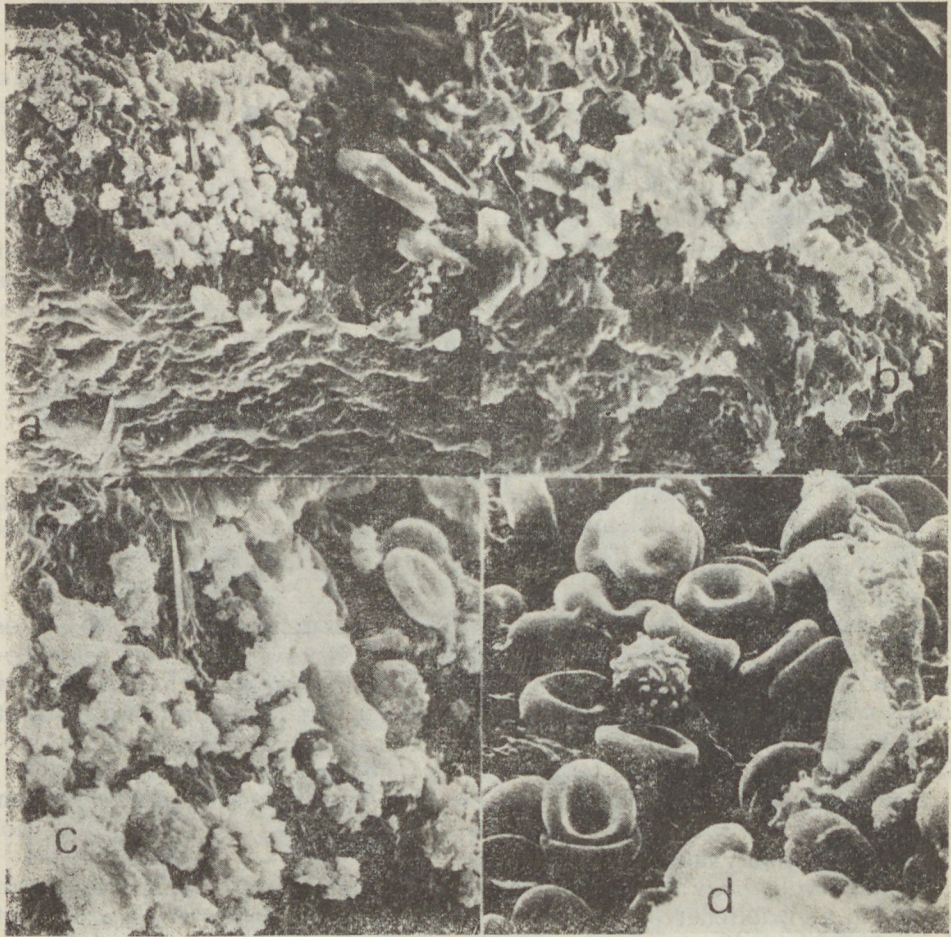
Meglepő volt, hogy a plaque-tól távol, a durva redőzetű felszínen elszórtan szabadon álló, feltehetően a plaque-ból odasodródott cholesterolkristályokat fedeztünk fel (4. ábra).

A makroszkóposan épnek tűnő felszínen is láttunk kórosként értékelhető elváltozásokat, durva endothel-redőzetet, foltos endothel-hiányt és a lumen felé szabaddá vált subendothelialis szövetet (5/a—b ábra). Néhol az ilyen felszínkárosodást fibrinszálak szövődése borította be, jelezve a reparatív folyamat kezdetét (6/a—d ábra).

Megbeszélés

A scleroticus szövet fénymikroszkópos jellemzői — az intima hyalinos elfajulása, lipidhalmazás, a kötőszövet megszaporodása, kalcium-lerakódás — általánosan ismertek. Transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatokkal az előzőeken kívül hypertrophizált simaizomsejteket, bazálmembran felrostozódást, esetenként járulékos lamina elastica internát észleltek (Flóra és mtsai, 1967).

Az ér belső felszínének tanulmányozására a scanning elektronmikroszkóp az ideális eszköz, mivel révén kezdeti, finom, más eljárással érzékelhetetlen elváltozások válnak három dimenzióban láthatóvá. Épp ezért meglepő, hogy viszonylag kevés közlemény foglalkozik az ember scleroticus arteriáinak scan-

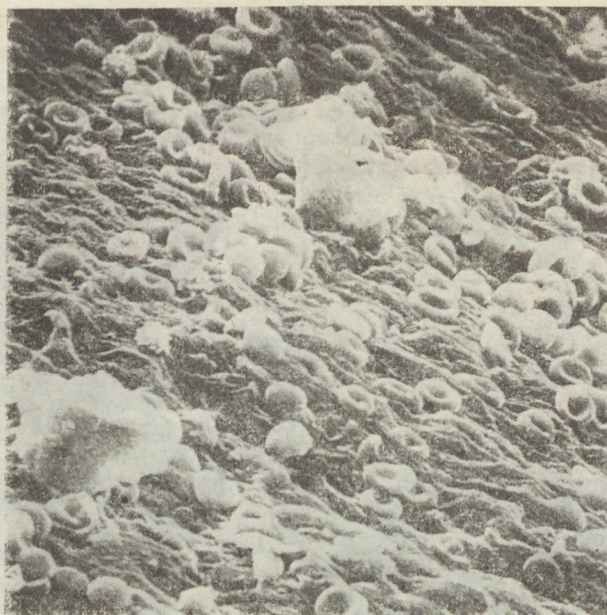


3. ábra.: M. J. 47 éves. Durva endothel redőzet, rajta vérlemezkék, alakos elemek (a. és b. ábra 1000×, c. ábra 3000× nagyítás), egy helyütt egy cholesterolin kristály látható (d. ábra 3000× nagyítás).

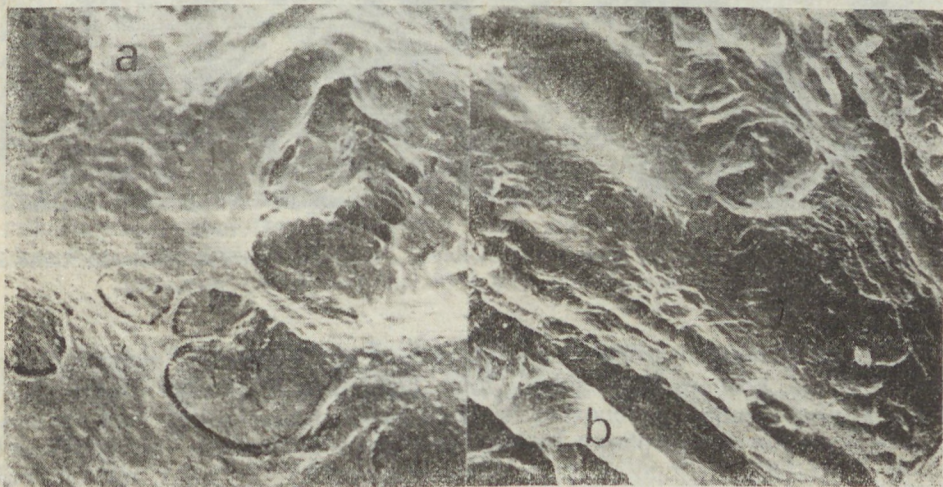
ning elektronmikroszkópos vizsgálatával (Hertzer, 1977; Smith és mtsai, 1980; Dujovny és mtsai, 1981).

E tanulmányok a scleroticus érbelhártya megannyi jellegzetes vonását — endothel sérülést, sejt-depozíciókat, a felszínre került subendorthelialis szövet meszes-, hyalinos degenerációját, felszínes fibrin — vérlemezke rögöket, apróbb nagyobb kifehélyesedett területeket — írtak le. Vizsgálataink során a kóros jeleket kerestük és hasonlítottuk össze a műtéti, valamint az angiographiás leletekkel. Mindezek ismeretében az anamnesis és a klinikai kép alapján az ischaemiás történés pathogenesisére következtettünk.

13 betegünk anamnesisében szerepelt többszörös múltó ischaemiás történés, közülük 7-nél a scleroticus plaque 90%-nál nagyobb keresztmetszet-csökkenést okozott. 5-nél mélyen a scleroticus plaqueba terjedő fekély volt jelen, melyet már az angiographia is jelzett.



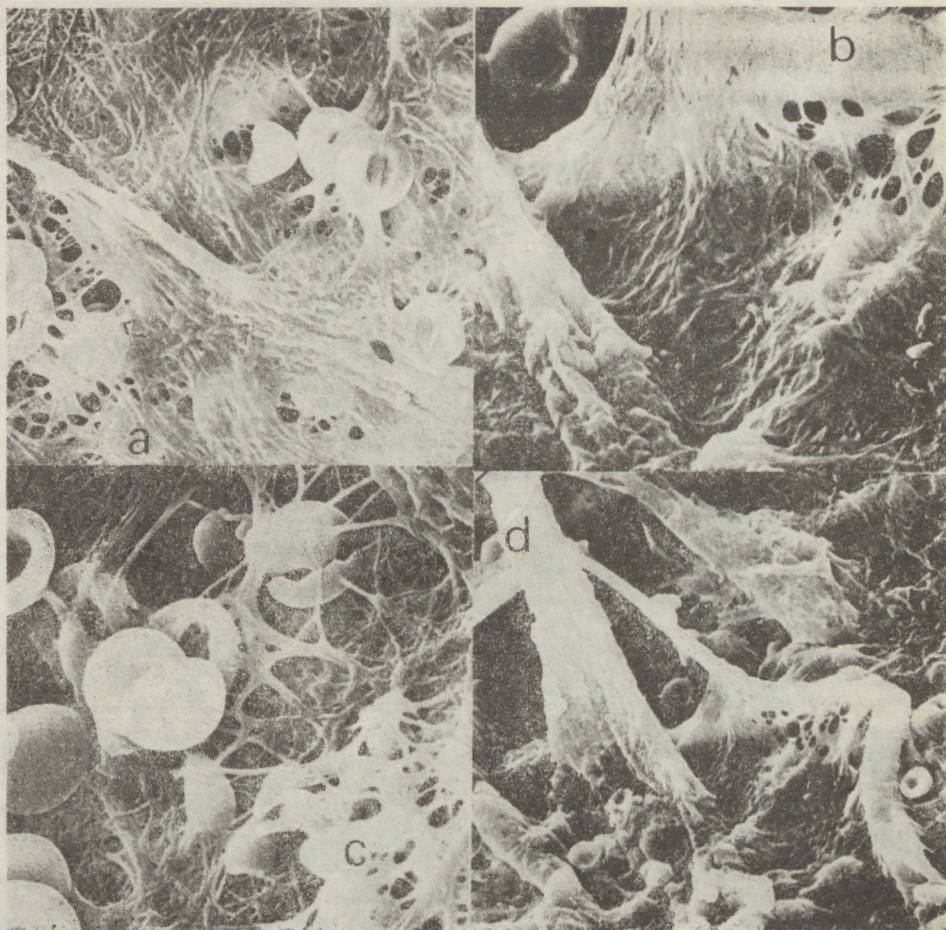
4. ábra. R. D. 52 éves. A redőzött felszínen alakos elemek között cholesterolkristályok láthatók, 1000× nagyítás



5. ábra. M. T. 67 éves. Durva endothelredőzet, foltos endothelhiány, a lumen felé szabadabbá vált subendotheliális szövet látható 3000× (a. ábra), illetve 1000× nagyítással (b. ábra).

E helyeken a scanning elektronmikroszkópiával morzsalékony meszes törmeléket találtunk, amely részben fibrinnel, véralvadékkal volt fedve és közvetlenül érintkezhetett az áramló vérrel.

II beteg műtéti anyagában többszörös endothel laesiót, endothelhiányt, részben fibrinnel fedett felszínes krátert észleltünk.



6. ábra. R. Gy. 50 éves. A durva endothelredők között fibrinszálak szövédéke látható.
(a. ábra 2000 ×, b. és c. ábra 3000 ×, d. ábra 1000 × nagyítás)

11 beteg kórelőzményében szerepelt csupán egy rosszullét, mely csak keveset javuló közepes, vagy súlyos fokú hemiparesist okozott. Közülük 3 beteg angiogramjain egyenetlen felszínű, haemodynamikailag nem számottevő proximalis carotis plaque mellett a corticalis mediaágak valamelyikének — az A. Rolandicának, az A. parietalis posteriornak, vagy az A. angularisnak — elzáródását láttuk. A scanning-elektronmikroszkópos vizsgálat ezen esetekben súlyos endothel-sérülést, fibrinnel csak kis részben fedett felszínes krátert, jelentős mennyiségű atheromatosis anyagot mutatott. Feltehetően innen származó embolus okozhatta a corticalis media-ágak tartós elzáródását, mert a laza vérrögéből álló embolusok fibrinolysis következtében gyorsan feloldódnak és valószínűleg nem okoznak tartós károsodást.

Egy korábbi munkánkban (Bodosi, Mérei 1984) megkíséreltük vázolni a múltó ischeamiás roham valamint a szélütés keletkezésének emboliás mechanizmusát. Nézetünk szerint ebben fontos szerepet játszanak a természetes

anastomosisok, a leszakadt rög mérete és anyaga és a központi idegrendszer állapota (a korábbi múltó ischeamiás rohamok száma és következményei miatt). Kis embolus valamelyik distalis ágban jó kollaterálisok mellett valószínűleg csak mérsékelt és rövid ideig tartó tüneteket okoz. Több embolus hatását még jó kollaterális hálózat sem tudja teljesen kompenzálni. Ilyenkor az elzárt erek területén kialakuló ischeamiás góc és a környezetében kifejlődő oedema riasztó tüneteket okozhat. A javulás egyrészt az oedema megszűnésével, másrészt az ischaemiás góc körülhatárolódásával hozható összefüggésbe. Az arteriális főtörzseket (pl. az A. cerebri media törzsében) elzáró embólia következményeit csaknem egészében a kollaterális hálózat minősége dönti el. Amennyiben az utóbbi jó, a beteg az elzáródást tünetmentesen észlelheti át. Így van jelentősége a mediátörzs szűkületeinél az A. temporalis superficialis és cerebri media művi anastomosisának, mely segít kivédeni a szűkület elzáródásának következményét.

Vizsgálatainkból tehát úgy tűnik, hogy az átmeneti vagy tartós féltekei tünetek hátterében főleg mikroembolizáció áll. Ezért fontosnak tartjuk felhívni a figyelmet arra, hogy az angiographiával sima felszínűnek, „békésnek” tartott, csupán mérsékelt keresztmetszetcsökkenést okozó scleroticus plaque-okon scanning elektronmikroszkóppal számos, különböző nagyságú és mélységű intima sérülés található, melyet joggal tarthatunk emboliaforrásnak. Ezen betegeknél az angiographia indikációját ismétlődő múltó ischaemiás rosszulletek, vagy enyhe szélütés tünetei képezték. Az ilyen betegek műtéti készítményeiben sok helyütt láttunk kialakult mikrothrombusokat is.

Mindez gondos egyéni mérlegelés után, a haemodynamikailag nem számottevő angiographiával sima felszínűnek látszó scleroticus plaque eltávolításának fontossága mellett szólhat.

Összefoglalás

A szerzők 24 féltekei tüneteket okozó proximalis carotis plaque scanning elektronmikroszkópos vizsgálatáról számolnak be. Az angiographiával sima felszínűnek ítélt scleroticus plaque-on számos olyan elváltozást észleltek, melyeket embolia forrásnak tartanak. Ezért indokoltnak vélik a haemodynamikailag nem számottevő szűkületet okozó, de tünetképző scleroticus plaque-ok műtéti eltávolítását is.

IRODALOM: 1. *Albert, E. N., Nayak, R. K.*: Surface morphology of human aorta as revealed by the scanning electron microscope. *Anat. Rec.*, 185 223 (1976). — 2. *Barnet, H. J. M.*: Transient cerebral ischemia. Pathogenesis, prognosis and management. Royal College Lecture. *Am. R. Coll. Phys. Surg. Can.* 7, 153 (1974). — 3. *Bodosi M., Mérei F. T.*: Ideggyógy. Szle. A carotis bifurcatio scleroticus eredetű stenosisainak jelentősége és kezelése. 37, 132 (1984). — 4. *Cope, D. A., and Roach M. R.*: A scanning electron microscope study of human cerebral arteries *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 53, 651 (1975). — 5. *Dujovny, M., Kossovsky, N., Lqubeau, J. M., Nelson, D., McManus, G.*: Scanning electron microscopic and X-ray energy spectrographic analysis of the inner surface of human atherosclerotic carotid plaques. *Neurosurgery*, 8, 60 (1981). — 6. *Flora, G., Dahl, E., Nelson, E.*: Electron microscopic observations on human intracranial arteries: changes seen with aging and atherosclerosis. *Arch. Neurol.*, 17, 162 (1967). — 7. *Gács, Gy., Mérei, F. T. and Bodosi, M.*: Ballon Catheter as a Model of Cerebral Emboli in Humans. *Stroke*, 13, 39 (1982). — 8. *Hass, W. K., Fields, W. S., North, R. R., Kritcheff, I. I., Chase N. E., Bauer, R. B.*: Joint study of extracranial arterial occlusion II. Arteriography, technics, sites and complications. *J. A. M. A.* 203, 961 (1968). — 9. *Hertzer, N. R., Beven, E. G., and Benjamin S. P.*: Ultramicroscopic ulcerations and thrombi of the carotid bifurcation. *Arch. Surg.*, 112, 1394 (1977). — 10. *Kawamura, J., Gertz, S. D., Sunage, T., Rennels, M. L., Nelson,*

E.: Scanning electron microscopic observations on the luminal surface of the rabbit common carotid artery subjected to ischemia by arterial occlusion. *Stoke*, 5, 765 (1974). — 11. *Smith, R. R., Russel, W. F., Persy, M. L.*: Ultrastructure of carotid plaques. *Surg. Neurol* 4, 145 (1980). — 12. *Winter, W. J., Györi E.*: Pathogenesis of small cerebral infarcts. *Arch. Path.* 69, 224 (1960).

Хорват Золтан, Бодоши Михай, Мереи Ф. Тибор, Стефанич Янош: Исследование сканирующим электронным микроскопом склеротических бляшек в разветвлении шейного отдела сонной артерии

Авторы сообщают о 24 исследованиях сканирующим электронным микроскопом склеротических бляшек в проксимальном отделе сонной артерии, вызвавших полушарные симптомы. На склеротических бляшках, поверхность которых при ангиографии казалась гладкой, были выявлены такие изменения, которые авторы считают источником эмболии. Поэтому они считают обоснованным также оперативное удаление склеротических бляшек, вызвавших гемодинамически незначительное сужение, но сопровождающихся симптомами.

Horváth, Z., M. Bodosi, F. T. Mérei, J. Stefanits: *Scanning-elektronenmikroskopische Untersuchung der sklerotischen Plaques der Verzweigung der Art. carotis communis*

Bericht über die scanning-elektronenmikroskopische Untersuchung von 24 proximalen Carotis-Plaques, die Hemisphärensymptome hervorgerufen haben. An angiographisch glatt erscheinenden Plaques wurden zahlreiche Veränderungen nachgewiesen, die man für Emboliequellen halten kann. Die operative Aufhebung hämodynamisch unbedeutender Einengungen erscheint deshalb für begründet, wenn sie symptomtombildend sind.

BESZÁMOLÓ

13. Nemzetközi Bálint-találkozó

Ascona, Svájc, 1985. március 28—31.

A találkozónak, melynek szervezője és lelke immár 13. éve Boris Luban-Plozza professzor — svájci, NSZK-beli, osztrák, olasz és néhány más országbeli szakember mellett ezúttal négy magyar résztvevője is volt (Petri Gábor akadémikus, Szilárd János, Schnell Endre és Orián Géza o. h.). A találkozó rendezvénysorozata és számos ottani résztvevővel lehetségessé vált véleménycsere alapján véltük indokoltnak néhány tanulság közreadását. A kb. 350 résztvevő kb. egyenlő arányban orvosokból és orvos-tanhallgatókból állt, ami az asconai Bálint-találkozóknak egyik sajátossága („Asconai modell”). A program pszichoszomatikus témájú, valamint az orvos—beteg kapcsolat tartalmát és időszerűségét taglaló előadások mellett a Bálinti módszerekről folytatott vitából, nagycsoport és kicsi csoport ülésekből állt, nem szólva egy nagyon hangulatos népzenei estéről.

Véleményünk szerint közhasznú tanulságok a következők:

a) Bálint Mihály életműve, gondolatai, szemlélete nyilván az egyetemes emberi kultúra részét képezik, de részét képezik annak a sem idehaza, sem külföldön kellően nem ismert és elismert vonulatnak is, amellyel népünk és hazánk hozzájárult az egyetemes kultúrához. Amikor nemzetközileg és itthon is Bálint Mihály jövő évi 90. születésnapjára emlékkongresszus szervezésével készülünk, ennek a gondolatnak a tudatosítására és az ennek érdekében szükséges teendők elvégzése nem lebecsülendő feladat.

b) A találkozón igen nagy vitát váltott ki a Bálinti módszerek iránt fogékony és azzal dolgozó gyakorló általános orvosok részéről a pszichiáterek érzéketlensége, ill. nem kellő fogékonysága a Bálinti módszerek iránt. Természetesen a kritika, vagy az észrevétel fordítva is igaz, mert az ez iránt érzékeny pszichiáterek joggal hiányolják az általános orvosok jórészt érzéketlenségét és nem kellő igényességét ebben a vonatkozásban, hiszen pl. hazánkban is csupán elenyésző számú az a nagyon tiszteletre méltó töredék a gyakorló orvosok közül, aki másként gondolkodik. Ezen a találkozón is végigvonult a „Schulmedizin” és a más módszerek szemlélete közötti feszültség, sajnálatos módon ott is azzal a helytelenül vaglyagos kicsengéssel, amely a nyitottságot, a demokratikus módszereket, az újszerű szemléletet akár a szakismeretek alternatívájának is hajlandó értékelni, pedig nyilvánvalóan ezek nem alternatívák, hanem kiegészítő értékek.

c) Nagy vitát váltott ki a találkozón több vonatkozásban, ill. több síkon is a Bálinti módszerek és szemlélet értelmezése. Szenvedélyesen képviselték igazukat azok, akik „ortodox” módon tartják csak megengedhetőnek a Bálinti módszerek alkalmazását. Ebbe a csoportba tartozott az a főleg angolok által képviselt szemlélet, mely szerint csak pszichoanalitikus képzettségű személy vezethet Bálint-csoportot, Ezzel szemben az NSZK-beli, svájci, olasz résztvevők rugalmasabb álláspontot képviseltek, t. i. a pszichoterápiás képzettséget tartották a Bálint-csoport vezetésére való jogosultság kritériumának, ez utóbbinak természetesen az analitikus ismeretek részét képezik. A mintegy harmadik álláspontot, az ennél is liberálisabb csoportvezetési kritériumokat viszont bírálták (pl. Ammon nézeteit).

Abban azonban mindenki egyetért, hogy a Bálint-csoportot el kell határolni mind az eszmegbeszélő, mind az önismereti, mind a terápiás csoporttól, ha a határokat nem is lehet élesen megvonni. A Bálint-csoportban a munka az orvos—beteg kapcsolatra összpontosul, mégpedig annak főleg a szubjektív elemeire. Az orvosnak a beteggel kapcsolatos érzelmei, indulatai, elhárításai kerülnek értelmezésre és ezek mintegy szerves részét képezik a bálinti értelemben vett diagnózisnak. Ezeknek a többnyire tudattalan folyamatoknak a feltárása — melyek egyébként sokszor a terápiás munka akadályát képezik — képessé teszi az orvost betege és a helyzet jobb megismerésére és következőképpen színvonalasabb és minőségibb gyógyító tevékenységére. Mivel a munka célja a jobb terápiás hatás elérése, feltétel, hogy a referáló orvos élő és hozzá visszatérő személyről beszéljen, mégpedig olyanról, aki számára „itt és most” jelent problémát. A referálásnak nem előre elkészített és kidolgozott „esetismertetésnek” kell lennie, hanem spontán szubjektív megnyilvánulásnak. A csoportvezető (vagy vezető) feladata egyrészt az, hogy a beszélgetést az elmondott keretek között tartsa, ill. ha a résztvevők azt bármilyen irányba elviszik, pl. csak az orvos személyével

kezdenek el foglalkozni (önismereti irány) vagy az „eset” objektív elemzésébe kezdenek (esetmegbeszélő irány, elhárítás), akkor azt oda visszatérleje, másrészt, hogy reflektálja azt a pszichodinamikai folyamatot, mely a csoportülés során történik. Kritérium a terápiacentrikusság, a csoport. a páciensek problémáival és ne a terapeutáéval foglalkozzék; a páciens sorsának megoldását segítse elő. Amikor hazánkban az utóbbi években örvendetes módon elterjedt a csoportfoglalkozás és a pszichoterápia iránt kevésbé elkötelezett, ill. abban kevésbé hívó pszichiáterek és más szakemberek részéről is, akkor ezeket a gondolatokat nem felesleges megemlíteni.

d) Már utaltunk arra, hogy a résztvevők jelentős része egyetemi hallgató volt. Ez tudatosan történik. A találkozó egyik igen elgondolkozttató ünnepélyes pillanata az volt, amikor sor került a hallgatók pályázatait elbíráló zsüri döntésének ismertetésére és az 5000 svájci franknyi díjak szétosztására. Ebben az évben 18 hallgató adott be pályázatot, ezek kivétel nélkül az orvos—beteg kapcsolattal foglalkoztak. Jellemző, hogy az első díjat nyert NSZK-beli VI. éves orvostanhallgató miről írt: neurológiai osztályon volt szolgálatban, amikor beszállítottak egy hemiplégiás pácienset. Leírja a páciens indulatait az intézettel, étellel, hozzátartozóival szemben, az ő indulatait a páciens iránt és a nemtörténés miatt (t.i. 3 órán keresztül nem intéződött el a páciens sorsa), végül kiderült, hogy a páciensnek funkcionális, konverziós tünete a hemiparesis. Ennek az esetnek a kapcsán elhatározta, hogy munkacsoportot alakít hasonló jellegű betegek ellátása érdekében, leírja „kálváriáját”, amíg az egyetem, a tanárok, a vezetés részéről a különböző engedélyeket ennek legalizálására megkapja, majd a létrehozott hallgató-munkacsoport részére megszervezett egy Bálint-csoport jellegű találkozó-sorozatot, saját képzésük fokozása és érdemlegesebb munkájuk érdekében.

Jelentős sikernek kell tartanunk, hogy ezen a színvonalas pályázaton Orián Géza szigorló orvos kollégánk első magyarként és első szocialista országból érkezett pályázóként második díjat nyert. Dolgozatában egyrészt az orvosképzés pszichológiai és pszichoterápiás vonatkozású hiányosságaival foglalkozott, másrészt néhány frappáns eset ismertetésével mutatott rá arra, hogy bizonyos esetekben az orvos (ill. hallgató)—beteg kapcsolat tudatos kezelése önmagában milyen terápiás hatású lehet. Tanulmányára Luban-Plozza professzor már a kongresszust megnyitó előadásában utalt, mondván, hogy ez is bizonyítéka annak, mennyire hasonló problémákkal kell megküzdeni ott is, mint itt.

A hallgatók szerepe tematikus értékelést is nyert, ill. helyet kapott. A zárszóban Luban-Plozza részéről mondott gondolatot idéznék ezzel kapcsolatban: a hallgatók sok olyant mondhatnak nekünk, amit meg kell hallanunk, de amit nem akarunk meghallani. Ugyanezt egy másik résztvevő úgy fogalmazta meg, hogy „a hallgatóktól szívesebben és könnyebben fogadjuk el azt, amit munkatársainktól nem szeretünk hallani.”

e) A pszichoszomatikus betegek nagyságrendje jól ismert. Éppen ezért hazánkra is teljesen érvényesnek kell tekintenünk azt a gondolatot, melyet a vitában többen megfogalmaztak, t.i. hogy legalább olyan természetesnek kell lennie a pszichésnek látszó problémák megoldását pszichés síkon elkezdeni, mint aholgy pl. az, hogy az extrauterin graviditást először operálni kell, és csak utána elemezni az ebből következően megváltozott esetleges pszichés és szomatikus állapotot. Sekély vígasz, ami a vitából egyértelműen kitűnt, t.i. hogy a résztvevők többségét kitevő országokban is még harcolni kell annak érdekében, hogy egyértelműen pszichésnek látszó tünetekkel jelentkező beteg ellátásakor megszűnjék az a fordított esetben súlyos hibának minősülő magatartás, az a defenzivitás, amely csak mindenféle organikus lehetőség kizárása után meri vállalni a pszichés jellegű diagnózist és az ennek megfelelő tennivalókat.

Dr. Schnell Endre

Dr. Szilárd János

JUMEX[®] CHINOIN BUDAPEST

tabletta



ANTIPARKINSONICA

A mitokondriális monoamino-oxidáz (MAO) két fő típusát, az A és B típust különböztetik meg. A JUMEX a B típusú MAO szelektív bénítója. A két enzim egyenlőtlenül oszlik meg a szervezetben. Emberben a bélben majdnem kizárólag MAO-A, az agyban főleg MAO-B található. A két enzim szubsztrát-specifikása különböző. A MAO-A bontja a szerotonint, az adrenalint és a noradrenalint, a MAO-B szelektív szubsztrátja a feniletamin, a dopamint pedig mindkét enzim metabolizálja. A parkinsonismus szempontjából fontos nigrostriális neuronokban emberben MAO-B található. A JUMEX az enzim gátlásával a sérült dopaminerg neuronokban növeli a dopamin-szintet, és levodopával együtt adva nagy dopamin-koncentrációt biztosít a corpus striatumban. Fokozza a levodopa hatását, lerövidíti a kedvező hatás kialakulásának latencia idejét, megnyújtja a hatástartamot. Nem gátolja az egyéb monoaminok lebomlását, ezért nem hozza létre a hagyományos, nem szelektív MAO-bénítók mellékhatását (hipertónia krízis).

ÖSSZETÉTEL:

5 mg selegilinum hydrochloricum tabl.-ként.

JAVALLAT:

Parkinsonismusban a levodopa terápia adjuválása. A jó terápiás effektus fenntartása mellett a levodopa mennyisége esetenként csökkenthető. Alkalmazható a parkinsonismus minden fázisában, különösen előnyös előrehaladott parkinsonismusban, ahol a betegek állapota jelentős napszakos ingadozást mutat. Ezekben az esetekben az éjjel teljesen kiürült dopamin-raktárakat a reggel nagy mennyiségben adott levodopa gyorsan feltölti, de viszonylag gyorsan ismét hatástalanná válik. Ez az on-off periódusváltás a betegnek rövid időre jó mozgáskészséget biztosít, majd újból hirtelen akinesis alakul ki az újabb gyógyszeradag bevételéig.

Ez az akinesis Jumex alkalmazásával jelentősen csökkenthető.

ELLENJAVALLATOK:

Minden dopaminhiánnyal nem járó extrapiramidális megbetegedés (esszenciális, familiáris tremor, Huntington chorea stb.).

ADAGOLÁS:

Fekvőbeteg-gyógyintézeti beállítás szükséges. Szokásos kezdő adagja napi 1–2 tabl. (5–10 mg), reggel, esetleg reggel-esti elosztásban. Néhány hét múlva a kezdő adag a felére csökkenthető.

KOMBINÁLT KEZELÉS:

A levodopa szubsztitúció mértéke Jumex adása során esetenként csökkenthető; az egyéb antiparkinsonos szerek (paraszimpatolitikumok, amantadin stb.) alkalmazását rendszerint nem befolyásolja.

MELLÉKHATÁSOK:

Meggyeznek a levodopa-túladagolás nem kívánt hatásaival. Amennyiben a levodopa mennyiségét nem csökkentik a megfelelő, individuális mértékben, annak mind cerebrális mellékhatásai (nyugtalanág, álmatlanság, hallucinációk, téves eszmék, hyperkinesis), mind extracerebrális hatásai (elsősorban gyomor-bélpanaszok) fokozódhatnak a Jumex adagolására.

A dekarboxiláz-gátlóval kombinált levodopa-terápia kiegészítése JUMEX-szel kedvezőbb, mert kisebb az extracerebrális mellékhatások kialakulásának lehetősége.

CSOMAGOLÁS: 50 tabl.

Tértítés: 4,-Ft

MEGJEGYZÉS:

✖✖ Csak vényre adható ki egyszeri alkalommal. Az orvos akkor rendelheti, ha azt a területileg, ill. szakmailag illetékes fekvőbeteg ellátó osztály, szakrendelés (gondozó) szakorvosa javasolja. Parkinson-kórban és szindrómában szenvedő betegnek a kezelőorvos (a körzeti, üzemi orvos, az ideg-elve szakrendelés (gondozó) szakorvosa) térítésmentesen rendelheti.



IMAP SZUSZPENZIÓS INJEKCIÓ

Összetétel: 4 mg fluspirilenum (2 ml) amp.-ként.

Javallatok: Schizopren betegek hosszú időn át szükséges fenntartó kezelése, a pszichiátriai osztályról történő elbocsátásukat követően folyamatos gyógykezelésük biztosítása, munkaterápiás foglalkoztatásuk, rehabilitációjuk elősegítése.

Ellenjavallatok: Parkinsonizmus, mozgászavarokkal járó betegségek, depressziós állapot.

Adagolás és alkalmazás: Kizárólag i. m., lehetőleg azonban i. glutealisan adható. Az injekciót hetenként egyszer adjuk. A kezdő adag általában 3 ml, amely a szükséglethez mérten 4, majd 5 ml-re emelhető. Az optimális hatás elérése után az adag fokozatosan és lassan csökkenthető a fenntartó heti 1—3 ml (2—6 mg)-ig. Tartós kezelés esetén 3—4 hetenként a gyógyszer szokásos adagja esetleg csökkenthető. A kúra időtartama 3—6 hónap, de egyes esetekben 1 év is lehet.

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

Mellékhatások: Etrapiramidális hypokinesis, dyskinesisek enyhébb formái, kivételes esetben akathisia; az injekció beadását követően 6—12 óra múlva jelentkeznek és 24—48 óráig tartanak. Általában nem érik el a Haloperidol kezelés kapcsán észlelt erősségi fokot és a kezelés megszüntetését nem teszik szükségessé. Helyes, ha az Imap injekcióhoz — annak adagjától függően — 1—3 ml Tremblex injekciót szívunk fel ezen mellékhatások kivédése céljából. A tartós kezelés soványodást, gyengeséget, álmatlanságot okozhat, amelyek megfelelő gyógyszerekkel megszüntethetők. Egyes esetekben — hasonlóan más neuroleptikumokhoz — depresszió alakulhat ki, amely az adag csökkentésével és óvatos antidepresszáns, esetleg ES kezelést tehet szükségessé.

Gyógyszerkölcsonhatás: *Óvatosan adandó:*

— barbiturátokkal (egymás hatását erősítik);

— sympathomimeticumokkal (vasoconstrictor és vasopressív hatás gyengülése).

Figyelmeztetés: Bár teratogén, embriotoxikus hatása a vizsgálatok szerint nincsen, a terhesség első harmadában — más központi idegrendszerre ható gyógyszerekhez hasonlóan — alkalmazása nem ajánlatos. Hatása alatt fokozott elővigyázatosság szükséges. A gyógyszer bevétele után 8—10 órán belül vagy folyamatos szedése esetén a kúra időtartama alatt járművet vezetni, magasban vagy veszélyes gépen dolgozni tilos.

Alkalmazásának időtartama alatt szeszes italt fogyasztani tilos!

Használat előtt az amp. felrázandó!

Megjegyzés: \pm Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint egyszer vagy kétszer ismétlődő. Az a szakrendelés (gondozó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallatai szerinti betegség esetén a beteg gyógykezelésére területileg és szakmailag illetékes. Az illetékes mentálhigiénés (ideg)gondozó szakorvosa térítésmentesen rendeli.

Csomagolás: 3×2 ml-es amp., 50×2 ml-es amp.

KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST X.